



Impactos do expossoma na pele de mulheres na menopausa: da fisiologia ao manejo

Impacts of exposome on the skin of menopausal women: from physiology to management

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2022150240>

RESUMO

As alterações hormonais somadas aos fatores expossomais extrínsecos, incluindo fatores socioambientais e de estilo de vida, afetam a qualidade de vida da mulher no climatério. A sintomatologia durante o climatério é variável e, surpreendentemente, a maioria das mulheres não está ciente de que a menopausa afeta a pele. Entre as mudanças percebidas, destacam-se aumento de ressecamento, rugosidade, flacidez e atrofia da pele. Este artigo revisa a relação entre expossoma e menopausa, com foco em auxiliar dermatologistas na orientação das pacientes que buscam cuidados preventivos e tratamentos para melhorar a qualidade de vida e da pele na menopausa.

Palavras-chave: Menopausa; Perimenopausa; Pós-menopausa; Climatério; Expossoma; Envelhecimento da pele

ABSTRACT

Hormonal changes added to extrinsic exposure factors, including socio-environmental and lifestyle factors, affect the quality of life of climacteric women. Symptoms during the climacteric are variable, and most women are not aware that menopause affects the skin. Among the perceived changes, there is an increase in dryness, roughness, sagging, and atrophied skin. This article reviews the relationship between exposure and menopause, focusing on helping dermatologists to guide patients on preventive care and treatments to improve skin and quality of life in menopause.

Keywords: Menopause; Perimenopause; Postmenopause; Climacteric; Exposome; Skin aging

Artigo de Revisão

Autores:

Daniela Alves Pereira Antelo¹
Isabella Tartari²
Jací Maria Santana³
Ursula Metelmann⁴
Isabela Bussade⁵
Jardis Volpe⁶

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Dermatologia, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

² Espaço Bella Tartari, Ginecologia, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Hospital Otávio de Freitas, Dermatologia, Recife (PE), Brasil.

⁴ Complexo Hospitalar Padre Bento, Dermatologia, Guarulhos (SP), Brasil.

⁵ Clínica Isabela Bussade, Endocrinologia, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶ Clínica Volpe, Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Daniela Alves Pereira Antelo
Email: dradanielaantelo@gmail.com

Fonte de financiamento: L'Oréal Brasil proveu fundos para a reunião do grupo de autores.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 31/03/2023

Decisão Final: 05/05/2023

Como citar este artigo:

Antelo DAP, Tartari I, Santana JM, Metelmann U, Bussade I, Volpe J. Impactos do expossoma na pele de mulheres na menopausa: da fisiologia ao manejo. *Surg Cosmet Dermatol.* 2023;15:e20230240.



INTRODUÇÃO

A menopausa é reconhecida retrospectivamente, após 12 meses consecutivos de amenorreia, e definida como a interrupção permanente da menstruação, o que ocorre inevitavelmente em todas as mulheres, geralmente entre os 48 e 53 anos de idade.^{1,2} No Brasil, a média etária da ocorrência da menopausa natural é de 51,2 anos³ e, geralmente, é precedida por um curso de perimenopausa, período que se estende da transição menopausal até um ano após a menopausa que, normalmente, é mais sintomática devido às oscilações hormonais (Figura 1).^{4,5}

A idade da transição menopausal, os sinais e os sintomas relativos à menopausa são multifatoriais e influenciados por fatores intrínsecos e exossomais, incluindo fatores socioambientais e de estilo de vida.⁶⁻⁸

Com o aumento na expectativa de vida brasileira, as mulheres tendem a passar mais de um terço de suas vidas na fase pós-menopausa,⁴⁴ o que torna extremamente relevante a busca pela manutenção da qualidade de vida durante o climatério, momento em que ocorrem mudanças corporais e na vida social, afetiva³, sexual, familiar e ocupacional.^{2,4}

Diante disso, essa revisão bibliográfica tem como objetivo relacionar o impacto dos fatores exossomais na fisiologia às manifestações clínicas dermatológicas durante a menopausa, além de sugerir algumas orientações práticas para o manejo dessas pacientes.

FATORES DO EXOSSOMA E AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DERMATOLÓGICAS NA MENOPAUSA

Fisiologia na menopausa

A base fisiológica das manifestações clínicas na menopausa mostra-se complexa e relacionada, sobretudo, a alterações

hormonais, em particular à redução do nível de hormônios estrogênicos.^{7,9,10}

A diminuição na quantidade de folículos primordiais nos ovários ao longo da vida provoca alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, acarretando redução da produção de inibina B, estradiol e progesterona.^{5,7,9}

Uma menor produção de inibina B, cuja função normal é inibir a secreção de hormônio folículo-estimulante (FSH, da sigla em Inglês), provoca uma aceleração no desenvolvimento folicular, levando a encurtamento dos ciclos menstruais e à ovulação irregular no período de transição menopausal.^{5,9}

Quanto mais a menopausa se aproxima, a produção ovariana de estradiol e de hormônio antimülleriano (AMH, da sigla em Inglês) – que reflete a reserva folicular ovariana – diminui, enquanto a produção de androstenediona e testosterona continua inalterada no início da menopausa, contribuindo substancialmente para o aumento dos níveis de testosterona circulante por cerca de dez anos.^{5,9}

Na pós-menopausa, o FSH e o hormônio luteinizante (LH, da sigla em Inglês) tendem a estar aumentados, e a concentração de estradiol, por sua vez, diminuída em até 80%, passando a estrona a ser o estrogênio circulante predominante.⁵ Um desequilíbrio entre estrogênios e androgênios após a menopausa é fortalecido pela diminuição das concentrações da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG, da sigla em Inglês), que se liga especificamente à testosterona e ao estradiol, e pelo subsequente aumento do índice de androgênios livres.^{9,10}

A diminuição da progesterona aumenta o impacto dos hormônios androgênicos na glândula sebácea e no folículo piloso.^{4,9}

