REVISTA ELETRÔNICA
Acervo MÉDICO
ISSN 2764-0485

Deficiência estrogênica como gatilho inflamatório na mulher pós menopausa

Estrogen deficiency as an inflammatory trigger in postmenopausal women

Deficiencia de estrógenos como desencadenante inflamatorio en mujeres posmenopáusicas

Mirela da Cunha Pandini[1], Brunno Nogaroli Dutra dos Santos[2], Isabela Stahel Leme Alves[2], João Artur Bortolini Pacheco[1], Lara Avelar Lopes[3], Lívia Rodrigues Pinheiro[1], Raissa Heineck[1], Vitória Tracierra[5], Vitória Zanchi Theodoro da Silva[6], Bianka Guizzo Luzzatto[7].

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos da deficiência estrogênica durante a transição menopausal e os impactos da terapia hormonal da menopausa sobre metabolismo, inflamação, função cardiovascular, óssea e musculoesquelética. **Revisão bibliográfica:** A transição menopausal é marcada pela queda dos níveis de estrogênio, resultando em alterações metabólicas, inflamatórias e hormonais. O hipoestrogenismo contribui para inflamação crônica de baixo grau, redistribuição da gordura corporal, resistência à insulina, perda de massa óssea e muscular, além de comprometimento da função cardiovascular e cognitiva. A terapia hormonal da menopausa pode modular essas alterações, sendo mais eficaz quando iniciada precocemente, dentro de até 10 anos após o início da menopausa. O efeito terapêutico depende de fatores como via de administração, formulação e características individuais da paciente. A abordagem integrada, considerando metabolismo, inflamação e fatores hormonais, é essencial para otimizar os desfechos clínicos. **Considerações finais:** A deficiência estrogênica exerce múltiplos efeitos sobre o organismo feminino durante a pós-menopausa. A terapia hormonal, quando individualizada e iniciada precocemente, pode reduzir a inflamação, preservar massa óssea e muscular, melhorar o perfil metabólico e favorecer a saúde cardiovascular, representando uma estratégia importante para a manutenção do bem-estar e da funcionalidade em mulheres pós-menopáusicas.

Palavras-chave: Menopausa, Deficiência estrogênica, Inflamação.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of estrogen deficiency during the menopausal transition and the impacts of menopausal hormone therapy on metabolism, inflammation, cardiovascular, bone, and musculoskeletal

[1]Centro Universitário de Brusque (UNIFEBE), Brusque – SC.
[2] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), Curitiba – PR.
[3] Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni (UNIPAC), Teófilo Otoni – MG.
[4] Atitus Educação, Passo Fundo – RS.
[5] Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói – RJ.
[6] Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo – RS.
[7] Pesquisadora independente, Passo Fundo – RS.

SUBMETIDO EM: 2/2026 | **ACEITO EM: 3/2026** | **PUBLICADO EM: 5/2026**

function. **Literature review:** Menopausal transition is characterized by decreased estrogen levels, leading to metabolic, inflammatory, and hormonal changes. Hypoestrogenism contributes to low-grade chronic inflammation, body fat redistribution, insulin resistance, loss of bone and muscle mass, and impairment of cardiovascular and cognitive function. Menopausal hormone therapy can modulate these changes and is more effective when initiated early, within 10 years after menopause onset. Therapeutic effects depend on factors such as route of administration, formulation, and individual patient characteristics. An integrated approach considering metabolism, inflammation, and hormonal factors is essential to optimize clinical outcomes. **Final considerations:** Estrogen deficiency has multiple effects on the female body during postmenopause. Hormone therapy, when individualized and started early, can reduce inflammation, preserve bone and muscle mass, improve metabolic profile, and support cardiovascular health, representing an important strategy for maintaining well-being and functionality in postmenopausal women.

