Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Terapia hormonal transdérmica na pós-menopausa e seus efeitos sobre o risco cardiovascular

Transdermal hormone therapy in postmenopausal women and its effects on cardiovascular risk

Terapia hormonal transdérmica en mujeres posmenopáusicas y sus efectos sobre el riesgo cardiovascular

Karina Ellen de Aquino[1], Mickaelle Caroline Ferreira Moraes[2], Laryssa Lima de Oliveira[3], João Henrique Affiune de Freitas[4], Moana Rezende Gomes[5], Enzo Bolgheroni Scalabrini[6], Ana Luíza Pereira Silva[7], Ricardo Lippelt Borges[6], Bárbara Martinelli da Silva[8], Fernando Martins Castanheira Junior[7].

RESUMO

Objetivo: Explorar as evidências científicas disponíveis sobre a ação da terapia hormonal transdérmica em parâmetros clínicos e laboratoriais associados ao risco cardiovascular em mulheres no período pós-menopausal. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida com critérios da estratégia PICO, realizado por meio de pesquisas na base de dados PubMed Central (PMC), Periódico CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores “HormoneReplacementTherapy’’, ‘’Postmenopause’’ e “Cardiovascular Diseases” em combinação com o termo booleano “AND”. Dessa busca, foram analisados 3.282 e, depois de passados por critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 18 artigos para compor o artigo. **Resultados:** A terapia hormonal transdérmica mostrou benefícios sobre a função endotelial, perfil lipídico, marcadores inflamatórios e risco cardiovascular, com menor risco trombótico em comparação à via oral e que seus efeitos são mais favoráveis quando iniciada precocemente. Contudo, os dados ainda são limitados e heterogêneos, dificultando conclusões definitivas. **Considerações finais:** A terapia hormonal transdérmica é uma opção promissora na redução do risco cardiovascular pós-menopausa, porém ainda são necessários estudos mais robustos para validar sua eficácia e orientar o uso individualizado.

Palavras-chave: Fatores de risco de doenças cardíacas, Pós-menopausa, Terapia de reposição hormonal.

ABSTRACT

Objective: To explore the available scientific evidence on the action of transdermal hormone therapy on clinical and laboratory parameters associated with cardiovascular risk in postmenopausal women. **Methods:** This integrative review was developed using PICO strategy criteria and conducted through searches of the PubMed Central (PMC), CAPES Journal, and Virtual Health Library (VHL) databases, using the descriptors "Hormone Replacement Therapy," "Postmenopause," and "Cardiovascular Diseases" in combination with the Boolean term "AND." From this search, 3,282 articles were analyzed, and after applying

[1] Universidade de Rio Verde (UniRV), Campus Goianésia - GO.
[2] Universidade Privada do Leste (UPE), Paraguai.
[3] Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC), Araguari-MG.
[4] Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia-GO.
[5] Universidade Nove de Julho Campus São Bernardo do Campo - SP.
[6] Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo – SP.
[7] Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Anápolis-GO.
[8] Centro Universitário das Américas (FAM), São Paulo – SP.

SUBMETIDO EM: 8/2025 | **ACEITO EM: 9/2025** | **PUBLICADO EM: 9/2025**

inclusion and exclusion criteria, 18 articles were selected for this article. **Results:** Transdermal hormone therapy has shown benefits on endothelial function, lipid profile, inflammatory markers, and cardiovascular risk, with a lower thrombotic risk compared to the oral route, and its effects are more favorable when initiated early. However, data are still limited and heterogeneous, making definitive conclusions difficult. **Final considerations:** Transdermal hormone therapy is a promising option for reducing postmenopausal cardiovascular risk, but more robust studies are still needed to validate its efficacy and guide individualized use.

Keywords: Heart disease risk factors, Postmenopause, Hormone replacement therapy.

RESUMEN

Objetivo: Explorar la evidencia científica disponible sobre la acción de la terapia hormonal transdérmica en los parámetros clínicos y de laboratorio asociados con el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas. **Métodos:** Esta revisión integrativa se desarrolló utilizando los criterios de la estrategia PICO y se realizó mediante búsquedas en las bases de datos PubMed Central (PMC), CAPES Journal y la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), utilizando los descriptores "Terapia de Reemplazo Hormonal", "Posmenopausia" y "Enfermedades Cardiovasculares" en combinación con el término booleano "AND". De esta búsqueda, se analizaron 3282 artículos y, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 18 artículos para este artículo. **Resultados:** La terapia hormonal transdérmica ha demostrado beneficios sobre la función endotelial, el perfil lipídico, los marcadores inflamatorios y el riesgo cardiovascular, con un menor riesgo trombótico en comparación con la vía oral, y sus efectos son más favorables cuando se inicia de forma temprana. Sin embargo, los datos aún son limitados y heterogéneos, lo que dificulta la formulación de conclusiones definitivas. **Consideraciones finales:** La terapia hormonal transdérmica es una opción prometedora para reducir el riesgo cardiovascular posmenopáusico, pero aún se necesitan estudios más sólidos para validar su eficacia y orientar su uso individualizado.