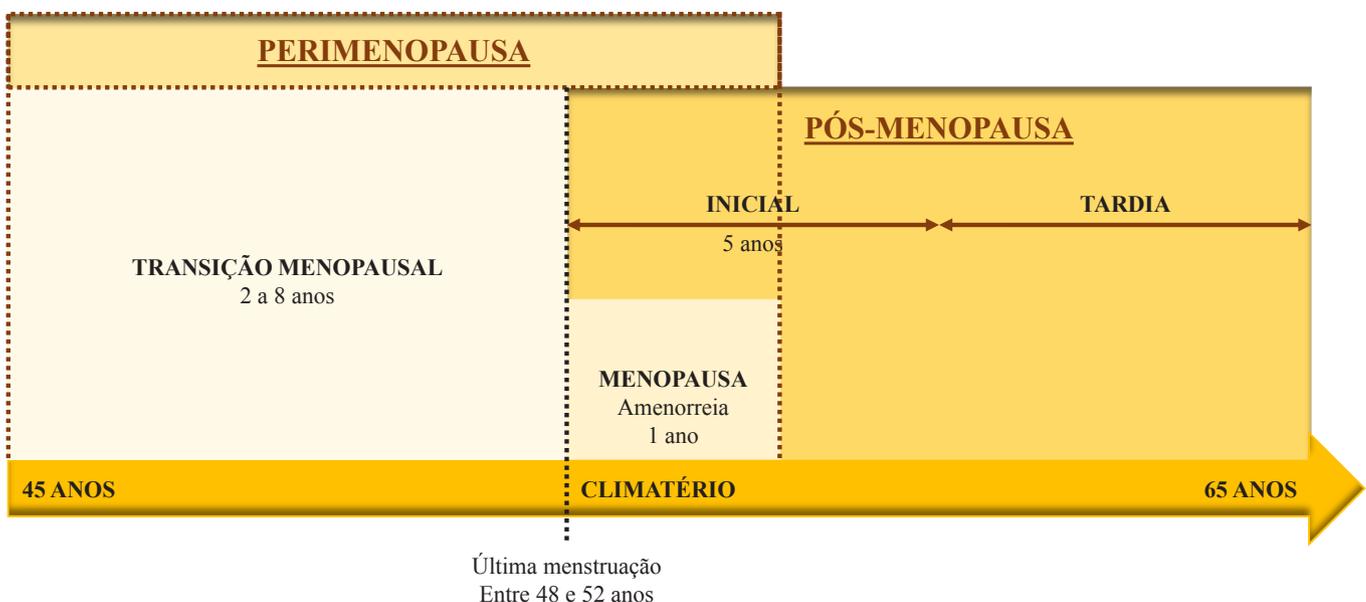


FIGURA 1: Estágios do climatério

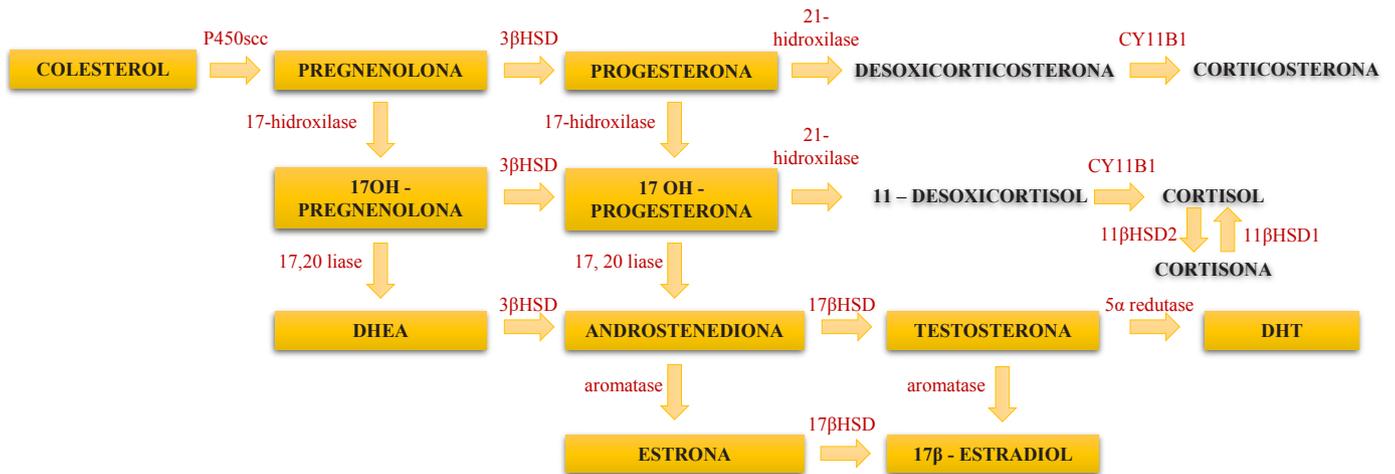


FIGURA 2: Esteroidogênese na pele a partir do colesterol

Nos tecidos periféricos, desidroepiandrosterona (DHEA, da sigla em Inglês) e seu metabólito sulfatado (DHEA-S, da sigla em Inglês) podem ser convertidos intracelularmente em androgênios mais potentes ou em estrogênios.^{9,11}

A produção de estrogênios nas mulheres ocorre cerca de 75% nos tecidos periféricos durante a pré-menopausa e quase 100% na pós-menopausa.¹²

Após a menopausa, as células cutâneas e as dos vasos sanguíneos, além dos tecidos periféricos, tornam-se locais de síntese de estrogênio de grande importância.^{11,12}

Apesar de a esteroidogênese em tecidos não clássicos ser modesta, as células cutâneas produzem e regulam peptídeos do hormônio liberador de corticotrofina (CRH, da sigla em Inglês), além de outros hormônios como IGF-1, hormônio estimulante da tireoide (TSH, da sigla em Inglês), fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1, da sigla em Inglês), vitamina D3, catecolaminas, acetilcolina, serotonina e melatonina.¹²⁻¹⁴

As vias esteroidogênicas cutâneas a partir do colesterol estão esquematizadas na Figura 2.

Além disso, a pele é o maior alvo não reprodutivo sobre o qual o estrogênio atua, por meio da ligação aos seus receptores alfa e beta ($ER\alpha$ e $ER\beta$, da sigla em Inglês), expressos pelos queratinócitos e fibroblastos^{14,15}, e do receptor de estrogênio de membrana acoplado à proteína G (GPER1, da sigla em Inglês).^{7,10,16}

Para preservar a integridade estrutural e sua função de barreira, a pele apresenta um sistema neuroendócrino integrado ao sistema imunológico cutâneo por meio de neuropeptídeos pró e anti-inflamatórios, citocinas e hormônios.¹² A diminuição dos níveis de estrogênio durante a perimenopausa tem sido associada a alterações imunológicas que incluem o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF-alfa), diminuição da produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) bem como capacidade reduzida de responder a patógenos.^{12,13}

Fatores exossomais

Além dos fatores genéticos, os principais fatores exossomais envolvidos na menopausa podem ser sistematizados a partir das três dimensões da ciência do exossoma: interno, externo geral e específico (Figura 3).¹⁷

Fatores internos

A maioria das mulheres que vivenciou a transição menopausal e a pós-menopausa relata diversos sintomas decorrentes de fatores internos e constitucionais como a composição corporal, o metabolismo e as mudanças hormonais.^{13,18}

De modo geral, os hormônios sexuais diminuem com o avanço da idade e influenciam o envelhecimento intrínseco da pele, levando a senescência celular, encurtamento do telômero, diminuição da capacidade proliferativa celular, inflamação crônica, danos ao DNA mitocondrial e aumento de radicais livres.¹⁹

Existe uma forte correlação entre a deficiência de estrogênio que ocorre com a menopausa e a perda de colágeno cutâneo.^{8,20} Nos primeiros cinco anos após o marco da menopausa, há uma perda muito acelerada de colágeno (de até 30%), com grande repercussão clínica, e o conteúdo total de colágeno I e III diminui a uma taxa média de 2,1% ao ano em mulheres na pós-menopausa em um período de 15 anos.^{6,9,21} A maioria dos estudos sugere que a perda de colágeno está mais intimamente relacionada à idade pós-menopausa do que à idade cronológica e, portanto, reflete efeitos hormonais.^{6,9,15,20}

Mudanças degenerativas aceleradas nas fibras elásticas foram observadas em mulheres com menopausa prematura,^{6,20} com aumento de 1,1% ao ano da distensibilidade da pele facial e diminuição de 1,5% da elasticidade ao ano.²¹ Em mulheres na pós-menopausa, uma suave distensão da pele do dorso da mão pode levar três a quatro vezes mais tempo para se reconstituir do que em mulheres na pré-menopausa, devido à alteração do arranjo de fibras na interface entre epiderme e derme causada pela expressão diminuída de colágeno e degradação de elastina, além