Keywords: Menopause, Estrogen deficiency, Inflammation.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los efectos de la deficiencia de estrógeno durante la transición menopáusica y los impactos de la terapia hormonal en metabolismo, inflamación, función cardiovascular, ósea y musculoesquelética. **Revisión bibliográfica:** La transición menopáusica se caracteriza por la disminución de los niveles de estrógeno, lo que genera cambios metabólicos, inflamatorios y hormonales. El hipoestrogenismo contribuye a inflamación crónica de bajo grado, redistribución de grasa corporal, resistencia a la insulina, pérdida de masa ósea y muscular, y deterioro de la función cardiovascular y cognitiva. La terapia hormonal puede modular estas alteraciones, siendo más eficaz cuando se inicia de manera temprana, dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia. Los efectos terapéuticos dependen de factores como la vía de administración, la formulación y las características individuales de la paciente. Una estrategia integrada que considere metabolismo, inflamación y factores hormonales es esencial para optimizar los resultados clínicos. **Consideraciones finales:** La deficiencia de estrógeno ejerce múltiples efectos sobre el organismo femenino durante la posmenopausia. La terapia hormonal, cuando es individualizada y se inicia de manera temprana, puede reducir la inflamación, preservar la masa ósea y muscular, mejorar el perfil metabólico y favorecer la salud cardiovascular, constituyendo una estrategia relevante para mantener el bienestar y la funcionalidad en mujeres posmenopáusicas.

Palabras clave: Menopausia, Deficiencia de estrógeno, Inflamación.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional constitui um dos fenômenos demográficos mais significativos do século XXI, com impacto particularmente acentuado na população feminina (SCHNEIDER HPG e BIRKHAUSER M, 2017; LIU J, et al., 2023). Considerando que a expectativa média de vida das mulheres em países desenvolvidos alcança aproximadamente 81 anos e que a idade média da menopausa situa-se entre 46 e 52 anos, as mulheres passarão, em média, cerca de 40% de suas vidas no estado pós-menopausa (AMBIKAIRAJAH A, et al., 2019; GOLD EB, 2011). Este cenário demográfico impõe desafios substanciais aos sistemas de saúde, particularmente no que concerne à prevenção e manejo das condições crônicas associadas ao hipoestrogenismo prolongado (PATEL P, et al., 2025).

A menopausa é definida como a cessação permanente da menstruação por 12 meses consecutivos, resultante da perda da função folicular ovariana (DAVIS SR, et al., 2015). O período pós-menopausa caracteriza-se por níveis drasticamente reduzidos de estradiol, o principal estrogênio circulante durante a fase reprodutiva, que declina de concentrações médias de 100-250 pg/mL para aproximadamente 10 pg/mL (CERVELLATI C e BERGAMINI CM, 2016). Este declínio hormonal abrupto desencadeia uma cascata de alterações fisiológicas que transcendem os sintomas vasomotores classicamente reconhecidos, estendendo-se a modificações profundas no metabolismo energético, na composição corporal e na homeostase cardiovascular (ZHU J, et al., 2023; KO SH e KIM HS, 2020).

Paralelamente à depleção estrogênica, observa-se um aumento significativo na produção de citocinas pró-inflamatórias. Estudos demonstram que mulheres pós-menopausa apresentam níveis elevados de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e proteína C-reativa (PCR) quando comparadas a mulheres na pré-menopausa (FISCHER V, et al., 2022; MOREAU KL, et al., 2013). Esta elevação dos marcadores inflamatórios decorre, em parte, da perda do efeito supressor do estrogênio sobre a via do fator nuclear kappa B (NF-κB), um mecanismo molecular fundamental pelo qual o estrogênio modula a resposta inflamatória (NOVELLA S, et al., 2012; WEITZMANN MN,et al., 2006).

A deficiência estrogênica também promove alterações profundas na distribuição do tecido adiposo, com acentuada redistribuição da gordura subcutânea periférica para depósitos viscerais centrais (AMBIKAIRAJAH A, et al., 2019; ABILDGAARD J, et al., 2021). Esta transição do padrão ginoide (gluteofemoral) para o padrão androide (central) de distribuição adiposa constitui um determinante crítico do risco cardiometabólico. O tecido adiposo visceral, metabolicamente mais ativo, apresenta maior taxa de lipólise e secreção de adipocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a perpetuação do estado inflamatório sistêmico e para o desenvolvimento de resistência à insulina (KO SH e KIM HS, 2020; MONTEIRO R, et al., 2014). A hipertrofia dos adipócitos viscerais em condições de deficiência estrogênica resulta em hipóxia tecidual, ativação de macrófagos M1 e liberação de mediadores inflamatórios que amplificam a disfunção metabólica (YANG HR, et al., 2020; ABILDGAARD J, et al., 2021; ZHANG C, et al., 2023; BONACCORSI G, et al., 2018).

