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

Riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal na menopausa

Risks and benefits of hormone replacement therapy in menopause

Riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia

Lucas Campos Maia[1], Victor Matias Cancela Alvarez[1], Andrícia de Jesus de Melo e Silva[1], Dayse Izabelle da Silva Farias[1], Antonia Victória da Silva Aguiar[1], Flávia Marques Santos[1].

RESUMO

Objetivo: Avaliar os riscos e benefícios relacionados à terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cuja pergunta norteadora foi: "Quais os riscos e quais os benefícios da utilização de TRH em pacientes na menopausa?". Para respondê-la, foram realizadas buscas nas plataformas Pubmed, Lilacs e Scielo, com os descritores correspondentes a "Terapia de Reposição Hormonal" e "Menopausa". Foram incluídos artigos dos últimos 5 anos disponíveis na íntegra sem restrição de idiomas e pertinentes ao tema. **Resultados:** Foram selecionados 22 estudos para análise dos riscos e benefícios da TRH. **Conclusão:** A TRH apresentou benefícios sobre a saúde cardiovascular, redução do LDL, densidade mineral óssea e de marcadores inflamatórios, melhoras de sintomas vasomotores e geniturinários, cognição e sono, musculatura do assoalho pélvico e hipoatividade sexual em mulheres na menopausa. Foram apontados malefícios sobre o risco de DAC, demência, tumores do SNC e alterações na função de coagulação, dualidade que pode ser explicada pelo esquema de TRH instituído, bem como pelo momento de início da TRH. Com relação ao câncer de mama, os riscos e benefícios não puderam ser completamente elucidados, já que a modalidade de TRH utilizada parece influenciar os desfechos.

Palavras-chave: Riscos e benefícios, Terapia de reposição hormonal, Menopausa, Revisão.

ABSTRACT

Objective: To assess the risks and benefits of hormone replacement therapy (HRT) during menopause. **Methods:** This is an integrative literature review, whose guiding question was: "What are the risks and benefits of using HRT in menopausal patients?" To answer this question, searches were conducted on the Pubmed, Lilacs and Scielo platforms, with the descriptors corresponding to "Hormone Replacement Therapy" and "Menopause". Articles from the last 5 years available in full without language restrictions and relevant to the topic were included. **Results:** Twenty-two studies were selected for analysis of the risks and benefits of HRT. **Conclusion:** HRT showed benefits for cardiovascular health, reduction of LDL, bone mineral density and inflammatory markers, improvements in vasomotor and genitourinary symptoms, cognition and sleep, pelvic floor muscles and sexual hypoactivity in menopausal women. Harmful effects on the risk of CAD, dementia, CNS tumors and changes in coagulation function were identified, a duality that can be explained by the HRT regimen instituted, as well as by the time of initiation of HRT. Regarding breast cancer, the risks and benefits could not be fully elucidated, since the HRT modality used seems to influence the outcomes.

Keywords: Risks and benefits, Hormone replacement therapy, Menopause, Review.

[1] Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém-PA.

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

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) durante la menopausia. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, cuya pregunta guía fue: "¿Cuáles son los riesgos y beneficios de utilizar TRH en pacientes menopáusicas?". Para responder a esta pregunta, se realizaron búsquedas en las plataformas Pubmed, Lilacs y Scielo, con los descriptores correspondientes a "Terapia de Reemplazo Hormonal" y "Menopausia". Se incluyeron artículos de los últimos 5 años disponibles en su totalidad sin restricciones de idioma y relevantes para el tema. **Resultados:** Se seleccionaron veintidós estudios para el análisis de los riesgos y beneficios de la TRH. **Conclusión:** La TRH mostró beneficios para la salud cardiovascular, reducción de LDL, densidad mineral ósea y marcadores inflamatorios, mejoras en los síntomas vasomotores y genitourinarios, cognición y sueño, músculos del suelo pélvico e hipoactividad sexual en mujeres menopáusicas. Se identificaron efectos nocivos sobre el riesgo de enfermedad coronaria (CAD), demencia, tumores del SNC y alteraciones de la coagulación. Esta dualidad puede explicarse tanto por el régimen de THS instaurado como por el momento de inicio de la THS. En cuanto al cáncer de mama, no se pudieron dilucidar completamente los riesgos y beneficios, ya que la modalidad de THS utilizada parece influir en los resultados.

Palabras clave: Riesgos y beneficios, Terapia de reemplazo de hormonas, Menopausia, Revisión.

INTRODUÇÃO

O climatério é um período de transição entre as fases reprodutiva e não reprodutiva que faz parte do processo de envelhecimento feminino, marcado por uma série de mudanças, sintomas e sinais relacionados à diminuição de hormônios ovarianos e fim dos ciclos ovulatórios (DAVIS SR, et al., 2023). A menopausa, por sua vez, trata-se da última menstruação da mulher, sendo definida após um período de 12 meses de amenorreia em mulheres com ciclos regulares. (BACCARO LF, et al., 2022).

Nesse contexto, o hipoestrogenismo no climatério pode se manifestar através de diversos sintomas: vasomotores – fogachos e sudorese – alterações do ciclo menstrual, síndrome genitourinária, alterações de humor, sono e libido, síndrome músculo esquelética, perda de massa muscular e da densidade mineral óssea (WRIGHT VJ, et al., 2024).