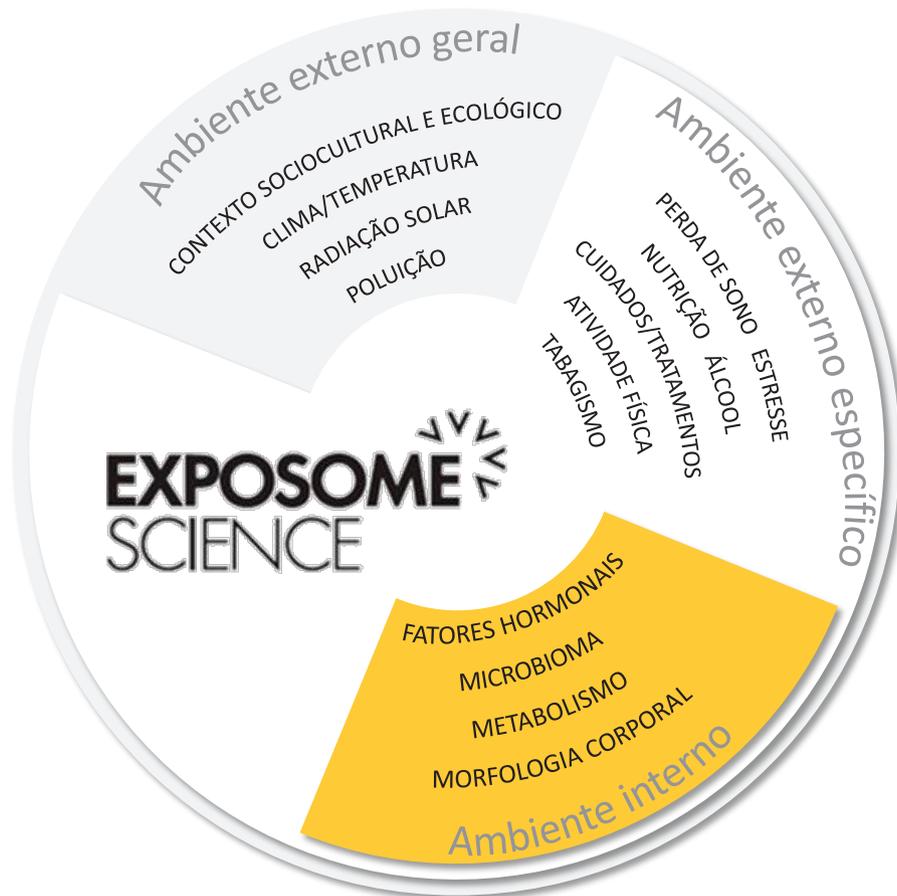


FIGURA 3: Exposoma da pele na menopausa nas dimensões ambiente externo geral, ambiente externo específico e ambiente interno

da falta de glicosaminoglicanos (GAGs), proteoglicanos (PGs) e baixa hidratação da derme.^{16,22} A perda desses componentes provoca um aumento da rigidez e uma diminuição da elasticidade na derme.^{6,16} A elasticidade da pele parece diminuir a uma taxa de 1,5% ao ano em mulheres na pós-menopausa.⁹

A diminuição dos GAGs com a idade altera o teor de água na matriz extracelular e, além de aumentar a eliminação transepidérmica de água, contribui para ressecamento, rugas e atrofia da pele.^{6,20}

No final da perimenopausa, o nível de estrogênios diminui muito, alterando a proporção entre estrogênios e androgênios e favorecendo a atividade androgênica, com aumento temporário da oleosidade. No período pós-menopausa, pelo contrário, o nível de sebo diminui acentuadamente em consequência de diversas mudanças bioquímicas, incluindo a queda no nível de testosterona.^{4,6,9} O declínio da atividade da glândula sebácea pós-menopausa também pode contribuir para o ressecamento cutâneo, uma das condições dermatológicas mais comuns em mulheres na pós-menopausa.⁶ Nos países tropicais, como o Brasil, principalmente pelo clima que favorece a persistência de oleosidade facial mesmo em peles maduras e pela alta frequência de pacientes com peles mistas a oleosas²³, a perda da hidratação da pele tende a ocorrer primeiramente na área corporal, sendo

percebida mais tardiamente na face.⁶

A influência dos hormônios sexuais na produção de sebo também afeta o pH da superfície da pele, que aumenta significativamente com a idade, o que parece prejudicar a função de barreira da pele.^{4,24} A função de barreira da pele apresenta-se prejudicada principalmente pela atrofia da epiderme em função da diminuição da atividade da camada basal e sua estreita interação com a derme.^{1,24}

Na pós-menopausa, a deficiência de estradiol está relacionada a menor capacidade de defesa contra o estresse oxidativo, diminuição do teor de água da pele, atrofia por perda de colágeno na derme, rugas finas com diminuição da elasticidade da pele, danos no processo de cicatrização cutânea, redução da vascularização e flogachos.²⁵ As alterações cutâneas agravadas pela redução na microcirculação e atrofia da rede vascular dérmica pós-menopausa resultam na redução do fornecimento de nutrientes e hormônios circulantes.⁹

O número de melanócitos também diminui a uma taxa de 10–20% por década de vida em mulheres na pós-menopausa, levando à perda da uniformidade no tom da pele.⁵ Por vezes, a pele apresenta pigmentação moteada.

A partir da menopausa, ocorre a redução da ação proliferativa do estrogênio nos queratinócitos e fibroblastos, num

cenário em que há diminuição da renovação celular com a idade, e a pele torna-se, então, mais frágil e cada vez mais suscetível a traumas. Enquanto as cicatrizes características da pré-menopausa são mais pigmentadas e elevadas, na pós-menopausa ocorre uma cicatrização mais lenta em resposta à diminuição da atividade metabólica, com cicatrizes mais planas e esbranquiçadas.^{6,7}

O impacto das alterações hormonais da menopausa pode estar correlacionado às diferentes raças. Em estudos anteriores, verificou-se que a pele negra apresenta maior perda de água transepidermica e maior coesão intercelular dentro da camada córnea, fibroblastos maiores e mais numerosos, com menor atividade da colagenase, hiperatividade dos melanócitos e proteção maior contra as radiações solares devido ao maior conteúdo de melanina e à distribuição dos melanosomas na pele negra em relação à branca.²⁶ Com isso, diferenças raciais significativas no envelhecimento são observadas principalmente pelo menor fotodano na pele negra. O efeito dos hormônios na progressão do envelhecimento da pele em mulheres pós-menopausa foi estudado prospectivamente em diferentes raças, com avaliação de rugas na face e no pescoço e da rigidez cutânea na frente e nas laterais da face.²⁶ As mulheres negras apresentaram menos rugas em comparação às mulheres brancas em todos os quatro anos do estudo, com ou sem terapia de reposição hormonal, reforçando o papel fotoprotetor da melanina. Por outro lado, mulheres negras, em comparação com mulheres brancas, apresentaram diminuição mais significativa na rigidez facial total após quatro anos de acompanhamento, apesar de a rigidez da pele ter diminuído em todos os grupos. Nesse estudo, a terapia hormonal não pareceu afetar as rugas ou a rigidez da pele na maioria das áreas da face.²⁶

Fatores externos gerais

Socioambientais

No contexto externo geral, diversas mudanças psicossociais, de ordem afetiva, sexual, familiar, ocupacional, podem ocorrer durante a transição menopausal.^{2,27} As mudanças na composição corporal e distribuição de gordura, mesmo em casos sem modificações no peso corporal, podem afetar a autopercepção da imagem e potencializar transtornos de humor que variam conforme a cultura de cada sociedade em relação ao envelhecimento feminino.² Fatores como imagem corporal, relações interpessoais, status sociocultural e o papel da mulher de meia-idade podem influenciar o comportamento da mulher em relação à menopausa e impactar sua percepção sobre a intensidade dos sintomas. Estudos mostraram que mulheres insatisfeitas com sua aparência apresentaram mais sintomas de menopausa.¹⁹

Radiação UV

Em países com alta incidência de radiação UV, como o Brasil, é preciso estar atento ao equilíbrio entre os benefícios e malefícios ligados à exposição solar.^{8,25,28} Em mulheres na pós-menopausa, um estudo epidemiológico em larga escala observou que a maior exposição à radiação UV estava associada a níveis menores de estradiol e estrona, e níveis elevados de FSH

e LH. Um dos mecanismos para explicar a associação negativa entre os estrogênios e a radiação UV é baseado no metabolismo da vitamina D e no seu armazenamento no tecido adiposo, principal local de produção de estrogênio em mulheres na pós-menopausa.²⁹

Poluição

Além da radiação UV, novas evidências sugerem que a poluição ambiental, particularmente por poluentes orgânicos persistentes, pode interferir no sistema endócrino e afetar a síntese dos hormônios esteroides e da tireoide, além de inibir a atividade e a expressão do citocromo P450 e, indiretamente, causar deficiência de vitamina D.¹⁴