O declínio funcional associado à sarcopenia constitui outra consequência significativa do hipoestrogenismo. A redução da massa e força musculares, que se acelera após a menopausa, contribui para diminuição da taxa metabólica basal, aumento da fragilidade e piora do prognóstico funcional (KHALAFI M, et al., 2023; KO SH e KIM HS, 2020). A síndrome da osteosarcopenia, caracterizada pela coexistência de osteoporose e sarcopenia, confere risco particularmente elevado de quedas, fraturas, hospitalização e mortalidade (HAMAD B, et al., 2020). O impacto cumulativo destas condições sobre a capacidade funcional e autonomia das mulheres idosas representa um desafio significativo para os sistemas de saúde e para a qualidade de vida da população feminina envelhecida.

O objetivo deste estudo foi analisar os mecanismos moleculares pelos quais a deficiência estrogênica na pós-menopausa contribui para a ativação de processos inflamatórios sistêmicos e alterações metabólicas, e sua relação com o desenvolvimento de multicomorbidades em mulheres no climatério.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mecanismos fisiopatológicos: estrogênio como modulador da inflamação

O colesterol é o precursor de diversos hormônios esteroidais, entre os quais se destacam os estrogênios, sintetizados a partir de andrógenos C19, por meio da enzima aromatase, codificada pelo gene CYP19A1. Este grupo é constituído principalmente por: estrona (E1), estradiol (E2) e estriol (E3). E2 apresenta maior afinidade por ERα e ERβ, enquanto E1 e E3 possuem menor potência biológica. É predominante em mulheres pré-menopausa, produzido pelo folículo ovariano e funcionando como um hormônio circulante, mediando sinais por meio de receptores intracelulares, plasmáticos e de membrana (ERs), com foco em tecidos distantes. A partir da menopausa, com a cessação da atividade ovariana, os níveis de estradiol diminuem abruptamente e a estrona, sintetizada em tecidos adiposos periféricos, se torna o estrogênio mais comum. A produção endócrina passa a ser parácrina e autócrina. Essa mudança resulta em redução significativa da sinalização hormonal sistêmica, em função da menor afinidade pelos receptores estrogênicos do E1, sendo incapaz de substituir os efeitos do E2 em nível sistêmico, caracterizando a pós-menopausa como um estado de vulnerabilidade inflamatória (ZHU JZ, et al., 2023; HORNG HCH, et al., 2017; DONG JD, et al., 2025).

Os efeitos biológicos dos estrogênios são resultado da ligação desses hormônios com seus respectivos receptores: alfa (ERα), beta (ERβ) e receptores acoplados à proteína G. ERα e ERβ são receptores nucleares, sendo o alfa codificado pelo gene ESR1 e o beta pelo gene ESR2. Após a ligação com o estradiol (E2), esses receptores sofrem dimerização, formando homo ou heterodímeros e são translocados até o núcleo, onde funcionam como fatores de transcrição. A distribuição dos receptores estrogênicos é específica para cada

tecido e assimétrica. O ERα é mais presente em tecidos como: útero, hipotálamo-hipófise, mama, fígado, músculo esquelético, osso e tecido adiposo, enquanto o ERβ é mais observado no ovário, trato gastrointestinal, sistema cardiovascular e sistema nervoso central. Os estrogênios também exercem ações rápidas não genômicas por meio de receptores associados à proteína G, no qual a ligação induz o influxo de íons e ativação de proteínas cinases. Além disso, estudos recentes demonstram que o DNA mitocondrial sofre influência direta pelo estradiol (MONTEIRO RM, et al., 2014; ZHU JZ, et al., 2023).