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) na menopausa tem como principal objetivo o alívio dos sintomas da síndrome climatérica e redução dos riscos relacionados ao hipoestrogenismo, através da reposição de derivados do estrogênio, que podem ser utilizadas por via oral, transdérmica ou vaginal (HAPPER-HARRISSON G, et al., 2025). As opções e vias de administração devem ser individualizadas conforme as queixas e perfil clínico da paciente. Mulheres com útero intacto devem receber progesterona associada para evitar proliferação endometrial, hormônio por vezes relacionado a alterações no perfil lipídico (SHUFELT CL e MANSON JE, 2021).

O estrogênio via oral é largamente utilizado e apresenta boa biodisponibilidade, porém o processo de metabolização hepática aumenta o risco de eventos tromboembólicos e dislipidemias. A via transdérmica não tem primeira passagem hepática, permitindo uso de doses menores de estrogênio e menor efeito sobre o perfil lipídico. A via vaginal é utilizada para a síndrome geniturinária climatérica (METHA J, et al., 2021). A testosterona transdérmica mostra benefícios no manejo do desejo sexual hipoativo e alterações da libido presentes no climatério, com finalidade de preservar a saúde sexual (ROJAS-ZAMBRANO JG e ROJAS-ZAMBRANO AR, 2024).

Entretanto, existem riscos citados na literatura relacionados a TRH, entre os principais documentados: aumento do risco do desenvolvimento de câncer de mama, aumento do risco cardiovascular, eventos tromboembólicos e maior probabilidade de declínio cognitivo. Todavia, alguns desses riscos não estão bem estabelecidos, uma vez que dependem da duração, idade de início, droga e vias utilizadas (ZHANG GQ, et al., 2021).

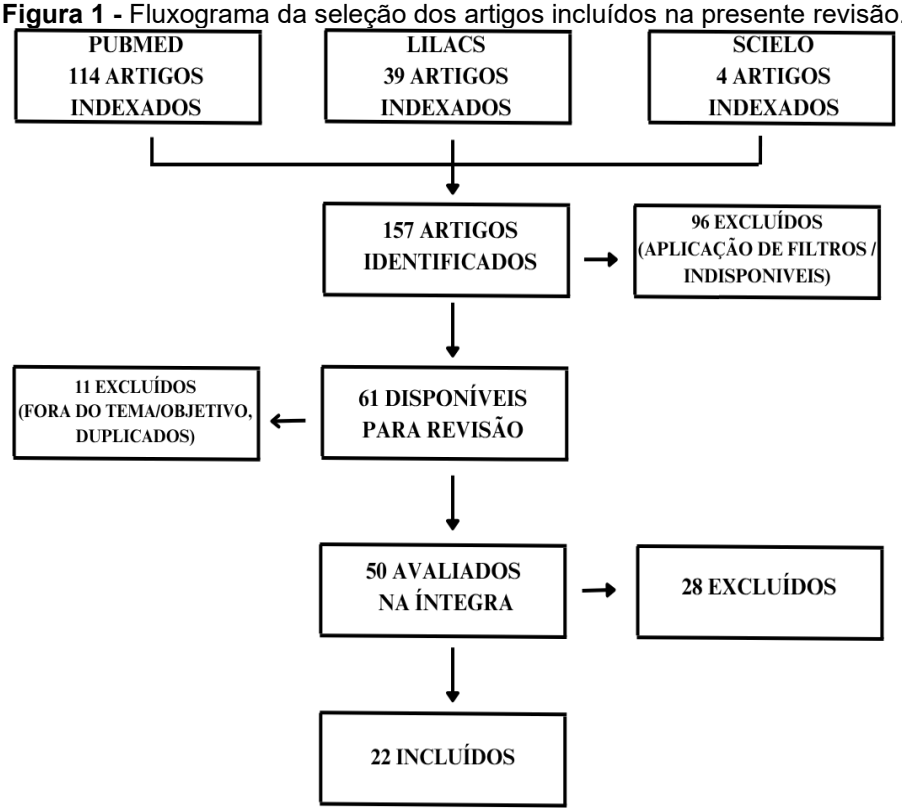
Portanto, são encontradas divergências nas recomendações de diversas sociedades médicas devido a complexidade da relação entre a TRH e eventos adversos, que podem também estar relacionados a fatores como má alimentação, sedentarismo, obesidade, tabagismo, ou doenças prévias (CHO L, et al., 2023). No Brasil, a prevalência de sintomas climatéricos em estudos é de 87,9% entre mulheres de 45 a 65, das quais apenas 22,3% fizeram TRH por 8 meses em média, em um contexto no qual mulheres de classes socioeconômicas mais abastadas experimentam tratamentos mais prolongados (POMPEI LM, et al., 2022). Dessa forma, tendo em vista a prevalência significativa da síndrome climatérica nas mulheres, o objetivo desta revisão é avaliar os riscos e benefícios relacionados à terapia de reposição hormonal na menopausa.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com a seguinte pergunta norteadora definida a partir da estratégia PICO: “Quais os riscos e quais os benefícios da utilização de terapia de reposição hormonal em pacientes na menopausa?” P: pacientes na menopausa, I: uso de TRH, C: não uso da TRH e O: melhora dos sintomas menopáusicos ou surgimento de desfechos negativos da TRH. Neste trabalho foram incluídos estudos disponíveis na íntegra gratuitamente, publicados de 2019 a 2024, sem restrição de idiomas de acordo com a temática principal da pesquisa. Foram excluídos estudos indisponíveis na íntegra, publicados anteriormente a 2019, duplicados, estudos em que o título, resumo e/ou texto não correspondam à temática proposta, relatos e séries de casos, estudos qualitativos, revisões de literatura, artigos de opinião e estudos que não apresentem resultados.