Palabras clave: Factores de riesgo de cardiopatía, Posmenopausia, Terapia de reemplazo hormonal.

INTRODUÇÃO

A menopausa representa uma fase fisiológica inevitável e marcante na vida da mulher, caracterizada pela cessação permanente da menstruação após doze meses consecutivos de amenorreia. Essa transição, associada à falência ovariana e à consequente queda na produção endógena de estrogênios, desencadeia uma série de alterações metabólicas e vasculares que impactam diretamente a saúde cardiovascular feminina (PAN M, et al., 2022). A deficiência estrogênica contribui para uma remodelação adversa do sistema cardiovascular, aumentando o risco de doenças cardiovasculares (DCV), que se tornam a principal causa de morte entre mulheres na pós-menopausa. Entre os principais mecanismos envolvidos, destaca-se o aumento da rigidez arterial, favorecido pela menor produção de óxido nítrico nas células musculares lisas vasculares em decorrência da redução na ativação dos receptores de estrogênio. Isso compromete a vasodilatação e eleva a pressão arterial (RODRIGUEZ DE MORALES YA e ABRAMSON BL, 2024).

Além disso, o estrogênio exerce ação moduladora sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), e sua ausência está associada à desregulação desse eixo, promovendo disfunção endotelial, inflamação, estresse oxidativo, hiperplasia ventricular esquerda e remodelação vascular — fatores determinantes para o surgimento de hipertensão, insuficiência cardíaca e outras complicações cardiovasculares. Do ponto de vista metabólico, a queda nos níveis estrogênicos promove redistribuição da gordura corporal com predomínio de adiposidade visceral, mesmo sem mudanças significativas na ingestão calórica. Essa gordura central aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias, ácidos graxos livres e espécies reativas de oxigênio, favorecendo o desenvolvimento de resistência à insulina, um importante fator de risco para diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. (RODRIGUEZ DE MORALES YA E ABRAMSON BL, 2024) Em conjunto, essas alterações criam um cenário de risco cardiovascular aumentado, especialmente relevante diante do envelhecimento populacional e da ampliação da expectativa de vida das mulheres, que agora vivem por mais décadas no período pós-menopausa. Nesse contexto, estratégias de prevenção e tratamento, como a terapia hormonal da menopausa (THM), tornam-se objeto de interesse e discussão crescentes (PAN M, et al., 2022), com destaque para a via transdérmica como possível abordagem segura, eficaz e mais moderna.

A terapia hormonal transdérmica consiste na administração de estrogênio por meio da pele, evitando a passagem hepática de primeira ordem, ao contrário da via oral. Essa característica farmacocinética confere à via transdérmica um perfil mais favorável sobre parâmetros relacionados ao risco cardiovascular, como triglicerídeos, proteína C reativa, fatores de coagulação e função endotelial. Estudos sugerem que, diferentemente da TH oral, a forma transdérmica está associada a menor risco de eventos trombóticos e acidente vascular cerebral, o que a torna potencialmente mais segura para mulheres com risco cardiovascular aumentado (KIM J, et al., 2022). Além disso, efeitos benéficos sobre a função mitocondrial, inflamação e estresse oxidativo reforçam seu potencial protetor (RENKE G, et al., 2023). No entanto, a literatura permanece controversa quanto aos reais benefícios da terapia hormonal, dada a heterogeneidade dos regimes terapêuticos, das populações estudadas e das metodologias aplicadas. Alguns estudos indicam aumento do risco de eventos adversos, como trombose venosa profunda, acidente vascular encefálico, angina e infarto agudo do miocárdio (KIM J, et al., 2022), enquanto outros apontam para efeitos protetores, principalmente quando a terapia é iniciada em mulheres com menos de 60 anos ou com menos de 10 anos de menopausa (PAN M, et al., 2022; HODIS HN e MACK WJ, 2022).

Apesar dos avanços, ainda há lacunas importantes na compreensão do impacto da via de administração hormonal sobre o risco cardiovascular. As evidências disponíveis são, em sua maioria, oriundas de estudos observacionais ou ensaios clínicos com limitações metodológicas (KIM J, et al., 2022). Além disso, poucos trabalhos comparam diretamente os efeitos da terapia transdérmica em diferentes contextos clínicos e faixas etárias, especialmente em mulheres com comorbidades (RODRIGUEZ DE MORALES YA E ABRAMSON BL, 2024; KIM J, et al., 2022).

Essa escassez de dados de alta qualidade compromete a elaboração de recomendações seguras e individualizadas, destacando a necessidade de revisões integrativas que consolidem o conhecimento atual e identifiquem pontos críticos a serem aprofundados por futuras investigações. Nesse cenário, este estudo tem por finalidade explorar as evidências científicas disponíveis sobre a ação da terapia hormonal transdérmica em parâmetros clínicos e laboratoriais associados ao risco cardiovascular em mulheres no período pós-menopausal.