No contexto molecular, a deficiência estrogênica promove a ativação do fator de transcrição NF-κB, um regulador central da resposta inflamatória e do estresse oxidativo. Em seu estado basal, o NF-κB está ligado à proteína inibitória IκB. Sob estímulos inflamatórios, ocorre ativação do complexo IKK, que fosforila o IκB, liberando o NF-κB para translocação nuclear e ativação de genes pró-inflamatórios. O estrogênio atua modulando essa via por mecanismos genômicos e não genômicos. Na via genômica, reduz a transcrição de genes inflamatórios; na via não genômica, ativa PI3K/Akt, impedindo a ativação do IKK. Sua redução favorece a inflamação persistente e o aumento de espécies reativas de oxigênio (MONTEIRO RM, et al., 2014; LUO JL, et al., 2025; HORVÁTHOVÁ MH, et al., 2017)

O tecido adiposo constitui um órgão endócrino altamente responsivo à sinalização estrogênica. O estradiol regula adipogênese, distribuição de gordura, sensibilidade à insulina e secreção de adipocinas. Durante o período reprodutivo, favorece o padrão ginecoide; já na menopausa, ocorre redistribuição para padrão andróide, com aumento da gordura visceral e maior risco cardiometabólico. Após a menopausa, o tecido adiposo apresenta hipertrofia, fibrose, hipóxia e infiltração de células imunes, associadas a aumento de marcadores inflamatórios (ABILGAARD JA, et al., 2021). Na pós-menopausa, o tecido adiposo torna-se o principal local de produção estrogênica, convertendo andrógenos em estrona (E1). No entanto, essa produção é insuficiente para restaurar a sinalização sistêmica devido à menor afinidade pelos receptores estrogênicos, contribuindo para inflamação persistente e disfunção adipocitária (KURYŁOWICZ AK, et al., 2023; ZHU JZ, et al., 2023; DONG JD, et al., 2025)

Deficiência estrogênica no pós-menopausa

A transição menopausal é caracterizada pela redução progressiva da reserva folicular ovariana, a qual leva à redução da inibina e dos hormônios ovarianos e, consequentemente, à diminuição do feedback negativo sobre a hipófise, com aumento dos níveis de FSH e LH. Essa exaustão culmina na cessação definitiva da função reprodutiva e tem como consequência a queda dos níveis de estrogênio, que previamente circulavam predominantemente na forma de estradiol e passa a circular principalmente como estrona, decorrente da aromatização periférica de andrógenos no tecido adiposo (SANTORO N, et al., 2025). Além das alterações reprodutivas, a deficiência estrogênica promove profundas modificações imunometabólicas. O estradiol exerce papel modulador sobre o sistema imune, regulando a produção de citocinas e a atividade de células inflamatórias. Em níveis fisiológicos, o estrogênio atua como modulador negativo de vias pró-inflamatórias, inibindo o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB) e reduzindo a produção de interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) (MUHAMMAD YA, et al., 2025).

A redução dos níveis de estradiol associa-se ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e à ativação de vias intracelulares relacionadas à resposta inflamatória, favorecendo a instalação de um estado de inflamação crônica de baixo grau, frequentemente descrito como inflammaging. Esse ambiente inflamatório caracteriza-se pela ativação persistente da imunidade inata e pela elevação sistêmica de mediadores inflamatórios, com repercussões sobre o eixo reprodutivo, o metabolismo, o sistema cardiovascular e o tecido ósseo. Adicionalmente, a deficiência estrogênica tem sido associada à ativação do inflamassoma NLRP3 e ao aumento do estresse oxidativo, contribuindo para disfunção mitocondrial e apoptose de células da granulosa (MUHAMMAD YA, et al., 2025).

No contexto das alterações metabólicas e imunológicas, a queda nos níveis de estrogênio está intimamente associada ao aumento do estado inflamatório sistêmico. Durante o climatério, observa-se redistribuição da gordura corporal para a região central, especialmente para o compartimento visceral, reconhecido como importante fator associado ao desenvolvimento de resistência à insulina. Além disso,

evidências experimentais recentes demonstram que o tecido adiposo, particularmente o visceral, apresenta hipertrofia adipocitária, favorecendo um microambiente caracterizado por hipóxia, fibrose e inflamação crônica de baixo grau, o que contribui para o aumento do acúmulo de gordura visceral (KURYŁOWICZ AK, et al., 2023).