Foram escolhidas três bases para coleta de dados: Pubmed, Lilacs e Scielo. A pesquisa ocorreu no período de 12/2024 a 01/2025. A estratégia de busca com base em descritores presentes no DECs/MESH foi: “Hormone Replacement Therapy AND Menopause”. Os estudos foram analisados por 2 avaliadores de forma independente e cega. 114 resultados foram encontrados no Pubmed, 39 na Lilacs e 4 na Scielo. Após leitura de títulos, resumos e aplicação dos critérios, foram selecionados para leitura 47 artigos no Pubmed, 10 no Lilacs e nenhum na Scielo. O fluxograma da **Figura 1** ilustra a seleção e identificação dos estudos incluídos.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos incluídos na presente revisão.



Fonte: Maia LC, et al., 2025.

RESULTADOS

22 artigos foram incluídos. Destes, 14 mostraram benefícios; 5 riscos; e 3 mostraram tanto riscos, quanto benefícios, a depender da modalidade de TRH utilizada. Três trabalhos estudaram a TRH e sua relação com o câncer de mama. 2 concluíram possível aumento no risco da doença, a depender da combinação administrada, enquanto um deles não demonstrou riscos. Dois trabalhos avaliaram o uso de TH para sintomas vasomotores e ambos demonstraram benefícios. Outros 3 trabalhos observaram seu uso na proteção contra aterosclerose e risco cardiovascular: dois demonstrando benefícios e um apresentando riscos.

Três artigos avaliaram qualidade do sono, função cognitiva, deposição de proteína beta-amiloide e risco de demência. 2 deles demonstraram benefícios no uso de hormônios e um apresentou possível risco associado. Um trabalho, demonstrou benefícios no uso da TRH na diminuição de marcadores inflamatórios e de senescência. Além disso, 1 artigo demonstrou benefícios no metabolismo de glicose e insulina.

Dois estudos avaliaram a reposição de testosterona em mulheres com desejo sexual hipoativo demonstraram benefícios. Um estudo mostrou benefícios da TRH para fraturas e outros 2 apontaram benefícios ósseos, como diminuição de fragilidade e na musculatura do assoalho pélvico.

Um artigo observou risco aumentado de AVCi relacionado a TRH, 1 demonstrou aumento da incidência de tumores do SNC. Além disso, 1 estudo avaliou o risco de DAC, que foi elevado ou reduzido, a depender da TRH instituída. Por fim, 1 estudo avaliou parâmetros de coagulação relacionados aos níveis séricos de estradiol, sendo estes inversamente proporcionais. Para melhor análise dos dados, o **Quadro 1** apresenta a tabulação dos estudos encontrados e sua distribuição por *título*, *autores e ano de publicação*, *objetivos* e *conclusões*

Quadro 1 - Artigos selecionados para esta revisão integrativa.

N	Autores (Ano)	Principais resultados
1	CHLEBOWSKI RT, et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado. Objetivo de avaliar a associação do uso de estrogênio + progesterona versus uso de estrogênio isolado com a incidência e mortalidade por CA de mama em mulheres com útero e histerectomizadas pós menopausa. Concluiu-se que o uso prévio de estrogênio isolado em mulheres com histerectomia foi associado a menores taxas de incidência e mortalidade por CA de mama. Já nas mulheres com útero, o uso de estrogênio + progesterona associou-se a maior incidência de CA de mama, sem relação com mortalidade.
2	TSILIGIANNIS S, et al. (2020)	Análise de ensaios clínicos. Objetivo de avaliar e eficácia e segurança da terapia hormonal combinada contínua de baixa dose de 0,5 mg de 17-beta-estradiol + 2,5mg de didrogesterona em subgrupos de mulheres pós menopausa com sintomas vasomotores. Concluiu-se efeito consistente e segurança no tratamento de sintomas vasomotores.
3	LUNDSTRÖM E, et al. (2020)	Análise de ensaios clínicos. Objetivo de avaliar a terapia de reposição hormonal pós menopausa com estradiol-valerato oral (EV2) + SIU de levonorgestrel versus outras terapias de reposiçao hormonal e a relação com a proliferação do tecido mamário. Concluiu-se que EV2 em combinação com SIU não causa aumento na proliferação na mama normal.
4	CHANG WC, et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo. Objetivo de avaliar o risco de AVCi na terapia hormonal com estrogênio equino conjugado oral (CEE) e estradiol (E2) em mulheres pós-menopausa.
5	DEPYPERE H, et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado. Objetivo de avaliar os efeitos de curto prazo da THM com estradiol e drospirenona orais combinados no metabolismo da glicose e da insulina em mulheres saudáveis na pós menopausa. Concluiu-se que houve redução significativa nos picos de insulina, com aumento picos de glicose (dentro da normalidade) em comparação ao placebo.
6	STEVENSON TEJ, et al. (2023)	Estudo de coorte retrospectivo. Objetivo de relatar o efeito da TRH na altura do disco intervertebral e densidade óssea. Concluiu-se que há efeito benéfico de estrogenios no disco e proteção antifratura da TRH.
7	LALITKUMAR PGL, et al. (2023)	Ensaio clínico controlado randomizado. Objetivo de investigar se diferentes terapias de reposição hormonal na menopausa estão associadas a maior expressão gênica para CA de mama. Concluiu-se que a terapia com estrogênio equino conjugado + acetato de medroxiprogesterona estão inclinados a um risco aumentado de CA de mama em comparação ao uso de estroadiol + progesterona natural.
8	MARQUES GOMES DELMANTO LR, et al (2021)	Estudo clínico transversal. Objetivo de avaliar as características ultrassonográficdos músculos do assoalho pélvico em usuárias e não usárias de TRH pós menopausa. Concluiu-se que as usuárias de TRH apresentaram maior espessura do músculo levantador do ânus e maior força da MAP do que as não usuárias.
9	HUH H, et al. (2024)	Estudo de coorte observacional. Avaliar os potenciais benefícios da TRH na função cognitiva em mulheres na menopausa com DRC. Concluiu-se que a TRH foi significativamente associada a um menor risco de disfunção cognitiva relacionada a DRC em mulheres pós-menopausa.