MÉTODOS

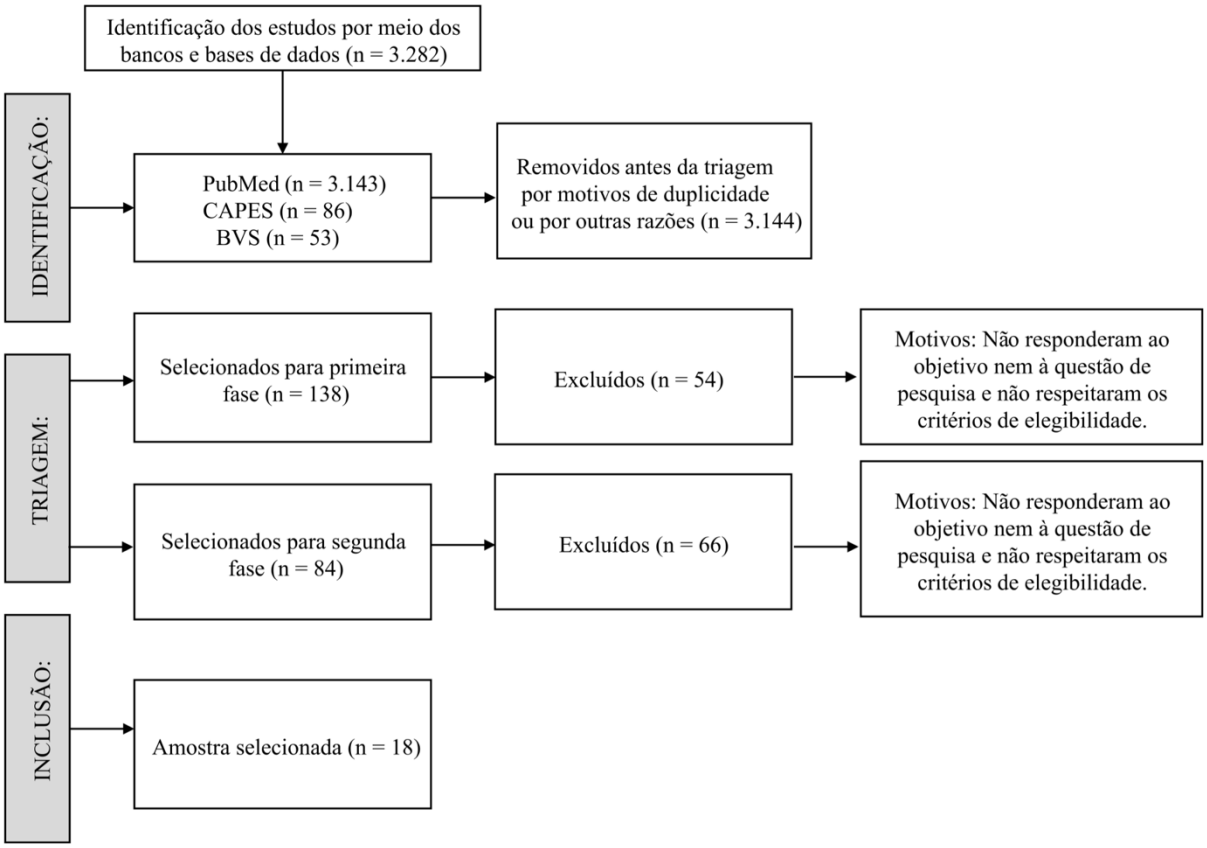
Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PICO, cujo acrônimo significa: Paciente ou Problema (P), Intervenção (I), Comparação (C), e “Outcomes” (O) – (desfecho), utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: Como a utilização da terapia hormonal por via transdérmica influencia fatores relacionados ao risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa?

Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população desta pesquisa refere-se a mulheres com critérios iniciais de menopausa e mulheres em pós-menopausa. As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC), Periódico CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND” sendo eles: "Hormone Replacement Therapy”, “Post menopause” e “Cardiovascular Diseases”.

Desta busca foram encontrados 3.143 artigos no PubMed, 86 artigos no CAPES e 53 artigos na BVS que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 2020 a 2025 que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, que não eram artigos de tese, doutorados e mamografias e disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após extensa análise dos títulos e resumos, foram selecionados 18 artigos, levando em consideração a sua relevância ao tema. Essa busca foi representada de acordo com a **Figura 1**.

Figura 1 - Métodos utilizados para a busca e seleção de estudos revisados.



Fonte: Aquino KE, et al., 2025.

RESULTADOS

Na presente revisão integrativa da literatura, analisou-se 18 artigos, dentre eles 3 estudos de coorte, 3 revisões sistemáticas, 7 artigos originais, 1 artigo retrospectivo, 3 ensaios clínicos randomizados e 1 artigo multicêntrico retrospectivo que atenderam aos critérios de inclusão preliminarmente estabelecidos e vão de encontro com o objetivo: Explorar as evidências científicas disponíveis sobre a ação da terapia hormonal transdérmica em parâmetros clínicos e laboratoriais associados ao risco cardiovascular em mulheres no período pós-menopausa. Para melhor compreensão dos resultados, foi construída a **Quadro 1** que apresenta os autores de cada artigo, seu desenho de estudo, seu respectivo título e seus principais achados.

Quadro 1 - Artigos incluídos na análise da Revisão Integrativa, separados por autor/ano, desenho de estudo e principais achados.