O hipoestrogenismo exerce impacto significativo sobre o sistema imunológico ao comprometer a integridade do epitélio intestinal, promovendo desorganização das "tight junctions" e aumento da permeabilidade intestinal. Essa alteração favorece a desregulação imunológica, com desequilíbrio entre subpopulações de linfócitos T, caracterizado pelo aumento de células T auxiliares (Th17) e redução da atividade de células T reguladoras (Tregs), intensificando o estado inflamatório sistêmico. Nesse contexto, a terapia de reposição hormonal na menopausa tem sido associada à modulação das alterações decorrentes da imunossenescência, sendo a via oral potencialmente mais efetiva do que a transdérmica (AVERYANOVA M, et al., 2024). Além disso, o tecido adiposo atua como um órgão endócrino ativo, promovendo maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para resistência à insulina e para a formação de um ambiente inflamatório sistêmico capaz de desencadear alterações vasculares (RATHNAYAKE N, et al., 2023). No âmbito cardiovascular, a redução dos níveis de estrogênio implica perda de seus efeitos cardioprotetores, evidenciada em estudos com camundongos ovariectomizados que demonstram diminuição da produção de óxido nítrico — molécula essencial para a vasodilatação e manutenção da função endotelial — resultando em aumento da resistência vascular periférica, sobrecarga hemodinâmica e ativação de vias oxidativas e inflamatórias que contribuem para a progressão do dano miocárdico (OLUWAFEMI O, et al., 2021).

A depleção estrogênica pós-menopausa também repercute sobre o sistema nervoso central, modulando processos metabólicos e estruturais envolvidos na função cognitiva. A redução dos níveis de estrogênio favorece distúrbios na utilização da glicose pelo cérebro e comprometimento da função mitocondrial, criando um ambiente metabolicamente vulnerável. A redução da expressão dos transportadores de glicose cerebrais (GLUT1 e GLUT3) observada nesse contexto está relacionada ao prejuízo da captação neuronal de glicose, processo envolvido na patogênese da doença de Alzheimer (DA). Além disso, a sinalização estrogênica atua na mitocôndria, regulando o metabolismo energético; sua diminuição favorece disfunção mitocondrial, alteração central em distúrbios neurocognitivos e neurodegenerativos, como a DA, depressão e ansiedade. Evidências experimentais indicam que o estradiol oferece efeito neuroprotetor ao reduzir o acúmulo do peptídeo beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau, processos característicos da DA. Os estudos sugerem que a terapia hormonal iniciada precocemente pode exercer efeitos protetores, enquanto a sua introdução tardia pode não modificar o curso da neurodegeneração estabelecida (ZHU JZ, et al., 2023).

Do ponto de vista funcional, adipócitos hipertrofiados apresentam maior liberação de ácidos graxos livres na circulação portal e maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α e IL-6, que interferem na fosforilação adequada do IRS-1, agravando a disfunção da sinalização insulínica (SUBA Z, et al., 2012). Estabelece-se, assim, um ciclo entre inflamação crônica de baixo grau e resistência à insulina, amplificando o risco de síndrome metabólica. A associação entre hipoestrogenismo, redistribuição adiposa central e ativação inflamatória sustenta a fisiopatologia da síndrome metabólica, expressa por alterações glicêmicas, perfil lipídico aterogênico e maior risco cardiovascular. Nesse contexto, a resistência insulínica configura-se como elemento central da desregulação metabólica associada ao climatério. A deficiência estrogênica representa um evento central na desregulação da homeostase óssea. Embora os efeitos diretos do estrogênio sobre osteoblastos e osteoclastos estejam bem estabelecidos, estudos recentes identificaram efeitos inesperados do estrogênio ao nível da resposta imune adaptativa (WEITZMANN MN, et al., 2006). A deficiência estrogênica contribui para um estado de ativação crônica do sistema imune e consequente fenótipo inflamatório de baixo grau, estado que favorece a patogênese da osteoporose pós-menopausa. Nesse contexto, o TNF desempenha papel importante na osteoclastogênese, ao amplificar a sinalização pró-inflamatória mediada por citocinas. Além disso, foi descrito que mulheres na pós-menopausa com osteoporose apresentam elevação sérica de IL-17A, RANKL e OPG, associada a maior proporção de linfócitos T CD4+ produtores de IL-17 na circulação periférica (FISCHER V, et al., 2022). A deficiência estrogênica modifica a expressão de genes regulados pelo estrogênio, favorecendo a maior liberação de mediadores pró-inflamatórios que ampliam a reabsorção óssea (LUO JL, et al., 2025).