N	Autores (Ano)	Principais resultados
10	EL KHOUDARY SR, et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado controlado. Objetivo de avaliar os efeitos de diferentes TH, orais e transdermicos, nas associações entre o acúcumulo de gordura cardíaca e a progressao da aterosclerose em mulheres na menopausa recente. Concluiu-se que, comparado ao 11Estradiol transdérmico (t-E2), os estrogenios equinos conjugados orais (EEC) parece desacelerar o efeito adverso do aumento do tecido adiposo paracárdico (PAT) na progressao da aterosclerose.
11	VAISAR T, et al. (2021)	Objetivo: Avaliar os efeitos da TRH com estradiol transdérmico Nos níveis de HDL, Capacidade de efluxo de colesterol (CEC) e Fatores de risco Cardiovasculares Método: Ensaio clínico randomizado no qual um grupo recebeu Estradiol transdérmico 100mcg/dia com progesterona micronizada 200mg intermitente e um grupo recebeu placebo. Conclusões: Não houve diferença nos níveis de HDL e triglicerídeos entre os grupos, no entanto houve diminuição significativa do LDL e risco cardiovascular no grupo da TRH.
12	SRIPRASERT I, et al. (2020)	Objetivo: Avaliar a relação entre dose e níveis séricos de Estradiol e parâmetros de coagulação e comparar em mulheres em pós-menopausa recente e tardia. Método: Ensaio clínico randomizado no qual foram medidos os níveis séricos de estradiol e TP, TTPa, Antitrombina, Fibrinogenio, Proteina C e S em Grupos recebendo diferentes modalidades de TRH e Placebo. Conclusão: Houve uma relação inversa entre os níveis e doses de estradiol e os parâmetros de coagulação como TP e TTPA, e quanto maior o tempo de menopausa, mais forte a associação.
13	ZEYDAN B, et al. (2021)	Objetivo: Avaliar a qualidade do sono, cognição e deposição de de Beta-amiloide em mulheres climatéricas com ou sem TRH. Métodos: Ensaio clínico randomizado no qual as pacientes receberam placebo ou Estrogênio oral conjugado ou Estrogênio transdérmico. Todas foram submetidas a Neuroimagem (PET E RM) e escalas para acessar qualidade do sono e Função cognitiva. Conclusão: Mulheres recebendo Estradiol transdérmico tiveram uma melhor qualidade de sono e menor deposição cortical beta-amiloide. Em relação à cognição, ambas terapias estrogênicas foram associadas a pontuações mais altas em atenção visual e função executiva.
14	BALASUBRAMANIAN R, et al. (2020)	Objetivo: observar a relação entre TRH, metabolismo das pacientes e influência no risco de doença arterial coronariana Metodos: dosagem de diversos metabólitos em mulheres que participaram ensaios que receberam estrogênio oral ou Estrogênio + medroxiprogesterona. Conclusões: Os Metabólitos foram significativamente alterados Com a TRH, Entre os Grupos, as substâncias alteradas no estrogênio oral apenas favoreciam a redução no risco de DAC, enquanto a associação com medroxiprogesterona houve uma que favorecia o aumento do risco de DAC.
15	KARIM R, et al. (2022)	Objetivo: Avaliar a relação entre a TRH e a composição das paredes arteriais. Método: Ensaio Randomizado em que mulheres receberam 17beta-estradiol micronizado 1mg/dia ou placebo. Foram submetidas a ultrassonografia de carótida realizadas escalas de aferição de aterosclerose. Conclusões:A progressão de aterosclerose foi significativamente menor em mulheres na pós- menopausa recente, equanto na menopausa tardia não diferiu do placebo. Maiores níveis de Estradiol foram relacionados à maior ecogenicidade da parede arterial.