N	Autores/ano	Principais achados
1	Abdoun K, et al. (2025)	Estudo de coorte. A menopausa precoce tem sido associada a diversas doenças cardiovasculares. Seu efeito na progressão da estenose aórtica (AS) permanece desconhecida. O estudo realizou uma análise para examinar o efeito da menopausa precoce sem terapia de reposição hormonal (TRH) sobre a progressão da AS em mulheres pós-menopáusicas com AS.
2	Balasubramanin R, et al. (2020)	Estudo de coorte. Nos estudos WHI-HT (Women's Health InitiativeHormoneTherapy), o tratamento com estrogênios equinos conjugados orais e acetato de medroxiprogesterona (CEE+MPA) resultou em aumento do risco de doença cardíaca coronária (DCC), enquanto os estrogênios equinos conjugados orais (CEE) não.
~~3~~	Blondon M, et al. (2021)	Artigo retrospectivo. A terapia hormonal (TH) é utilizada por mulheres na menopausa para tratar sintomas vasomotores.O tromboembolismo venoso (TEV) representa um risco importante do uso de TH, e mais conhecimento sobre a segurança comparativa de diferentes compostos estrogênicos é útil para mulheres que utilizam TH para esses sintomas. O objetivo foi comparar o risco de TEV entre usuárias de estrogênio equino conjugado oral (CEE), estradiol oral (E2) e E2 transdérmico, em uma coorte de mulheres veteranas.
4	Bontempo S, et al. (2024)	Revisão sistemática. Esta revisão sistemática avalia o efeito da terapia hormonal na menopausa (THM) sobre os desfechos cardiovasculares e fatores de risco em mulheres na pós-menopausa com doença cardiovascular (DCV). Este estudo não confirma nenhum benefício da TH para prevenção secundária de DCV, destacando as limitações das evidências e a importância da tomada de decisão compartilhada no manejo dos sintomas da menopausa em mulheres com DCV.
5	El Khoudary SR, et al. (2020)	Artigo original. A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em mulheres, que apresentam um aumento significativo no risco dessa doença após a menopausa e, tipicamente, desenvolvem doença coronariana vários anos mais tarde do que os homens. Essa observação levou à hipótese de que a transição da menopausa (TM) contribui para o aumento do risco de doença coronariana.
6	Goldstajn MS, et al. (2023)	Revisão sistemática. As evidências disponíveis comparando as vias de administração transdérmica e oral para TRH são limitadas e de baixa qualidade, recomendando investigações adicionais. O risco de TEV pode ser considerado a diferença clínica mais clara e forte entre as duas vias de administração, corroborando a TRH transdérmica como mais segura do que a via de administração oral.
7	Gu Y, et al. (2024)	Revisão sistemática. A THM melhora a dilatação arterial mediada pelo fluxo (DMF), mas não consegue reduzir o risco de morte por todas as causas e eventos cardiovasculares, e aumenta o risco de acidente vascular cerebral e trombose venosa em mulheres na pós-menopausa.
8	Hilser JR, et al. (2022)	Artigo original. Foi identificado diferenças específicas na metilação sanguínea em resposta à TH entre mulheres com 10 ou mais anos de menopausa. A consequência funcional dessas alterações em relação à progressão da aterosclerose e aos efeitos protetores da TH ainda precisa ser determinada e exigirá estudos adicionais.
9	Johansson T, et al. (2024)	Ensaio clínico randomizado. Mulheres pós-menopáusicas com hipertensão estágio 1foram randomizadas por 12 semanas para gel transdérmico de estradiol (ET), ET + progesterona micronizada oral (EPT) ou placebo. Não houve diferença entre grupos em PA ambulatorial, mas os regimes ativos reduziram rigidez arterial (baPWV) versus baseline; a adição de progesterona não piorou os efeitos hemodinâmicos. Implica neutralidade/leve benefício em marcadores de risco CV com via transdérmica.
10	Kalenga ZC, et al. (2022)	Artigo original. A terapia hormonal (TH) pós-menopausa está associada a um risco cardiovascular aumentado. Embora a via de administração do estrogênio possa desempenhar um papel na mediação do risco, estudos anteriores não controlaram o uso concomitante de progesterona.