A redução dos níveis de estradiol durante a transição menopausal associa-se a alterações significativas na composição corporal, as quais ocorrem por alterações qualitativas musculares, diminuição progressiva da massa e da força muscular esquelética. Esse conjunto de manifestações integra o que vem sendo descrito como síndrome musculoesquelética da menopausa, caracterizada por alterações concomitantes em osso, músculo e tecido conjuntivo em decorrência da deficiência estrogênica. O estradiol exerce efeitos diretos sobre o músculo esquelético por meio da ativação de receptores estrogênicos, especialmente o ERα, modulando o metabolismo proteico e a homeostase muscular. A queda hormonal associa-se ao aumento da expressão de marcadores de degradação proteica, como FOXO3 e MuRF1, favorecendo o catabolismo muscular e a perda de massa magra (KO J, et al., 2021). Além dos efeitos diretos no tecido muscular, a deficiência estrogênica contribui para um ambiente inflamatório sistêmico e maior risco cardiometabólico, fatores que potencializam a perda muscular e favorecem o desenvolvimento de obesidade sarcopênica. Esse fenótipo associa-se a maior resistência à insulina, redução da capacidade funcional e aumento do risco cardiovascular (WRIGHT VJ, et al., 2024).

Do ponto de vista terapêutico, intervenções como o treinamento resistido associado à suplementação proteica demonstram impacto positivo na preservação da massa e da força muscular em mulheres pós-menopáusicas. A suplementação com proteína do soro do leite, particularmente quando combinada ao exercício estruturado, tem sido associada à melhora da massa magra e do desempenho físico. Considerando que a perda muscular na pós-menopausa ocorre em um contexto de alterações metabólicas sistêmicas, a abordagem terapêutica deve ser compreendida de forma integrada, contemplando intervenções nutricionais, comportamentais e, quando indicado, hormonais, com o objetivo de preservar a massa e a função muscular. A interação entre deficiência estrogênica, composição corporal e metabolismo energético constitui elemento central na compreensão das repercussões dessa fase (KUO YY, et al., 2022).

Terapia hormonal e impacto sobre a inflamação

A terapia hormonal da menopausa (THM) tem sido amplamente investigada quanto aos seus efeitos sobre sintomas vasomotores e saúde óssea; entretanto, ensaios clínicos demonstram impacto relevante sobre os processos inflamatórios associados ao envelhecimento e à deficiência estrogênica (YANG Y, et al., 2024; PATEL S, et al., 2025). A transição menopáusica se associa ao aumento de adiposidade visceral, resistência à insulina e estabelecimento de um estado pró-inflamatório crônico de baixo grau (“metainflamação”), que é desencadeada por um desequilíbrio metabólico crônico e caracterizada por metabólitos desregulados na síndrome do metabolismo inflamatório (SMI) (ZHU JZ, et al., 2024). Revisões mecanísticas demonstram que o estrogênio exerce papel central na modulação da inflamação metabólica, regulando a interação entre tecido adiposo, citocinas pró-inflamatórias e vias intracelulares como NF-κB e JNK (ZHU JZ, et al., 2024; YANG Y, et al., 2024).

Estudos experimentais e clínicos estão associados à demonstração de que a deficiência estrogênica está relacionada à elevação de proteína C-reativa (PCR), IL-6 e TNF-α, além de alterações no metabolismo hepático e na sinalização insulínica (DONG Y, et al., 2025; AVERYANOVA M, et al., 2024). Evidências sugerem que a THM, particularmente quando iniciada em mulheres com menos de 60 anos de idade ou até 10 anos após a menopausa, pode reduzir IL-6 e TNF-α, aumentar adiponectina e atenuar inflamação associada ao tecido adiposo visceral, promovendo melhora do perfil cardiometabólico e endocrinológico (YANG Y, et al., 2024; PATEL S, et al., 2025). Contudo, a magnitude desses efeitos depende de fatores como formulação hormonal, características individuais e momento de início da terapia.