N	Autores (Ano)	Principais resultados
16	PARK CW, et al. (2021)	Ensaio clínico prospectivo Randomizado. Objetivo: Comparar os efeitos do risendronato vs TRH. Métodos: Ensaio clínico prospectivo randomizado, no qual mulheres na pós- menopausa com fratura prévia de quadril receberam progesterona micronizada 100mg/dia e estradiol gel 0,1% 1,5 g/semana ou Risendronato 35mg/semana, avaliando recorrência de fraturas, mortalidade e densidade mineral óssea. Conclusões: Não houve diferença significativa entre as estratégias em relação a ocorrência de novas fraturas, mortalidade. Houve ligeira diferença no ganho de densidade mineral ósse no grupo da TRH.
17	FAUBION L, et al. (2020)	Objetivo: comparar marcadores de envelhecimento e inflamatórios em mulheres que receberam TRH X Placebo. Métodos: Coleta de amostras séricas de marcadores de senescência celular de participantes de de um ensaio clínico randomizado que receberam Estrogênio equino conjugado oral 0,45mg/dia ou estradiol transdérmico com 200mg/dia de progesterona micronizada ou placebo. Conclusões: Houve uma relevante redução nos níveis séricos dos marcadores de senescência celular em ambos os grupos de TRH.
18	STEVENSON JC, et al. (2024)	Objetivos: Avaliar a eficácia de doses ultra baixas de estradiol e diidrogesterona sobre os sintomas vasomotores. Método: Randomização de pacientes de ensaios clínicos da Europa e da China que receberam Placebo ou Estradiol 0,5mg com diidrogesterona 2,5mg, e foram analisados número de fogachos e qualidade de vida. Conclusões: A TRH gerou uma maior redução dos fogachos e melhora na qualidade de vida e sintomas relacionados ao aparelhogeniturinário, apesar que houve mais eventos adversos no grupoTRH.
19	POURHADI N, et al. (2023)	Objetivo: Analisar a relação entre TRH e a incidência de Meningioma e Glioma. Método: Estudo de Coorte, Caso-controle no qual a TRH foram a exposição principal de interesse. Conclusões: A TRH em regime contínuo foi associada a maior incidência de Meningioma e não glioma, enquanto regime cíclico não. Esquemas baseados apenas em progesterona foram relacionados a ambos os tumores.
20	LIU Q, et al. (2024)	Objetivo: Analisar os benefícios e malefícios da TRH. Metodo: Ensaio clínico randomizado No qual um grupo recebeu TRH e apoio psicológico e outro recebeu apenas apoio psicológico, e foram avaliados controle dos sintomas, qualidade do sono e estado emocional. Houve melhora significativa e maior dos sintomas, estado emocional e qualidade do sono no grupo que recebeu TRH associada, com maior eficácia de tratamento e sem diferença importante em relação a efeitos adversos.
21	DAVIS SR, et al. (2019)	Objetivo de informar os profissionais de saúde sobre os benefícios conhecidos e os riscos potenciais da terapia com testosterona para mulheres. Mensagens principais: a única indicação baseada em evidencias para a terapia com testosterona em mulheres é o tratamento da HSDD. Não há dados suficientes para sustentar o uso de testosterona para tratar qualquer outra condição clínica ou prevenção de doenças.
22	CHAIKITTISILPA S, et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado duplo cego com o objetivo de estudar a eficácia e a segurança do estrogênio + gel de testosterona baixa dosagem na melhoria da função sexual feminina na pós- menopausa. Conclusão: a adição degel de testosterona ao estrogênio diário pode melhorar a função na pós menopausa, mas mais avaliações são necessárias.

Fonte: Maia LC, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Nos estudos de El Khoudary SR, et al. (2020), pacientes que utilizaram Estrogênio Equino Conjugado tiveram desaceleração no acúmulo de tecido adiposo paracárdico e menor progressão da espessura íntima-média da artéria carótida (CIMT), uma medida bem estabelecida para aterosclerose subclínica, mostrando benefícios da TRH no risco cardiovascular pós menopausa. Todavia, os resultados podem ser distintos a depender da modalidade de reposição instituída, uma vez que esses resultados foram observados em menor escala com o uso de 17-beta-estradiol.

Complementando esses achados, Karim R, et al. (2022) demonstrou que a utilização de progesterona micronizada (45mg/dia) em mulheres com útero, ou 17-beta-estradiol micronizado oral em histerectomizadas diminuíram de maneira significativa a taxa de mudança do IM-GSM da artéria carótida em pacientes que iniciaram a TRH em até 6 meses pós menopausa. Essa medida de risco de aterosclerose é feita a partir da avaliação da composição da parede arterial, principalmente da artéria carótida comum, com imagens de ultrassom de alta resolução. Desse modo, a melhoria de desfechos cardiovasculares pode estar relacionada ao tempo de início da TRH desde a menopausa.

Vaisar T, et al. (2021), por sua vez, verificou que o uso de estradiol transdérmico está associado a redução do LDL e resistência à insulina, apesar de não haver elevação do HDL. Isso pode estar relacionado ao fato do estradiol transdérmico ser administrado na circulação sistêmica, contornando o metabolismo intestinal e hepático de primeira passagem e não aumentando, assim, a concentração de triglicerídeos, além de não induzir produção hepática de proteínas e fatores de coagulação. Isso demonstra possível benefício da TRH por via transdérmica. Em contrapartida, nos estudos de Balasubramanian R, et al. (2020), o tratamento randomizado com Estrogênio Equino Conjugado + Acetato de Medroxiprogesterona (ECC+MPA) via oral promoveu aumento do risco de Doença Arterial Coronariana e também mudanças significativas em metabólitos que refletem processos bioquímicos do organismo, dos quais 12 foram associados ao aumento

do risco cardiovascular, sendo eles: 7 triglicerídeos: C54:9, C54:7, C56:9, C56:8, C56:7, C56:6, C58:11 além de outras moléculas como fosfatidilcolina plasmalogênio, lisina, fumarato/maleato, sacarose e hidroxifenilacetato. Esses desfechos negativos, porém, não foram observados no uso de ECC isoladamente. Dessa forma, percebe-se o efeito complexo da TRH sobre a saúde cardiovascular, em concordância com a Diretriz Brasileira de Saúde Cardiovascular no Climatério e na Menopausa, na qual há recomendação de TRH para mulheres sintomáticas dentro de uma janela de oportunidade de 10 anos desde a menopausa com evidências de melhora da saúde cardiovascular. Contudo, após esse período, os riscos de eventos adversos tromboembólicos superam os potenciais benefícios da TRH (OLIVEIRA GMM, et al., 2024).