Fatores externos específicos

Estresse e sono

Uma rotina estressante e a privação do sono formam um ciclo vicioso, uma vez que o estresse, além de contribuir para um estado pró-inflamatório, provoca um aumento nos níveis de cortisol, que retarda o início do sono.²⁵

A perda da arquitetura do sono, a fragmentação do sono e o despertar precoce são fenômenos bem caracterizados na transição menopausal, interligados à menor produção melatoninérgica e, em parte, à redução do estrogênio sérico. A prevalência de distúrbios do sono em mulheres na perimenopausa varia de 39 a 47%.³⁰ Essas condições perturbam o ritmo circadiano e levam a disfunções celulares, causando efeitos sistêmicos e induzindo alterações cutâneas.^{8,30} A privação do sono por tempo prolongado pode alterar os processos de cicatrização cutânea, a resposta imunológica e promover degradação da matriz dérmica.²⁵

O cortisol e as citocinas pró-inflamatórias prejudicam a produção e integridade das fibras de colágeno, por meio de processos mediados por glicocorticoides, aumentam a atividade das metaloproteinases da matriz extracelular (MMP, da sigla em Inglês), promovem perda de água e danos ao DNA.¹⁹

A ativação de glicocorticoides endógenos, mediada por uma maior expressão de 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase-1 (11 β -HSD1, da sigla em Inglês), amplia o nível de cortisol na pele, inibindo a diferenciação de queratinócitos e diminuindo a expressão de citocinas necessárias para manter a função de barreira cutânea.¹⁸

Em resposta à carga psicobiológica da menopausa, o cortisol desempenha um papel importante, e sua produção aumenta durante o estágio final da transição menopausal, levando ao estado de hipercortisolismo, associado a uma pior qualidade endotelial.^{18,31}

Novos biomarcadores foram identificados na camada córnea da pele pós-menopausa, com aumento significativo das proteínas cutâneas calmodulin-like, desmogleína 1, placoglobina de junção e proteína de choque térmico, o que pode afetar o processo de descamação epidérmica, com acúmulo de células na camada córnea. Por outro lado, os níveis de transglutaminase-3, apolipoproteína D e ceramidase ácida foram significativamen-

te reduzidos na camada córnea pós-menopausa, provavelmente refletindo a redução da secreção do suor e a pele mais seca.^{15,25}

Tabagismo

Outro fator importante que leva ao envelhecimento precoce da pele é o tabagismo. Para alguns autores, o tabagismo contribui mais para a formação de rugas faciais do que a exposição solar.¹⁴ Grandes alterações ocorrem principalmente na derme, resultando em degeneração do colágeno, deposição de material elástico anormal, aumento de GAGs e PGs disfuncionais e dilatação dos vasos com espessamento das paredes. Na epiderme, o tabagismo aumenta a displasia de queratinócitos e a rugosidade da pele numa relação dependente da quantidade de exposição ao fumo à base de tabaco.¹⁴ Um estudo em 730 mulheres pós-menopausa, divididas em grupos de acordo com seu status de tabagismo (fumantes atuais, ex-fumantes, nunca fumantes), mostrou que a terapia de reposição hormonal (TRH) não melhorou os escores de rugas faciais nas pacientes tabagistas, mas melhorou as rugas das pacientes não fumantes. Isso sugere que os danos à pele facial causados pelo uso de tabaco por longo prazo podem não ser reversíveis com a terapia com estrogênio.¹⁴

Nutrição

Durante a perimenopausa, a labilidade emocional e a ansiedade aumentam o risco de a mulher desenvolver transtornos de compulsão alimentar, que podem ser acompanhados por mudança na percepção de paladar e predileção por doces/carboidratos, favorecendo a hiperglicemia e a obesidade associada à disfunção metabólica.^{2,5,9} Consumo excessivo de alimentos ou ingestão de açúcares e carboidratos processados tendem a ser os principais contribuintes para a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs, da sigla em Inglês), pois impactam na glicação, que é a ligação não enzimática de açúcares com proteínas. Os AGEs afetam as ligações entre as fibras de colágeno, reduzindo a elasticidade da pele e das paredes internas dos vasos sanguíneos, predispondo a doenças crônicas relacionadas à idade, como hipertensão e doenças cardiovasculares.²⁵

Atividade física (ou sedentarismo)

Estudos com mulheres climatéricas, acima de 40 anos de idade, mostraram, entre outros fatores, que a prática de exercícios físicos em ambientes abertos ou fechados com frequência menor que duas a três vezes por semana e privação frequente do sono foram fatores de risco potenciais para rugas faciais.³²

Sinais e sintomas

A sintomatologia durante o climatério é variável em diferentes mulheres, podendo afetar um ou mais sistemas (Tabela 1).^{2,9} Os sintomas mais comuns (75% das mulheres), e que muitas vezes levam as mulheres à consulta médica, são os vasomotores (VMS).^{9,33}

Os sintomas de pele geralmente recebem menos atenção do que outros sintomas da menopausa, porque a maioria das mulheres não está ciente de que a menopausa afeta a pele.³⁴

MANEJO DA PELE NA MENOPAUSA

A experiência clínica revela que as mulheres desconhecem a maioria dos sintomas da menopausa, principalmente os mais precoces. Além disso, as pacientes ignoram o impacto da transição menopausal.

Uma pesquisa com 1.287 mulheres francesas (476 mulheres na menopausa; 811 mulheres em estágio reprodutivo) realçou a necessidade de informação sobre menopausa visto que 67% das mulheres em período reprodutivo e 50% das mulheres na menopausa declararam não ser suficientemente informadas sobre menopausa.³⁴

Dessa forma, é importante compreender como orientar a paciente para melhor entendimento dessa transição fisiológica bem como gerenciar os sinais e sintomas durante a menopausa para que as mulheres possam ter melhor qualidade de vida.²

Educação em saúde e estilo de vida

Orientações individuais e coletivas para mulheres que se aproximam da menopausa tornam-se cada vez mais importantes diante da perspectiva de longevidade. Recomenda-se uma abordagem que estimule um estilo de vida saudável.² Atualmente, as ferramentas digitais e as redes sociais possibilitam divulgação científica e atividades educativas para mulheres na menopausa, um público muito interessado nas orientações. Vídeos, podcasts e panfletos digitais estão disponíveis para esse público em sites de associações médicas nacionais e sociedades internacionais específicas, como a International Menopause Society (IMS; www.imsociety.org), que tem o objetivo de promover educação e pesquisa sobre a saúde da mulher de meia-idade.

Nutrição e suplementação oral

Na perspectiva da promoção da saúde, a menopausa demanda uma mudança da alimentação em relação aos macronutrientes que impactam a pele.^{35,36} É importante aumentar a oferta de proteínas, buscar fontes de aminoácidos específicos, como cisteína, lisina e triptofano, e evitar excesso de doces e carboidratos refinados que aumentam a glicose e contribuem para o desenvolvimento de diabetes tipo 2.⁵ Suplementos orais e nutracêuticos podem ser incluídos para complementar os nutrientes dietéticos da mulher na menopausa.⁵

Na pós-menopausa, a suplementação com aminoácidos é importante também para manter a massa muscular. Um metabólito da leucina, o β -hidroxi β -metilbutirato (HMB), tem sido utilizado com bons resultados clínicos, auxiliando no ganho de massa magra. A suplementação oral com arginina, glutamina e HMB por quatro semanas em mulheres sedentárias na pós-menopausa reduziu a gordura visceral e melhorou a textura da pele, provavelmente pelo aumento de colágeno.³⁷ O colágeno pode ser estimulado também pela ingestão de peptídeos bioativos, em geral dipeptídeos e tripeptídeos específicos, obtidos de colágenos de fontes diversas.^{38,39}

Alimentos ricos em fitoestrogênios (isoflavonas e lignanas) ajudam a minimizar o impacto negativo da mudança hormonal na menopausa. Apesar da homologia estrutural e