N	Autores/ano	Principais achados
11	Karim R, et al. (2022)	Ensaio clínico randomizado. A TH, principalmente com estradiol oral, reduziu a progressão aterogênica da composição da parede arterial em mulheres pós-menopáusicas saudáveis dentro de 6 anos após a menopausa.
12	Kim J, et al. (2022)	Estudo de coorte. A terapia hormonal (TH) oral pós-menopausa demonstrou estar associada ao tromboembolismo venoso (TEV), mas não se sabe se essa associação é modificada pela suscetibilidade genética associada ao TEV. Examinamos as interações entre o uso de TH oral e um escore de risco genético (GRS) para TEV.
13	Leite G, et al. (2022)	Artigo original. A terapia hormonal (TH) é usada para tratar condições e sintomas relacionados à menopausa. O intestino delgado desempenha papéis fundamentais na função metabólica e endócrina, mas os efeitos da TH no microbioma do intestino delgado são desconhecidos. Nesse estudo, foi caracterizado as diferenças no microbioma duodenal e os efeitos da TH em mulheres na pós-menopausa relacionado ao risco cardiovascular.
14	Li S, et al. (2021)	Artigo multicêntrico retrospectivo. Estudos anteriores indicaram que mulheres com histórico de distúrbios menstruais apresentam risco aumentado de doenças metabólicas e cardiovasculares. Isso tem sido atribuído à alta proporção de síndrome dos ovários policísticos (SOP) neste grupo. Os efeitos favoráveis da terapia de reposição hormonal (TRH) nos perfis lipídicos séricos e na homeostase da glicose em mulheres na pós-menopausa são amplamente aceitos. Ainda não foi relatado se a TRH também pode apresentar efeitos positivos na homeostase metabólica em mulheres na menopausa com distúrbios menstruais prévios
15	Prentice RL, et al. (2021)	Artigo original. Os benefícios e riscos à saúde da terapia hormonal na menopausa entre mulheres de 50 a 59 anos são examinados nos ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo da Iniciativa de Saúde da Mulher, utilizando dados de acompanhamento de longo prazo e um modelo estatístico parcimonioso que utiliza dados de participantes mais velhas para aumentar a precisão.
16	Szabó R, et al. (2021)	Artigo original. A idade avançada é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares, que podem ser ainda mais agravadas pela deficiência de estrogênio. A terapia de reposição hormonal (TRH) diminui os riscos e eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa; no entanto, seus efeitos não estão totalmente elucidados em indivíduos mais velhos.
17	Weller SC, et al. (2023)	Artigo original. O risco de tromboembolismo venoso (TEV) é muito menor com a terapia hormonal (TH) do que com contraceptivos hormonais combinados e varia de acordo com a formulação hormonal e a via de exposição. A TH transdérmica não aumentou o risco. Combinações de TH oral com estradiol apresentaram menor risco do que outras formas de estrogênio. Os contraceptivos hormonais combinados orais apresentaram risco muito maior do que a TH hormonal combinada oral.
18	Yoon BK, et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado. A terapia com estrogênio em mulheres no início da menopausa diminui o risco de doença coronariana, e o estrogênio parenteral, mas não oral, reduz a pressão arterial (PA). Os progestogênios são tipicamente adicionados aos estrogênios para evitar a estimulação endometrial sem oposição. Os efeitos do progestogênio na PA foram menos bem estudados até o momento. Este estudo foi conduzido para explorar os impactos da progesterona micronizada (MP4) combinada com gel de estradiol percutâneo (PEG) na hemodinâmica de mulheres coreanas na pós-menopausa com hipertensão grau 1.

Fonte: Aquino KE, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Fatores relacionados à via de administração hormonal e o risco cardiovascular

A via de administração da terapia hormonal da menopausa (THM) é um fator determinante para seu perfil de segurança cardiovascular. De acordo com Goldstajn MS, et al. (2023), embora as evidências ainda sejam limitadas e de baixa qualidade, há um consenso emergente de que a administração transdérmica apresenta menor risco de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação à via oral, sendo, portanto, considerada mais segura sob essa perspectiva. A TH transdérmica permite doses eficazes menores, resultando em menores concentrações séricas de estrona, e evita o metabolismo hepático de primeira passagem. Essa característica farmacocinética pode explicar os menores impactos sobre os fatores pró-coagulantes observados com essa via. Por outro lado, Kim J, et al. (2022) destacam que a TH oral foi associada a um risco duas a três vezes maior de TEV, o que contribuiu para a queda significativa de seu uso após a publicação dos dados da WHI em 2002. A interação entre características genéticas individuais e a via oral também foi relacionada a um aumento do risco tromboembólico, reforçando a necessidade de uma abordagem personalizada.

Além do risco trombótico, os efeitos da THM sobre a saúde cardiovascular como um todo têm sido objeto de debates. Gu Y, et al. (2024) ressaltam que, embora a THM melhore a dilatação arterial mediada pelo fluxo, não houve redução na mortalidade por todas as causas ou em eventos cardiovasculares, havendo inclusive um aumento no risco de acidente vascular cerebral em algumas populações. Em contrapartida, Leite G, et al. (2022) apontam que os benefícios cardiovasculares da THM podem ser mais pronunciados quando iniciada em mulheres mais jovens, dentro dos primeiros 10 anos após a menopausa, especialmente no que diz respeito à mortalidade cardíaca. Esses achados estão em consonância com os resultados do estudo ELITE, descrito por Karim R, et al. (2022), que demonstraram uma redução significativa na progressão da aterosclerose subclínica em mulheres que iniciaram a terapia hormonal com menos de seis anos desde a menopausa, mas não nas que iniciaram após dez anos, indicando uma janela crítica para obtenção de benefícios vasculares.