Foi observado efeito benéfico da TRH combinada à psicoterapia na qualidade do sono e estado emocional de mulheres na menopausa (LIU Q, et al., 2024). Entretanto Andenæs R, et al. (2020), em um estudo observacional, encontrou uma associação significativa entre insônia, necessidade de uso de medicações para o sono e TRH sistêmica, contudo, ao adicionarem variáveis como tabagismo, álcool, idade avançada, atividade física e qualidade de vida, percebeu-se que tais fatores apresentaram uma associação mais forte com perda na qualidade do sono de forma que, após ajuste, a TRH não apresentou associação tão forte com a insônia. Denota-se, portanto, possível papel complementar da TRH na promoção da qualidade do sono e humor, que, quando associada à psicoterapia e um estilo de vida saudável, pode trazer benefícios significativos.

A TRH a base de estradiol apresentou efeito protetor na função cognitiva e diminuição no risco de demência, tanto em virtude da modulação de proteínas beta-amiloides, associadas a doenças neurodegenerativas, quanto da melhora na qualidade do sono (ZEYDAN B, et al., 2021; HUH H, et al., 2024). Nerattini M, et al. (2023) perceberam também redução do risco de demência relacionada ao início da TRH próximo ao começo dos sintomas climatéricos e maior tempo de TRH, sendo significativo apenas quando analisada a terapia com estrogênio isolado. De forma contrária, um estudo de caso-controle observou aumento do risco de demência pela TRH com estrogênio e progesterona, sem influência do momento de início, porém o tempo de TRH teve associação positiva com o desenvolvimento de demência (POURHADI N, et al., 2023). Infere-se, portanto, o possível papel protetor do estrogênio durante de uma janela específica do

climatério, porém a combinação com a progesterona torna essa relação inversa, dentro de um contexto no qual a TRH a base de estrogênio isolado é recomendada apenas para mulheres sem útero.

Em relação ao AVCi, o Estrogênio Equino Conjugado representou maior risco que o Estradiol (CHANG WC, et al., 2021). Nesse sentido, a relação entre TRH e AVCi varia de acordo com o momento de início, sendo a TRH iniciada antes dos 60 anos ou em até 10 anos da menopausa o aumento de risco de AVCi não aumenta significativamente, porém a perda dessa janela pode representar um maior perigo à mulher. Dessa forma, o início da TRH dando preferência ao estradiol na formulação, dentro de um período oportuno minimiza o risco de eventos cerebrovasculares (HODIS HN e MACK WJ, 2022).

Sobre o manejo de sintomas vasomotores, Stevenson JC, et al. (2024) observou que a utilização de 17-beta-estradiol + Didrogesterona (E 0,5mg/D 2,5mg ou E1mg/D 5mg) se mostrou benéfica no seu manejo em relação ao placebo, melhorando aspectos como frequência e intensidade dos fogachos e redução de suores noturnos. Para além do objetivo de sua pesquisa, houve melhora de sintomas como secura vaginal e ansiedade. Ao contrário dos progestogênio sintéticos, a didrogestrerona tem origem natural e maior seletividade para o receptor de progesterona, podendo ser administrada em doses 10-20 vezes menores que a progesterona micronizada, reduzindo possíveis efeitos adversos.

Os achados de Tsialigiannis S, et al. (2020) corroboram esses resultados, uma vez que ambos os estudos utilizaram a mesma terapêutica, e houve melhoria dos sintomas vasomotores, sobretudo redução no número de ondas de calor moderadas a graves, que ocorreram em uma média de 12-13 semanas de TRH instituída. Fatores como idade e duração da menopausa parecem influenciar os resultados da terapia e a escolha do plano terapêutico deve ser individualizada. Efeitos adversos relatados incluem hiperplasia simples, não havendo nenhuma malignidade mamária. Ao observar que essa é a menor dose contínua de TRH disponível, depreende-se que uma dose relativamente segura de TRH parece ser efetiva para o manejo de sintomas vasomotores sem aumentar riscos como CA de mama, tromboembolismo e AVCi em mulheres que buscam alívio para os sintomas.

A TRH com estradiol apresentou melhora na densidade mineral óssea e proteção em relação a novas fraturas e recorrência. No entanto, não se mostrou superior a ao tratamento padrão com bifosfonatos em relação a mortalidade e recorrência de fraturas (PARK CW, et al., 2021; STEVENSON TEJ, et al., 2023). Nesse contexto, diretrizes recomendam avaliação cuidadosa dos riscos na prescrição de TRH para osteoporose, de forma que as recomendações são mais fortes em mulheres que têm osteoporose associada a sintomas vasomotores, mulheres menores de 60 anos, climatério iniciado há menos de 10 anos ou aquelas que passaram por menopausa cirúrgica, em virtude do aumento do risco de eventos cardiovasculares, tornando mais forte a recomendação de bifosfonatos em idade avançada (YONG EL e LOGAN S, 2021)

Mulheres em uso de TRH apresentaram maior massa e força na musculatura do assoalho pélvico (MAP), o que pode ter repercussões positivas sobre a síndrome geniturinária da menopausa, principalmente em relação aos sintomas de incontinência (MARQUES GOMES DELMANTO LR, et al., 2021). De maneira análoga, Zhuo Z, et al. (2021) observou uma relação positiva entre TRH e funcionalidade da MAP. Disfunções da musculatura do assoalho pélvico disfuncional estão associados a insatisfação sexual e distúrbios da libido.

De acordo com os achados de Depyrene H, et al. (2020), em comparação ao placebo, a TRH com 1mg de estradiol + 2mg de drospirenona promoveu diminuição nos níveis de insulina sérica, hemoglobina glicada e diabetes mellitus em mulheres jovens e saudáveis na menopausa, sendo esses importantes fatres de risco para doenças cardiovasculares e CA de mama.