Ademais, a via de administração constitui determinante crítico da resposta inflamatória sistêmica. A terapia oral, devido ao metabolismo hepático de primeira passagem, estimula a síntese hepática de proteínas de fase aguda e fatores de coagulação, incluindo elevação da proteína C reativa (PCR) e da SHBG (PATEL S, et al., 2025). Nesse contexto, a elevação da PCR decorre predominantemente de estímulo hepático induzido pela via oral, não refletindo necessariamente um estado inflamatório sistêmico verdadeiro. Em contraste, a administração transdérmica evita a exposição hepática inicial, demonstrando menor impacto sobre esses marcadores e menor ativação de vias pró-trombóticas. Essa diferença farmacocinética se traduz em perfis de risco distintos, especialmente no que se refere ao tromboembolismo venoso e às alterações metabólicas.

O Women's Health Initiative (WHI) evidenciou aumento do risco de eventos tromboembólicos, câncer de mama, demência e desfechos cardiovasculares em determinadas populações, especialmente em mulheres com mais de 65 anos em uso de terapia hormonal combinada por via oral (estrogênio/progestina). Esses achados impactaram significativamente a prática clínica e as diretrizes, gerando controvérsias e reforçando a importância da estratificação individual de risco na prescrição da terapia hormonal da menopausa (THM). Em relação à função cognitiva, embora alguns dados sugiram possível efeito protetor do estrogênio quando iniciado em fases mais precoces, o Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) demonstrou que mulheres que iniciaram terapia hormonal combinada por via oral após os 65 anos apresentaram aumento do risco de provável demência. Esse achado pode estar relacionado, entre outros fatores, a alterações vasculares e a um estado pró-trombótico associado ao uso tardio da terapia (YANG Y, et al., 2024).

A partir dessas observações, consolidou-se o conceito de janela de oportunidade terapêutica, definido como o período inicial após a menopausa, tipicamente compreendendo os primeiros 10 anos ou mulheres com menos de 60 anos, no qual a terapia hormonal da menopausa (THM) tende a apresentar efeitos cardiovasculares e inflamatórios mais favoráveis, em função de uma maior preservação da integridade vascular. Nesse intervalo, a terapia associa-se a melhores desfechos cardiovasculares e possível redução da mortalidade por todas as causas. Em contraste, quando iniciada tardiamente, em contexto de aterosclerose estabelecida e remodelamento vascular avançado, os efeitos podem ser neutros ou adversos, possivelmente relacionados à maior instabilidade de placas e à ativação de vias pró-trombóticas. Esse modelo temporal é sustentado por dados mecanísticos que indicam que o envelhecimento vascular e a deficiência estrogênica prolongada alteram a sinalização dos receptores de estrogênio, modificando a resposta inflamatória vascular observada em estágios mais precoces. Assim, a resposta biológica ao estrogênio não é estática, mas dependente do contexto vascular e metabólico (NOVELLA S, et al., 2012; YANG Y, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão evidencia que a deficiência estrogênica na pós-menopausa constitui um fator central na ativação de processos inflamatórios e metabólicos inter-relacionados, com repercussões sistêmicas relevantes. O hipoestrogenismo associa-se à desregulação de vias inflamatórias, redistribuição da adiposidade visceral e disfunção metabólica, contribuindo para resistência à insulina e maior risco cardiovascular. Esses mecanismos estão implicados no aumento da incidência de doenças cardiometabólicas, osteoporose, sarcopenia e declínio cognitivo na mulher pós-menopáusica. Estratégias terapêuticas combinadas, incluindo terapia hormonal e intervenções nutricionais, podem atuar na modulação desses processos. Contudo, estudos longitudinais adicionais são necessários para melhor elucidar relações causais e orientar abordagens preventivas e terapêuticas mais personalizadas.