Por fim, Bontempo S, et al. (2024) destacam que mulheres com doença cardiovascular (DCV) estabelecida representam um grupo particularmente sensível, cujos riscos e benefícios da THM devem ser criteriosamente avaliados. Sua revisão sistemática demonstrou que, embora a THM seja eficaz no controle de sintomas vasomotores e atrofia urogenital, não há evidência de benefício na prevenção secundária de eventos cardiovasculares neste grupo. Portanto, a recomendação atual é que a THM seja considerada com cautela em mulheres com DCV, preferencialmente por via transdérmica, e somente quando os benefícios sintomáticos superarem os potenciais riscos. Diante disso, a seleção adequada da paciente, o momento de início da terapia, a via de administração e o perfil cardiovascular devem ser os pilares para uma prescrição segura e eficaz da THM.

Fatores relacionados ao momento do início da terapia hormonal e seus desfechos cardiovasculares

A literatura recente reforça que o momento de início da terapia hormonal da menopausa (THM) exerce influência decisiva sobre seus efeitos cardiovasculares. Segundo Hilser JR, et al. (2022), os benefícios da THM sobre a progressão da aterosclerose são mais evidentes quando iniciada precocemente, dentro dos primeiros seis anos após a menopausa. Esse achado foi validado pelo estudo ELITE, que demonstrou redução significativa da espessura íntima-média da artéria carótida entre mulheres com menor tempo desde a menopausa. Por outro lado, quando iniciada tardiamente, os efeitos benéficos da terapia sobre a aterosclerose subclínica não foram observados, sugerindo que existe uma janela terapêutica crítica para que os efeitos estrogênicos possam exercer seu potencial vasoprotetor.

Esse conceito de “cronoterapia hormonal” é ainda respaldado pelos achados de El Khoudary SR, et al. (2020), que destacam a transição menopausal como um período de vulnerabilidade metabólica e inflamatória. Durante esse intervalo, ocorrem alterações hormonais marcantes, além de mudanças adversas na composição corporal, nos perfis lipídicos e na saúde vascular, que podem aumentar o risco cardiovascular de forma acelerada. Assim, iniciar a intervenção hormonal durante ou logo após essa fase de transição pode mitigar os efeitos deletérios do hipoestrogenismo, enquanto sua administração tardia pode ser insuficiente para reverter os danos estruturais já estabelecidos nas artérias.

A idade cronológica também se mostra um marcador importante, ainda que não absoluto, para a decisão terapêutica. De acordo com Prentice RL, et al. (2021), mulheres com idade entre 50 e 59 anos apresentaram um perfil de risco-benefício mais favorável com o uso da THM em comparação com faixas etárias superiores. A análise dos dados da Women's Health Initiative (WHI) mostrou reduções significativas em desfechos como doença coronariana, fratura de quadril e mortalidade por todas as causas, especialmente com o uso de estrogênios isolados. Esses achados reforçam a importância de considerar não apenas o tempo desde a menopausa, mas também a idade como um fator complementar na estratificação de risco.

Do ponto de vista metabólico e molecular, o estágio da menopausa também se relaciona a perfis distintos de resposta. Conforme relatado por Balasubramanian R, et al. (2020), diferenças nos efeitos da terapia hormonal sobre o metaboloma podem explicar os resultados divergentes entre regimes combinados e monoterapia estrogênica. Essas alterações influenciam marcadores inflamatórios, lipídicos e endoteliais, modulando o risco de eventos cardiovasculares. Complementando essa perspectiva, Szabó R,et al. (2021) demonstraram, em modelo experimental, que a administração precoce de estrogênio ou moduladores seletivos como o raloxifeno foi capaz de melhorar os mecanismos antioxidantes cardíacos e reduzir o remodelamento estrutural induzido pelo envelhecimento, o que sugere uma base biológica para os benefícios observados em fases mais precoces da pós-menopausa.

Por fim, os achados de Karim et al. (2022) no estudo ELITE sintetizam com clareza a importância do tempo de início da THM: mulheres que iniciaram a terapia com menos de seis anos de menopausa apresentaram significativa redução da progressão da aterosclerose, enquanto nenhuma melhora foi evidenciada naquelas com mais de dez anos de menopausa. Tais resultados demonstram que os benefícios da THM na saúde cardiovascular não são universais, mas fortemente dependentes do momento de sua introdução. Dessa forma, a decisão de iniciar a terapia hormonal deve considerar cuidadosamente a cronologia menopausal, a idade da paciente, o estado metabólico e os riscos individuais, a fim de maximizar os benefícios e minimizar os potenciais danos.

Fatores relacionados à condição clínica de base e resposta cardiovascular à terapia hormonal

A resposta cardiovascular à terapia hormonal (TH) na pós-menopausa varia conforme o perfil clínico de base (idade, tempo desde a menopausa, risco trombótico e cardiometabólico) e, de forma decisiva, segundo via e formulação. Johansson et al. (2024) observaram que tabletes combinados (estrógeno+progestógeno) se associaram a maior risco de doença isquêmica do coração e tromboembolismo venoso (TEV), enquanto preparações transdérmicas/vaginais não mostraram aumento de risco, reforçando que a escolha da via deve considerar o risco basal da paciente. Esses achados são coerentes com Weller et al. (2023), que, em mulheres de 50–64 anos, estimaram risco de TEV aproximadamente duas vezes maior com terapia hormonal oral em comparação à transdérmica, e identificaram estradiol como mais favorável que CEE/etinilestradiol em termos trombóticos. Em conjunto, tais resultados sugerem que, em mulheres com risco trombótico elevado (história de TEV, obesidade, imobilização, trombofilia), estradiol por via transdérmica tende a ser a opção mais segura.