Em contrapartida, segundo Spriprasert I, et al. (2020), as doses administradas e, consequentemente, os níveis séricos de estradiol foram inversamente proporcionais ao Tempo de Tromboplastina Particial Ativado (TTPA) na pós menopausa precoce, proteína C na pós menopausa tardia e Tempo de Protrombina (TP), Antitrombina (ATHRM) e Fibrinogênio em ambos os grupos. Desse modo, observa-se que, apesar de haver benefício da TRH no metabolismo de glicose e insulina, parecem haverem alterações nas funções de coagulação, sendo essas mais importantes nas mulheres em pós menopausa tardia, sugerindo que o tempo desde o início da terapia de reposição hormonal podem modificar o risco de eventos como tromboembolismo

venoso. Essa relação de temporalidade também foi observada por Karim R, et al. (2022) em sua análise dos benefícios da TRH na proteção contra a aterosclerose.

A utilização de terapia de reposição hormonal, quando comparada ao placebo, promoveu redução nos níveis séricos de marcadores de senescência celular, efeito observado a partir dos estudos de Faubion L, et al. (2020) com uso diário de 0,45mg de Estrogênio Equino Conjugado (ECC) ou 50mcg de 17-beta-estradiol transdérmico em adesivo semanal. No grupo que recebeu TRH, houve diminuição de GDF15 (Fator de Diferenciação do Crescimento 15), uma molécula associada a inflamação crônica; de TNFR1 (Receptor do Fator de Necrose Tumoral), associado à ativação da apoptose e processos inflamatórios; e FAS, outro receptor do fator de necrose tumoral envolvido em processos apoptóticos. Maiores reduções foram observadas no grupo que recebeu ECC. Tais achados sugerem que os hormônios exógenos da terapia podem atuar positivamente nos distúrbios da saúde provocados pela senescência celular.

Os estudos de Pourhadi N, et al. (2023) concluíram que o tratamento contínuo, mas não cíclico com estrogênio e progesterona relacionou-se com aumento do risco de meningioma, mas não de glioma, sendo esses estes, respectivamente, os mais incidentes tumores benignos e malignos do sistema nervoso central, sendo mais incidentes em mulheres. Entretanto, o uso de progesterona isolado se associou ao aumento tanto do risco de meningioma quanto, possivelmente, de glioma. Esses resultados sugerem que a terapia de reposição hormonal cíclica pode ser mais segura, em relação a contínua, no que diz respeito ao risco de tumores do SNC em mulheres na menopausa, além de elucidar possível relação entre os hormônios sexuais femininos no desenvolvimento dessas neoplasias.

Segundo Chaikittisilpa S, et al. (2019), os níveis de testosterona começam a declinar a partir da terceira década de vida em mulheres e, apesar de não haver queda abrupta desse hormônio após a menopausa, acredita-se que o período impacta negativamente o comportamento sexual feminino. Nesse contexto, Davis SR, et al. (2019), por meio da Declaração de Posição de Consenso Global sobre uso de Testosterona para Mulheres reforça que, atualmente, a única indicação reconhecida e respaldada por diretrizes competentes para a reposição desse hormônio em mulheres é o tratamento de Transtorno do Desejo Sexual Hipoativo (TDSH) na pós menopausa, sendo este um diagnóstico de exclusão que deve ser feito por profissional qualificado. Além disso, doses utilizadas devem se manter em níveis fisiológicos e o uso de quaisquer preparações que resultem em concentrações suprafisiológicas de testosterona, como pallets ou injeções, não é recomendado. Quando indicada, a TRH com testosterona deve ser realizada com formulações de qualidade farmacêutica adequadas e monitoramento rigoroso. Por fim, a dosagem sérica de testosterona não deve ser utilizada com objetivo de diagnosticar deficiência androgênica em mulheres saudáveis, tampouco deve indicar a reposição hormonal. Reforça-se que mais estudos são necessários para avaliar a utilização da testosterona na TRH pós menopausa.

A terapia de reposição hormonal é amplamente utilizada por mulheres a nível mundial para alívio dos sintomas menopáusicos. Todavia, apesar de numerosos estudos, o papel dos hormônios na incidência do câncer de mama ainda não é totalmente compreendido (STEVENSON JC, et al., 2024).

Observou-se que o uso de estrogênio Equino Conjugado (ECC) isoladamente, em comparação ao placebo, foi associado estatisticamente a menor incidência e menor mortalidade por câncer de mama em mulheres histerectomizadas. Por outro lado, o uso de ECC + Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) foi associado estatisticamente a maior incidência, mas não houve diferença na mortalidade por câncer de mama em mulheres não histerectomizadas (CHLEBOWSKI RT, et al., 2020).

De acordo com Lalitkumar PGL, et al. (2023), a terapia com ECC + MPA, em comparação ao Estradiol + Progesterona Micronizada produz maior expressão de genes associados ao câncer de mama, havendo importante correlação entre essa modalidade de TRH e mudanças na expressão genica de IGF-1 e da proteína Ki-67. O IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1) tem papel importante na proliferação celular e resistência à apoptose, enquanto níveis elevados de Ki-67 são indicativos de proliferação celular mais acentuada. Esses resultados sugerem o gene IGF-1 como um dos possíveis mecanismos responsáveis pelo efeito proliferativo no tecido mamário e como a TRH, sobretudo com ECC + MPA, pode estar relacionada a sua hiperexpressão.