REFERÊNCIAS

1. ABILGAARD JA, et al. Estrogen deficiency links adipose tissue inflammation with metabolic dysfunction in postmenopausal women. Metabolism, 2021; 116:154451.
2. AMBIKAIRAJAH A, et al. Fat mass changes during menopause: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 2019; 221:393-409.
3. AVERYANOVA M, et al. Effect of menopausal hormone therapy on cellular immunity parameters and cytokine profile. Biomedicines, 2024; 12(8):1892.
4. BONACCORSI G, et al. Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss. Indian J Med Res, 2018; 147:341-351.
5. CERVELLATI C, BERGAMINI CM. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. Clin Chem Lab Med, 2016; 54:739-753.
6. DONG JD, et al. Estrogen and the NLRP3 inflammasome: mechanisms and roles in disease. Biomed Pharmacother, 2025; 162:114634.

7. DONG Y, et al. The impact of estrogen deficiency on liver metabolism: Implications for hormone replacement therapy. Endocr Rev, 2025; 46(6):790–809.
8. FISCHER V, et al. Interaction between bone and immune cells: implications for postmenopausal osteoporosis. Semin Cell Dev Biol, 2022; 123:14-21.
9. GOLD EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. Obstet Gynecol Clin North Am, 2011; 38:425-440.
10. HAMAD B, et al. Osteosarcopenia among postmenopausal women and handgrip strength as a practical method for predicting the risk. Aging Clin Exp Res, 2020; 32:1923-1930.
11. HORNG HCH, et al. Estrogen, inflammation, and immune modulation in women's health. Int J Mol Sci, 2017; 18:1923.
12. HORVÁTHOVÁ MH, et al. Estrogen signaling and oxidative stress in postmenopausal inflammation. Oxid Med Cell Longev, 2017; 2017:5350816.
13. KO J, et al. Menopause and loss of skeletal muscle mass in women. Iranian J Public Health, 2021; 50(2):413-414.
14. KO SH, KIM HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. Nutrients, 2020; 12:202.
15. KUO YY, et al. Effect of whey protein supplementation in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Nutrients, 2022; 14(19):4210.
16. KURYŁOWICZ AK, et al. Estrogen deficiency, adipose tissue dysfunction, and cardiometabolic risk after menopause. Int J Mol Sci, 2023; 24:10345.
17. LIU J, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med, 2023; 10:1131251.
18. LUO JL, et al. Reactive oxygen species and NF-κB signaling in chronic inflammation. Nat Rev Immunol, 2025; 25:1–15.
19. MONTEIRO RM, et al. Estrogen receptor signaling and the regulation of NF-κB activity in inflammation. Mol Endocrinol, 2014; 28:1729–1740.
20. MOREAU KL, et al. Tumor necrosis factor-α inhibition improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. Atherosclerosis, 2013; 230:390-396.
21. NOVELLA S, et al. Effects of estrogen on vascular inflammation: a matter of timing. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012; 32(8):2035–2042.
22. PATEL P, et al. Estrogen and metabolism: Navigating hormonal transitions from perimenopause to postmenopause. J Mid-Life Health, 2025; 16(3):247–256.
23. RATHNAYAKE N, et al. Associations between body composition and cardiovascular disease risk in pre- and postmenopausal women. J Health Popul Nutr, 2023; 42(1):110.
24. SANTORO N. Understanding the menopause journey. Climacteric, 2025; 28(4):384-388.
25. SCHNEIDER HPG, BIRKHAUSER M. Quality of life in climacteric women. Climacteric, 2017; 20:187-194.
26. SOMOGYI V, et al. Endocrine factors in the hypothalamic regulation of food intake in females: a review of the physiological roles and interactions of ghrelin, leptin, thyroid hormones, oestrogen and insulin. Nutr Res Rev, 2011; 24(1):132–154.
27. SUBA Z. Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. Pathol Oncol Res, 2012; 18(2):123–133.
28. WEITZMANN MN, et al. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. J Clin Invest, 2006; 116(5):1186–1194.
29. WRIGHT VJ, et al.The musculoskeletal syndrome of menopause. Climacteric, 2024; 27(5):466–472.
30. YANG HR, et al. Estrogen regulation of immune and inflammatory responses. J Endocrinol, 2020; 246:R1–R14.
31. ZHANG C, et al. Oxidative stress: A common pathological state in a high-risk population for osteoporosis. Biomed Pharmacother, 2023; 163:114834.
32. ZHU JZ, et al. Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. Ther Adv Endocrinol Metab, 2023; 14:20420188231199359.