Entretanto, a literatura não é uniforme e reflete também seleção clínica e heterogeneidade de exposição. Blondon et al. (2021) relataram risco de TEV semelhante entre usuárias de terapia hormonal oral, e estradiol transdérmico, resultado que não confirmou vantagem clara do transdérmico naquele cenário—possivelmente influenciado por diferenças de dose, duração, comorbidades e número de eventos. Segundo Kalenga et al. (2022), em 328 mulheres da comunidade usando estrogênio sem progestágeno, o uso prévio de estrogênio oral associou-se a pressão arterial mais alta do que vias não orais e do que não usuárias, já as diferenças em rigidez arterial deixaram de ser significativas após ajuste, sugerindo que o sinal adverso mais consistente da via oral recai sobre a PA e não sobre marcadores de complacência arterial. À luz do risco cardiovascular cumulativo associado a aumentos modestos de PAS, os autores ponderam que vias não orais podem ser preferíveis em mulheres com hipertensão ou risco pressórico elevado; contudo, por se tratar de um estudo transversal com heterogeneidade de dose/duração, permanecem confundidores residuais e a necessidade de coortes longitudinais e ECRs para confirmar um benefício pressórico da via transdérmica.

Quanto aos efeitos hemodinâmicos em mulheres com hipertensão leve, Yoon et al. (2021) mostraram que estradiol transdérmico (gel) ± progesterona micronizada por 12 semanas não elevou a pressão arterial ambulatorial versus placebo e reduziu a rigidez arterial em análise intragrupo, sugerindo neutralidade/benefício em marcadores subclínicos quando a via transdérmica é utilizada. Integrando as evidências, o estado basal (risco trombótico, perfil metabólico, controle pressórico) deve orientar a seleção da via e do estrogênio (preferindo-se estradiol transdérmico em perfis de maior risco), embora persistam incertezas que justificam estudos comparativos adicionais com desfechos clínicos duros e estratificação por condições de base.

Por outro lado, além das doenças cardiovasculares propriamente ditas, outros distúrbios clínicos associados à menopausa também modulam a resposta à TH. Segundo Li S, et al. (2021), mulheres com histórico de distúrbios menstruais, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), apresentam maior risco de alterações metabólicas, o que pode impactar tanto o risco cardiovascular quanto a eficácia da TH. A terapia hormonal demonstrou efeitos positivos na regulação da glicemia e do perfil lipídico nessas mulheres, indicando um benefício adicional em grupos com disfunção endócrina prévia. No entanto, os autores também ressaltam a necessidade de maior investigação sobre dose, formulação e momento da intervenção para garantir segurança e eficácia nesse cenário.

Outros fatores clínicos, como a presença de osteoartrite e menopausa precoce, também parecem afetar o risco cardiovascular e a resposta à TH. Abdoun K, et al. (2025) observaram que a menopausa precoce, especialmente quando não tratada com reposição hormonal, está associada à progressão mais rápida da estenose aórtica, o que reforça a importância da TH como ferramenta potencial para atenuar o impacto cardiovascular em mulheres com envelhecimento hormonal precoce.

As variações interindividuais, incluindo o microbioma e o perfil metabólico, também podem modular a resposta à terapia hormonal. Leite G, et al. (2022) ressaltam que a composição do microbioma influencia a metabolização e os efeitos sistêmicos dos estrogênios, podendo explicar parte da heterogeneidade observada nos desfechos cardiovasculares com o uso da TH. Balasubramanian R, et al. (2020) reforçam essa perspectiva ao apontar que diferentes regimes hormonais promovem alterações distintas nos perfis metabolômicos, com potenciais implicações para o risco de doença arterial coronariana. Já Szabó R, et al. (2021) demonstraram que, mesmo em modelos animais idosos, a administração de estrogênio ou raloxifeno é capaz de melhorar a atividade antioxidante cardíaca e reduzir o remodelamento miocárdico, indicando que os benefícios da TH podem persistir mesmo em indivíduos mais vulneráveis.