TABELA 1: Principais manifestações relacionadas à menopausa

Órgão/sistema biológico	Fisiologia/implicações das mudanças hormonais da menopausa (↓ estrogênio e ↑ proporção androgênio/estrogênio)	Sinais/sintomas/risco de doenças
Sistema nervoso central	↑ noradrenalina; ↓ serotonina; ↓ dopamina estreitamento da faixa de termorregulação hipotalâmica; ↓ androgênios; ↑ cortisol	Sintomas vasomotores; ondas de calor; distúrbios psicológicos; Depressão e ansiedade; distúrbios do sono; suores noturnos; Alterações cognitivas; cansaço
Pele, mucosa e cabelo	↓ proporção estrogênio/androgênio; ↓ teor de água; ↓ epiderme; ↓ derme; ↓ colágeno; ↓ GAGs ↑ estresse oxidativo	↓ espessura da pele; ↑ ressecamento; ↑ fragilidade ↓ elasticidade; ↑ flacidez; ↓ turgor ↑ rugas; ↑ queda capilar
Sistema geniturinário	↓ hormônios sexuais; ↓ produção de glicogênio; ↓ fonte de energia para lactobacilos	↓ fluxo sanguíneo no epitélio vaginal (epitélio vaginal pálido); ↑ do pH vaginal; prolapso bexiga/uterino; alterações urinárias; urgência, frequência e/ou incontinência urinária; ressecamento vaginal; maior risco de irritação e infecção; uretrite
Sistema musculoesquelético	↑ TNF- α ; ↑ IL-1 e IL-6; ↓ hormônio do crescimento; ↑ fator nuclear kB ligante (RANKL); ↓ TGF- β ; ↓ osteoprotegerina (OPG)	Sarcopenia/ ↓ massa magra; artralgia; ↑ reabsorção óssea; osteoporose
Sistema cardiovascular e alterações metabólicas	↑ colesterol total; ↑ LDL; ↓ HDL; ↓ hormônio do crescimento; ↓ SHBG; ↓ produção de óxido nítrico (NO); ↑ cortisol; ↑ agentes vasoconstritores (endotelina, angiotensina); ↓ agentes vasodilatadores (NO, protaciclina)	↑ peso; ↑ gordura visceral; ↑ circunferência abdominal; ↑ disfunção endotelial; ↑ risco de aterosclerose

funcional com o estradiol, que leva a supor uma interação com receptores de estrogênio, os fitoestrogênios, em geral, apresentam efeito sutil.⁴⁰

Ômega-6 e ômega-3 são ácidos graxos essenciais, cuja principal fonte alimentar são os óleos de peixes.³⁸ Seu baixo

consumo pode afetar a composição da epiderme, causar aumento da perda de água transepidermica e a deficiência na função de barreira da pele, além de aumentar queratinas proliferativas (K6 e K16) e queratina relacionada à inflamação (K17).^{36,38,39}

A suplementação de coenzima Q10 (CoQ) tem de-

monstrado prevenir parcialmente danos cardiovasculares e cerebrais devido aos seus efeitos bioenergéticos e antioxidantes, com evidências que indicam sua ação na restauração da atividade mitocondrial, contribuindo para a redução do declínio cognitivo em mulheres pós-menopausa. A CoQ encontrada na derme, epiderme e lipídios da camada córnea diminui com a idade e com a exposição UV, e sua reposição é importante na melhoria das características da pele no envelhecimento intrínseco e no climatério.⁴¹ Outro antioxidante relacionado a benefícios vasculares para a mulher na menopausa é o extrato de *Pinus pinaster*, sendo utilizado, principalmente, em alterações pigmentares na pele.³⁹

Carnes, fígado, cogumelos, legumes, castanhas, vegetais verdes, cereais integrais, chá e café são fontes de nicotinamida que impede a depleção do NAD⁺ celular, com aumento na energia celular que contribui no processo de reparo do DNA.²⁵

A identificação e o tratamento da deficiência de vitamina D em mulheres na pós-menopausa podem melhorar sua saúde geral, com interesse particular devido à alta prevalência de doenças musculoesqueléticas nessa fase, além de alterações no metabolismo e na composição corporal que afetam a síntese cutânea de vitamina D, sua função fisiológica e prevenção à osteoporose.²⁷ Um estudo transversal com mulheres tailandesas na perimenopausa e pós-menopausa comparou o nível de vitamina D entre um grupo que trabalhava ao ar livre e um grupo com ocupação em ambientes fechados. Os níveis de vitamina D em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa foram baixos, com alta prevalência de insuficiência de vitamina D nos dois grupos, sinalizando a importância da suplementação oral, mesmo em mulheres na menopausa que trabalham ao ar livre.⁴²

Deve-se evitar ainda o consumo de bebidas alcoólicas, cafeína em excesso, alimentos pungentes, como pimenta-do-reino que contém piperina, e canela, que contém aldeído cinâmico, pois provocam vasodilatação e podem ser gatilhos na piora dos fogachos e aparecimento de rosácea.²⁵

Atividade física

O engajamento regular na atividade física recruta microcirculação, impactando positivamente na saúde cutânea, na aptidão cardiorrespiratória e na redução dos fogachos.^{2,32} Além de reduzir a gravidade dos sintomas vasomotores, a atividade física aumenta a produção de irisina, melhora a qualidade de vida no climatério e pode ter um papel importante na redução da depressão e melhor percepção da imagem corporal.³⁵

Deve-se estimular a prática de 150 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada por semana, além de fortalecimento muscular.^{2,5} A ginástica pélvica e os exercícios de Kegel ajudam a fortalecer o assoalho pélvico e a musculatura vaginal, podendo evitar incontinência e urgência urinária.⁵

Técnicas de relaxamento, autocuidado e outras práticas

Sempre que possível, deve-se praticar atividades de lazer, relaxamento, coordenação motora, equilíbrio e socialização.

A prática de exercícios respiratórios ou práticas orientais como meditação e yoga proporcionam bem-estar físico e psicoemocional.⁵

O autocuidado influencia na melhora da autoestima e da insegurança frente às mudanças inerentes à menopausa. Entre as orientações, estimular a ingestão de água; seis a oito horas de sono adequado; cuidados de limpeza e hidratação da pele e dos cabelos; evitar tabagismo e ambientes quentes, pouco ventilados.⁵

Terapia hormonal na menopausa

Os benefícios comprovados da terapia hormonal administrada dentro de 36 meses do último período menstrual em mulheres de 50 a 60 anos incluem o gerenciamento dos sintomas vasomotores da menopausa, redução de risco de fraturas osteoporóticas e melhora da qualidade de vida, podendo ter efeito cardioprotetor.^{1,25} Por outro lado, em mulheres pós-menopausa com idade avançada, o aumento do risco de desenvolver tromboembolismo supera os benefícios.²⁵ Os riscos variam de acordo com o tipo, dose, duração do uso, via de administração, tempo de início e se há ou não uso de progestagênio, sendo ideal que o tratamento seja individualizado e acompanhado por médico ginecologista ou endocrinologista.¹ Em mulheres com idade inferior a 60 anos ou que estão dentro de dez anos do início da menopausa e não têm contraindicações formais, a relação risco-benefício é mais favorável. Vários estudos sugerem o uso do estrogênio sistêmico e tópico. Na sua maioria, eles demonstram efeitos positivos, aumentando o conteúdo de colágeno da pele, espessura, elasticidade, hidratação e diminuindo o ressecamento vaginal na menopausa. Apesar dos resultados encorajadores, apenas a indicação de antienvhecimento não justifica a terapia sistêmica de estrogênio devido a efeitos colaterais potencialmente graves e resultados ainda controversos na pele.⁴

Hormônios tópicos

As preparações tópicas de estrogênio fornecem uma opção terapêutica mais específica para os objetivos do antienvhecimento e foi demonstrado que elas não aumentam significativamente o nível de estrogênio sistêmico nas doses experimentais de 0,01% de estradiol e 0,3% de estriol.^{4,15}

Creme de progesterona 2% melhora a elasticidade cutânea e reduz a quantidade e a profundidade das rugas em mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. A progesterona, entretanto, é altamente absorvida pelos tecidos, sendo provável que os efeitos da aplicação tópica se tornem sistêmicos.⁴³

Aplicação local de DHEA aumenta significativamente a expressão de receptores androgênicos, procolágeno I e III e proteína de choque térmico 4, importante para a síntese de colágeno na derme, enquanto modula a diferenciação de queratinócitos.^{25,43}

Tratamentos dermatológicos tópicos

Na escolha de uma rotina dermocosmética eficaz, é fundamental combinar as necessidades da pele na perimenopausa e na pós-menopausa com os ativos adequados.

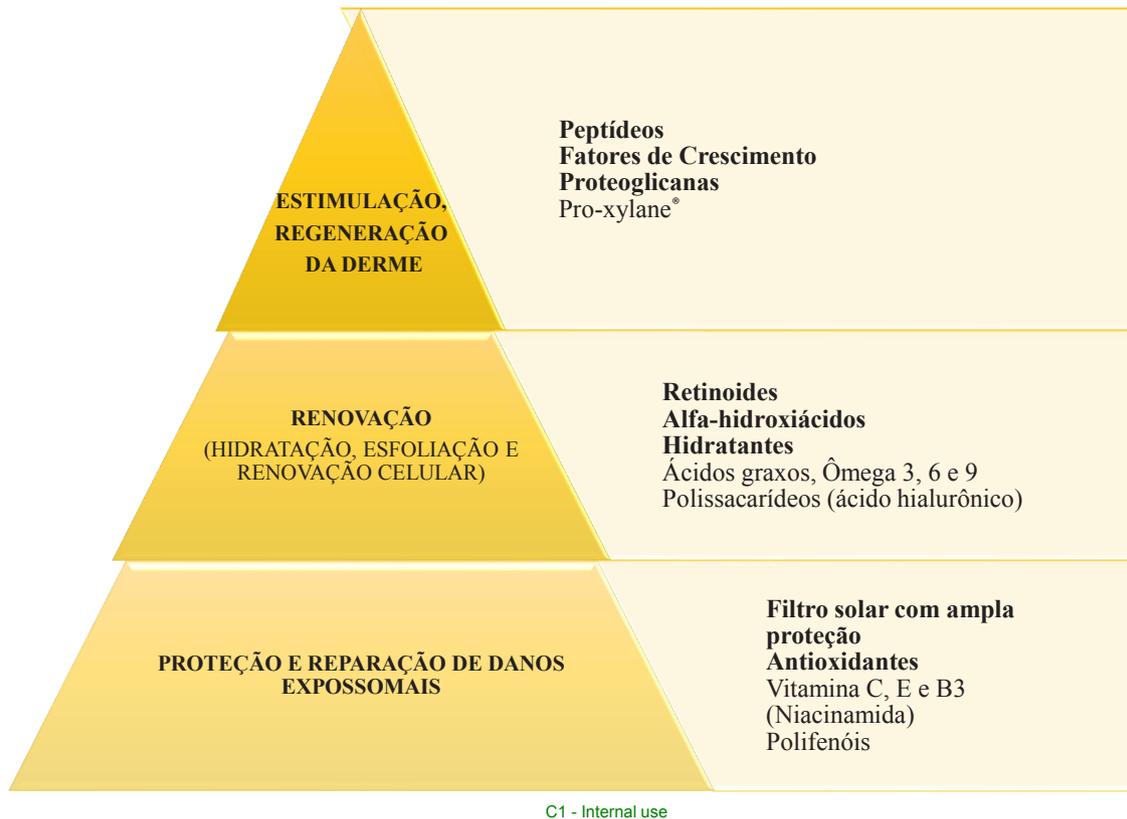


FIGURA 4: Adaptação da pirâmide da saúde e beleza da pele, incluindo ativos dermatológicos tópicos importantes na menopausa

Para uma abordagem hierarquicamente organizada, os ativos mais relevantes na menopausa são apresentados a seguir (Figura 4), por meio de uma adaptação à “Pirâmide da saúde e beleza da pele”, em que a base da pirâmide representa o indispensável para cuidados diários; o meio representa o necessário para ajudar na transformação; e o topo representa o adicional, mas extremamente relevante para o estímulo celular.⁴⁴

A base da pirâmide engloba ativos para proteção e reparação da pele contra os danos causados pelos fatores exossomais, incluindo a proteção solar e antioxidantes que assumem um papel importante diante do envelhecimento agravado pelos hormônios sexuais, especialmente durante a perimenopausa e o início da pós-menopausa (primeiros cinco anos).^{8,25}

Para reduzir os fotodanos à pele, as mulheres devem ser aconselhadas ao uso diário de um protetor solar de amplo espectro (UVB, UVA1/UVA2).⁸

Em relação aos antioxidantes, recomenda-se o uso tópico de vitaminas C, E e B3 (niacinamida) e polifenóis.

A vitamina C (ácido L-ascórbico puro) em concentrações que variam de 5 a 15% tem um efeito antienvhecimento tópico por indução da produção de colágeno I, colágeno III e enzimas importantes na produção de colágeno e inibição de metaloproteinase-1.⁴³

A vitamina E (tocoferol) protege a pele dos efeitos adversos do estresse oxidativo induzido por UV, luz visível, infraver-

melho e poluição em testes in vitro.⁴³

A vitamina B3 (niacinamida) tópica regula o metabolismo celular e a regeneração da pele, reduzindo a resposta inflamatória, com efeitos antienvhecimento e despigmentante por inibição da transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos.^{43,44}

A aplicação tópica de polifenóis tem se mostrado importante na menopausa por seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores.^{40,43} Os efeitos tópicos de isoflavonas na pele de mulheres pós-menopausa mostram melhora no ressecamento da pele, aumento de espessura, diminuição de rugas faciais, maior viabilidade de fibroblastos, aumento da concentração de ácido hialurônico e produção de colágeno tipos I e III.^{40,43}

Os benefícios do resveratrol, um polifenol não flavonóide, incluem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que protegem contra a radiação UV e o estresse oxidativo, reduzindo a expressão dos fatores de transcrição AP-1 e NF-κB e a proliferação de fibroblastos para aumentar o colágeno tipos I, II e III, inibir a melanogênese e ativar a sirtuína 1.¹⁸

O meio da pirâmide considera ativos transformadores, com ação de renovação celular e hidratante.

Os retinoides são ativos renovadores, reconhecidos pela capacidade de induzir a síntese do colágeno e reduzir a expressão de MMP-1. A tretinoína é o retinoide de referência para reduzir os sinais de envelhecimento da pele induzidos por UV, como rugas,

perda de elasticidade cutânea e pigmentação, que tem sido utilizado em mulheres no climatério, acompanhado de cuidados adequados para recuperação e proteção da barreira cutânea.^{19,43} Os retinoides, especialmente a tretinoína, aumentam o potencial de produção de hormônios esteroides em muitos tecidos esteroidogênicos clássicos e não clássicos, que é diminuído pelo desequilíbrio hormonal no climatério. A regulação local da atividade esteroidogênica nos queratinócitos é importante para a fisiologia e homeostase da pele.¹⁴ O retinol tem sido bastante utilizado como ativo antienvhecimento, com ação no metabolismo do colágeno, pois, em comparação com a tretinoína, causa menos irritação cutânea. O tratamento com uma formulação de retinol a 0,4% aumentou o total de GAGs na pele, determinado por imunomarcagem.^{22,43}

O tratamento tópico com AHA auxilia na renovação celular da pele e estimula o aumento do teor total de GAGs e ácido hialurônico, correlacionados à melhor qualidade e hidratação da pele. O principal ativo desse grupo é o ácido glicólico, que, além da ação renovadora, uniformiza a tonalidade e textura cutâneas.²²