Por fim, é importante considerar o impacto da presença prévia de doença cardiovascular (DCV) sobre os efeitos da TH. Segundo Bontempo S, et al. (2024), embora a TH seja eficaz no tratamento dos sintomas vasomotores e da atrofia urogenital, sua aplicação em mulheres com DCV estabelecida requer cautela. A literatura aponta que, embora não haja benefício claro na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, a terapia pode ser indicada com segurança em subgrupos bem selecionados, desde que iniciada precocemente e preferencialmente por via transdérmica. Portanto, a individualização da indicação da TH deve considerar a condição clínica basal, incluindo comorbidades cardiovasculares, distúrbios endócrinos, idade, tempo desde a menopausa e características metabólicas, garantindo uma abordagem mais segura e personalizada para o cuidado da mulher na pós-menopausa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das evidências científicas disponíveis indica que a terapia hormonal transdérmica na pós-menopausa apresenta um perfil mais seguro em relação ao risco cardiovascular quando comparada à via oral, principalmente por evitar o metabolismo hepático de primeira passagem, reduzindo o impacto sobre fatores pró-trombóticos, proteínas inflamatórias e parâmetros lipídicos desfavoráveis. Essa via de administração tem sido associada a efeitos benéficos como a redução da pressão arterial sistêmica, melhora do perfil lipídico — com aumento do HDL e redução do LDL e triglicerídeos —, além de menor ativação inflamatória e melhor função endotelial, o que contribui para uma modulação mais equilibrada e fisiológica do risco cardiovascular em mulheres no período pós-menopausal. Além disso, a via transdérmica

parece ter menor associação com eventos adversos como tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral, especialmente em mulheres com fatores de risco pré-existentes, o que reforça seu potencial como alternativa segura para a terapia de reposição hormonal. Contudo, apesar dos resultados promissores, ainda são necessários ensaios clínicos controlados, de longa duração, com amostras representativas e estratificadas por idade, tempo de menopausa e presença de comorbidades, para consolidar a eficácia e segurança dessa abordagem. Tais estudos são fundamentais para orientar práticas clínicas mais individualizadas e baseadas em evidências, promovendo qualidade de vida e prevenção de desfechos cardiovasculares adversos em mulheres na pós-menopausa.

REFERÊNCIAS

1. ABDOUN K, et al. Effect of early menopause and hormone replacement therapy on Aortic Stenosis progression. The Canadian Journal of Cardiology, 2025; 1: 10.
2. BALASUBRAMANIAN R, et al. Metabolomic effects of hormone therapy and associations with coronary heart disease among postmenopausal women. Circulation: Genomic and Precision Medicine, 2020; 13(6): e002977.
3. BLONDON M, et al. Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans. Menopause (New York, N.Y.), 2021; 28(10): 1125–1129.
4. BONTEMPO S, et al. Use of MHT in women with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Climacteric: The Journal of the International Menopause Society, 2024; 27(1): 93–103.
5. EL KHOUDARY SR, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: Implications for timing of early prevention: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2020; 142(25): e506–e532.
6. GOLDŠTAJN MŠ, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2023; 307(6): 1727–1745.
7. GU Y, et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. BMC Women's Health, 2024; 24(1): 60.
8. HILSER JR, et al. Effect of menopausal hormone therapy on methylation levels in early and late postmenopausal women. Clinical Epigenetics, 2022; 14(1): 90.
9. HODIS HN, MACK WJ. Menopausal hormone replacement therapy and reduction of all-cause mortality and cardiovascular disease: It is about time and timing. Cancer Journal (Sudbury, Mass.), 2022; 28(3): 208–223.
10. JOHANSSON T, et al. Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register-based emulated target trial. BMJ (Clinical Research Ed.), 2024; (387): e078784.
11. KALENGA CZ, et al. The association between route of post-menopausal estrogen administration and blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling women. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022; 9: 913609.
12. KARIM R, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echo morphology: Results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). Maturitas, 2022; 162: 15–22.
13. KIM J, et al. Oral postmenopausal hormone therapy and genetic risk on venous thromboembolism: gene-hormone interaction results from a large prospective cohort study. Menopause (New York, N.Y.), 2022; 29(3): 293–303.
14. KIM JE, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. Scientific Reports, 2020; 10(1): 20631.
15. LEITE G, et al. Duodenal microbiome changes in postmenopausal women: effects of hormone therapy and implications for cardiovascular risk. Menopause (New York, N.Y.), 2022; 29(3): 264–275.

16. LI S, et al. Effects of hormone replacement therapy on glucose and lipid metabolism in peri- and postmenopausal women with a history of menstrual disorders. BMC Endocrine Disorders, 2021; 21(1): 121.
17. PAN M, et al. Update on hormone therapy for the management of postmenopausal women. Bioscience Trends, 2022; 16(1): 46–57.
18. PRENTICE RL, et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50–59 years of age. American Journal of Epidemiology, 2021; 190(3): 365–375.
19. RENKE G, et al. Cardio-metabolic health and HRT in menopause: Novel insights in mitochondrial biogenesis and RAAS. Current Cardiology Reviews, 2023; 19(4): e060223213459.
20. RODRIGUEZ DE MORALES YA, ABRAMSON BL. Cardiovascular and physiological risk factors in women at mid-life and beyond. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2024; 102(8): 442–451.
21. SZABÓ R, et al. Hormone replacement therapy and aging: A potential therapeutic approach for age-related oxidative stress and cardiac remodeling. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021; 2021(1): 8364297.
22. WELLER SC, et al. Hormone exposure and venous thromboembolism in commercially insured women aged 50 to 64 years. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2023; 7(3): 100135.
23. YOON BK, et al. Effects of menopausal hormone therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal Korean women with grade 1 hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. Clinical Hypertension, 2021; 27(1): 18.