Durante e após a transição menopausal, a pele precisa recuperar substancialmente o teor de água.²¹ Os ativos tópicos mais importantes são os óleos vegetais extraídos de sementes de girassol, damasco, argan, coco, karité e farelo de arroz, que se destacam pelas altas concentrações de ômega-3, ômega-6 e ômega-9. Os óleos vegetais ativam a lipogênese epidérmica e auxiliam na reparação da barreira cutânea corporal ou facial.³⁸

Os ácidos graxos exercem funções importantes nas respostas inflamatórias, seja na forma de fosfolipídios da membrana celular ou como mediadores lipoicos solúveis, com evidências na modulação da cicatrização cutânea. Os ácidos graxos ômega-9 mostraram-se mais rápidos na cicatrização de feridas que os demais. Além de acelerar a cicatrização, os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6 podem melhorar a função de barreira cutânea, inibir inflamação e hiperpigmentação induzidas por UV e atenuar o ressecamento da pele. O ácido linoleico, ácido graxo da família ômega-6, é o mais importante na epiderme e estimula a síntese de ceramidas. Já os ácidos graxos ômega-3 podem modificar a resposta imunológica da epiderme via células T, agindo nos receptores toll-like e estimulando cascatas de caspase que aliviam dermatoses inflamatórias.³⁸

A administração tópica fornece uma maneira direta e eficiente de entregar os ácidos graxos poli e monoinsaturados na pele com maior biodisponibilidade do que a via oral.³⁸

Os polissacarídeos são ativos de grande importância para a derme da mulher peri e pós-menopausa, que precisa aumentar o teor de GAGs para recuperar o turgor e diminuir a flacidez cutânea. A classe de GAGs mais amplamente conhecida é o ácido hialurônico (HA, da sigla em Inglês)⁴⁴ e o uso diário de fórmulas contendo HA resulta em redução na profundidade das rugas, na frouxidão e na desidratação da pele com aumento na função de barreira, sendo um ativo seguro. O HA de alto peso molecular não penetra na pele. No entanto, o desenvolvimento de preparações contendo fragmentos de HA de tamanhos variados pode melhorar a penetração na pele.²²

As sementes da planta indiana *Cassia angustifolia* fornecem um polissacarídeo capaz de proporcionar uma hidratação intensa na epiderme, deixando a pele luminosa, além de modular a expressão de 11 β -HSD1 em queratinócitos *in vitro*, reduzindo a síntese de cortisol na pele. Nos fibroblastos, o extrato de cássia evita a ação do cortisol na diminuição de colágeno e restaura a síntese de ácido hialurônico, contribuindo para a hidratação da pele.^{45,46}

O topo da pirâmide engloba ativos que estimulam e beneficiam a derme, em busca de firmeza e densidade, principais questões da pele na menopausa.⁴⁴

O Pro-xylane[®] é um C-xilosídeo que inicia e estimula a produção de GAGs na derme, sendo capaz de redensificar este compartimento, aumentando o teor de água na matriz extracelular da pele. Na junção dermoepidérmica, Pro-xylane[®] estimula a síntese de microfilamentos de ancoragem na membrana basal (colágeno IV, colágeno VII e laminina 5) e componentes da derme papilar (procolágeno I, fibrilina 1), fortalecendo a adesão e a coesão entre as camadas. Conseqüentemente, aumenta a densidade cutânea e acelera o movimento dos fatores de crescimento e nutrientes, deixando a pele menopáusicas mais hidratada.^{44,47} Um estudo clínico comparativo entre um dermocosmético contendo Pro-xylane[®] a 3% versus um creme hidratante em 238 mulheres na pós-menopausa, durante 60 dias de aplicação diária, demonstrou melhora significativa de firmeza, densidade, brilho e homogeneidade da pele.⁴⁸

Por meio da aplicação tópica, os polipeptídeos, que são cadeias de aminoácidos, têm a capacidade de estimular a síntese de colágeno e ativar o metabolismo dérmico.⁴³ As três principais famílias são peptídeos inibidores de sinal, transportadores ou neurotransmissores.⁴⁴

Tecnologias

As pacientes na menopausa demandam procedimentos estéticos, provavelmente impactadas pelas mudanças estruturais na pele. O uso de toxina botulínica, preenchimentos, peelings, laser, ultrassom microfocado e radiofrequência pode ajudar essas pacientes a enfrentar esse período, melhorando a qualidade da pele.⁴³ Os procedimentos na pele e mucosa na região geniturinária em busca de saúde funcional e beleza estão ganhando espaço com vistas a melhorar o tônus muscular e a sustentação. São realizados preenchimentos de grandes lábios, peeling, laser vaginal e radiofrequência, além da administração de produtos tópicos para uma hidratação adequada da região.⁴⁹

Considerações finais

A menopausa é um fenômeno biológico em que ocorre deficiência de estrogênio, afetando funções fisiológicas e biológicas em muitos órgãos, inclusive na pele, que denota um declínio qualitativo de suas características físicas.^{6,7,9} Em conseqüência, as mulheres na menopausa costumam apresentar questões com o processo de envelhecimento, queda da autoestima e demanda por tratamentos dermatológicos que melhorem a autoimagem e qualidade de vida.^{16,38,40,43,50}

QUADRO 1: Recomendação de manejo dermatológico durante a menopausa

Estágio	Sinais/sintomas mais frequentes na clínica dermatológica	Foco do tratamento	Rotina/tratamento
Transição menopausal	Ressecamento cutâneo corporal; Falta de luminosidade da pele facial; Perda de elasticidade cutânea; Flacidez, principalmente na face; Acne da mulher adulta; Dilatação de poros; Perda de massa magra; Risco de perda óssea	Hidratação da pele corporal antes de apresentar sinais clínicos; Formação de banco de colágeno; Anamnese - verificação de tratamento hormonais e suplementação em andamento bem como levantamento de estilo de vida	Fotoproteção; Limpeza específica, manhã e/ou noite; Hidratação facial e corporal; Antioxidantes tópicos e orais; Texturas leves; Estimuladores dérmicos de colágenos, GAGs; Probióticos; <i>Peeling</i>
Pós-menopausa inicial	Perda de elasticidade e firmeza da pele; Flacidez cutânea; Rugas faciais mais proeminentes; Perda do contorno facial; Deterioração da função endotelial; Ressecamento cutâneo corporal e facial; Perda de massa magra; Perda óssea	Adequação da rotina de tratamento; Intensificação do uso de tecnologias; Busca de benefícios duradouros pós-menopausa; Síndrome geniturinária	Fotoproteção; Limpeza específica, manhã e/ou noite; Hidratação facial e corporal; Antioxidantes tópicos; Texturas leves; Estimuladores dérmicos de colágenos, GAGs; Probióticos; <i>Peeling, laser, ultrassom microfocado, radiofrequência, entre outras tecnologias;</i> Suplementação oral, antioxidantes (coenzima Q10, resveratrol) e probióticos; Tratamento de reposição hormonal, quando possível, e/ou hormônios tópicos
Pós-menopausa	Flacidez cutânea instalada; Agravamento da perda de elasticidade e das rugas; Aumento do ressecamento da pele; Atrofia cutânea	Manutenção dos resultados dos cinco anos anteriores; Introdução das tecnologias para novas pacientes; Orientações sobre fatores expossomais	Fotoproteção; Limpeza específica, manhã e/ou noite; Hidratação facial e corporal; Antioxidantes tópicos; Texturas leves; Estimuladores dérmicos de colágenos, GAGs; Probióticos; <i>Peeling, laser, ultrassom microfocado, radiofrequência, entre outras tecnologias;</i> Suplementação oral, antioxidantes (coenzima Q10, resveratrol) e probióticos

O dermatologista deve ter um papel ativo na prevenção e no cuidado da pele facial e extrafacial, realizando intervenções com o objetivo de estimular a formação de colágeno e melhorar a sustentação da pele. Estes processos devem ser iniciados já na perimenopausa. Conhecer o estilo de vida da paciente a partir dos 40 anos de idade pode contribuir nas orientações gerais e facilitar o manejo dos fatores exposomais e a escolha de produtos de acordo com cada realidade. Em uma visão integral, é importante que o dermatologista acolha a paciente e possa di-

recioná-la, sempre que necessário, para o acompanhamento em paralelo com outros especialistas, como endocrinologista e/ou ginecologista, inclusive para verificação da pertinência de uma terapia hormonal.

Com base em suas experiências clínicas, os autores sugerem um novo olhar do dermatologista para a menopausa, considerando três fases bem características: perimenopausa, pós-menopausa inicial e após cinco anos da menopausa (Quadro 1), buscando intervir e ajudar a paciente da melhor forma em cada uma dessas fases. ●

REFERÊNCIAS:

1. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
2. Ministério da Saúde, Instituto SÍrio-Libanês de Ensino e Pesquisa. Protocolos da Atenção Básica: saúde das mulheres. 1st Ed. MS/CGDI; 2016.
3. Pedro AO, Neto AMP, Paiva LHSC, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):17-25.
4. Duarte GV, Trigo AC, Oliveira Mde MFP. Skin disorders during menopause. *Cutis*. 2016;97(2):E16-23.
5. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Normas Manuais Técnicos Série Direitos Sexuais Direitos Reprodutivos - Caderno SA; 2008.
6. Calleja-Agius J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(4):273-7.
7. Wilkinson HN, Hardman MJ. A role for estrogen in skin ageing and dermal biomechanics. *Mech Ageing Dev*. 2021;197:111513.
8. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017;85(3):152-61.
9. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199-215.
10. O'Neill S, Eden J. The pathophysiology of menopausal symptoms. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2017;27(10):303-10.
11. Labrie F, Martel C, Bélanger A, Pelletier G. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;168:9-18.
12. Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, et al. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:107-23.
13. Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin Ther*. 2020;42(5):757-70.
14. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. Neuroendocrine aspects of skin aging. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2798.
15. Archer DF. Postmenopausal skin and estrogen. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28 Suppl 2:2-6.
16. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the skin: old favorites and new innovations in cosmeceuticals for estrogen-deficient skin. *Dermatol Ther*. 2021;11(1):53-69.
17. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24-32.
18. Choe SJ, Kim D, Kim EJ, Ahn JS, Choi EJ, Son ED, et al. Psychological stress deteriorates skin barrier function by activating 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 and the HPA Axis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6334.
19. Blume-Peytavi U, Atkin S, Gieler U, Grimalt R. Skin academy: hair, skin, hormones and menopause - current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. *Eur J Dermatol*. 2012;22(3):310-8.
20. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):555-68.
21. Brincat M, Muscat Baron Y, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric*. 2005;8(2):110-23.
22. Wang ST, Neo BH, Betts RJ. Glycosaminoglycans: sweet as sugar targets for topical skin anti-aging. *Clin Cosmetol Investig Dermatol*. 2021;14:1227-46.
23. Melo MO, Campos PM. Characterization of oily mature skin by biophysical and skin imaging techniques. *Skin Res Technol*. 2018;24(3):386-95.
24. Tončić RJ, Kezić S, Hadžavdić SL, Marinović B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clin Dermatol*. 2018;36(2):109-15.
25. Passeron T, Krutmann J, Andersen ML, Katta R, Zouboulis CC. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(Suppl 4):4-25.
26. Owen CM, Pal L, Mumford SL, Freeman R, Isaac B, McDonald L, et al. Effects of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the kronos early estrogen prevention study. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1170-5.
27. Pérez-López FR, Chedraui P, Pilz S. Vitamin D supplementation after the menopause. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820931291.
28. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):916-31.
29. Triebner K, Bifulco E, Barrera-Gómez J, Basagaña X, Benediktsdóttir B, Forsberg B, et al. Ultraviolet radiation as a predictor of sex hormone levels in postmenopausal women: a european multi-center study (ECRHS). *Maturitas*. 2021;145:49-55.
30. Lee J, Han Y, Cho HH, Kim MR. Sleep disorders and menopause. *J Menopausal Med*. 2019;25(2):83-7.
31. Kim BJ, Lee NR, Lee CH, Lee YB, Choe SJ, Lee S, et al. Increased expression of 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 contributes to epidermal permeability barrier dysfunction in aged skin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5750.
32. Park S, Kang S, Lee WJ. Menopause, ultraviolet exposure, and low water intake potentially interact with the genetic variants related to collagen metabolism involved in skin wrinkle risk in middle-aged women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2044.
33. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 12B):14-24.
34. LePillouer-Prost A, Kerob D, Nielsen M, Taieb C, Maitrot Mantelet L. Skin and menopause: women's point of view. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e267-9.

35. Namazi M, Sadeghi R, Behboodi Moghadam Z. Social determinants of health in menopause: an integrative review. *Int J Womens Health*. 2019;11:637-47.
36. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1263-80.
37. Rondanelli M, Nichetti M, Peroni G, Naso M, Faliva MA, Iannello G, et al Effect of a food for special medical purposes for muscle recovery, consisting of arginine, glutamine and Beta-Hydroxy-Beta-methylbutyrate on body composition and skin health in overweight and obese class I sedentary postmenopausal women. *Nutrients*. 2021;13(3):975.
38. Huang TH, Wang PW, Yang SC, Chou WL, Fang JY. Cosmetic and therapeutic applications of fish oil's fatty acids on the skin. *Mar Drugs*. 2018;16(8):256.
39. Pérez-Sánchez A, Barrajón-Catalán E, Herranz-López M, Micol V. Nutraceuticals for skin care: A comprehensive review of human clinical studies. *Nutrients*. 2018;10(4):403.
40. Rzepecki AK, Murase JE, Juran R, Fabi SG, McLellan BN. Estrogen-deficient skin: the role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(2):85-90.
41. Cirilli I, Damiani E, Dłudla PV, Hargreaves I, Marcheggiani F, Millichap LE, et al. Role of coenzyme Q10 in health and disease: an update on the last 10 years (2010-2020). *Antioxidants*. 2021;10(8):1325.
42. Wongkhankaew N, Pongsatha S. A cross sectional study of serum vitamin D levels in perimenopausal and postmenopausal women working outdoors or indoors. *J Med Assoc Thai*. 2021;104(11):1807-13.
43. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R, Makrantonaki E. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol*. 2019;37(4):365-72.
44. Draelos ZD. Revisiting the skin health and beauty pyramid: a clinically based guide to selecting topical skincare products. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(6):695-9.
45. Sharma P, Sharma S, Ramakrishna G, Srivastava H, Gaikwad K. A comprehensive review on leguminous galactomannans: structural analysis, functional properties, biosynthesis process and industrial applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(2):443-65.
46. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roó E, Vexiau-Robert D, Kerob D, et al. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric*. 2022;25(5):434-42.
47. Vassal-Stermann E, Duranton A, Black AF, Azadiguian G, Demaude J, Lortat-Jacob H, et al. A new C-Xyloside induces modifications of GAG expression, structure and functional properties. *PLoS One*. 2012;7(10):e47933.
48. Bouloc A, Roo E, Moga A, Chadoutaud B, Zouboulis CC. A compensating skin care complex containing pro-xylane in menopausal women: results from a multicentre, evaluator-blinded, randomized study. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):541-2.
49. Wańczyk-Baszak J, Woźniak S, Milejski B, Paszkowski T. Genitourinary syndrome of menopause treatment using lasers and temperature-controlled radiofrequency. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):180-4.
50. Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014;21(10):1038-62.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Daniela Alves Pereira Antelo  ORCID 0000-0001-8203-1772

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Isabella Tartari  ORCID 0000-0001-8622-3595

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedéutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Jaci Maria Santana  ORCID 0000-0003-2582-3751

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedéutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Ursula Metelmann  ORCID 0000-0002-2446-6417

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedéutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Isabela Bussade  ORCID 0000-0002-7846-6789

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedéutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Jardis Volpe  ORCID 0000-0002-2237-2636

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedéutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.