Em alternativa a essas modalidades de TRH, Lundström E, et al. (2020) observou que a terapia com Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (LNG-SIU) + Estrogênio via oral (E2V) contínuo de baixa dosagem induz significativamente menos proliferação epitelial mamária em comparação a outras terapias, inclusive ECC+MPA, ou E2V + Acetato de Norestisterona (NETA), além de seu uso não se relacionar a diminuição de uma importante proteína indutora de apoptose, a IGFBP-3 (Proteína Ligadora ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina), como foi observado nas outras terapias hormonais exógenas, demonstrando a possibilidade de uma forma mais segura de manejo dos sintomas climatéricos em relação ao risco de CA mamário.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão integrativa foi possível avaliar os principais riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal na menopausa. Houve menor progressão de aterosclerose e diminuição do risco cardiovascular em mulheres que receberam TRH, e o uso de estradiol transdérmico está associado a redução do LDL e resistência à insulina. ECC+MPA, por sua vez, aumentaram o risco de DAC. A TRH gerou melhorias na qualidade do sono, estado mental, função cognitiva e também foi observado melhor controle de sintomas vasomotores, sobretudo em relação a intensidade e frequência dos episódios. Benefícios na densidade mineral óssea, proteção contra fraturas e na musculatura do assoalho pélvico foram relatados, além da diminuição nos níveis séricos de insulina, hemoglobina glicada e ocorrência de DM em mulheres menopausadas. Foi observada, ainda, redução nos níveis de marcadores de inflamação e senescência celular. A única indicação de reposição de testosterona na pós menopausa é o tratamento de TDSH, porém mais estudos são necessários para elucidar este ponto. Foi observado risco elevado de tumores do SNC com uso contínuo de TRH, o que não foi constatado na terapia cíclica, além de um estudo associar a terapia de reposição combinada com aumento do risco de demência. Foi constatado que a modalidade de TRH instituída, bem como seu início em uma janela de tempo adequada na menopausa, podem resultar em desfechos positivos ou negativos. Com relação ao CA de mama, a administração de ECC ou SIU + estrogênio induziu menos proliferação mamária em comparação a outras terapias, enquanto o uso de ECC + MPA aumentou a incidência, mas não mortalidade pela doença. Desse modo, as modalidades de TRH utilizadas parecem promover diferentes desfechos.

REFERÊNCIAS

1. ANDENÆS R, et al. Associations between menopausal hormone therapy and sleep disturbance in women during the menopausal transition and post-menopause: data from the Norwegian prescription database and the HUNT study. BMC Womens Health. 2020; 20(1):64.
2. BACCARO LF, et al. Propedêutica mínima do climatério. Feminina. 2022; 50(5):263-271
3. BALASUBRAMANIAN R, et al. Metabolomic Effects of Hormone Therapy and Associations With Coronary Heart Disease Among Postmenopausal Women. Circ Genom Precis Med. 2020; 13(6):e002977.
4. CHAIKITTISILPA S, et al. Efficacy of oral estrogen plus testosterone gel to improve sexual function in postmenopausal women. Climacteric. 2019; 22(5):460-465.
5. CHANG WC, et al. Conjugated equine estrogen used in postmenopausal women associated with a higher risk of stroke than estradiol. Sci Rep. 2021; 11(1):10801.
6. CHLEBOWSKI RT, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast CancerIncidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women'sHealth Initiative Randomized Clinical Trials. Jama. 2020; 324(4):369-380.
7. CHO L, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long?. Circulation. 2023; 147(7):597-610.
8. DAVIS SR, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. J Sex Med. 2019; 16(9):1331-1337.
9. DAVIS SR, et al. Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. Cell. 2023; 186(19):4038-4058.
10. DEPYPERE H, et al. A randomized trial on the effect of oral combined estradiol and drospirenone on glucose and insulin metabolism in healthy menopausal women with a normal oral glucose tolerance test. Maturitas. 2020; 138:36-41.

11. EL KHOUDARY SR, et al. Heart Fat and Carotid Artery Atherosclerosis Progression in Recently Menopausal Women: Impact of Menopausal Hormone Therapy. The KEEPS Trial. Menopause. 2020; 27(3):255-262.
12. FAUBION L, et al. Effect of menopausal hormone therapy on proteins associated with senescence and inflammation. Physiol Rep. 2020; 8(16):e14535.
13. HARPER-HARRISON G, et al. Terapia de Reposição Hormonal. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing, 2025.
14. HODIS HN, MACK WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. Cancer J. 2022; 28(3):208-223.
15. HUH H, et al. Menopausal hormone therapy and risk for dementia in women with CKD: A nationwide observational cohort study. Nephrology (Carlton). 2024; 29(3):126-134.
16. KARIM R, et al. Effect of Menopausal Hormone Therapy on Arterial Wall Echomorphology: Results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). Maturitas. 2022; 162:15-22.
17. LALITKUMAR PGL, et al. Effects of Estradiol/Micronized Progesterone vs. Conjugated Equine Estrogens/Medroxyprogesterone Acetate on Breast Cancer Gene Expression in Healthy Postmenopausal Women. Int J Mol Sci. 2023; 24(4):4123.
18. LIU Q, et al. Effects of hormone replacement therapy on mood and sleep quality in menopausal women. World J Psychiatry. 2024; 14(7):1087-1094.
19. LUNDSTRÖM E, et al. Progestogen addition with low-doselevonorgestrel intrauterine system inmenopausal hormone treatment gives lessnormal breast tissue proliferation than oralnorethisterone acetate or medroxyprogesteroneacetate. Hormone Mol Biology and Clinical Investigation. 2020; 41(3):1-8.
20. MARQUES GOMES DELMANTO LR, et al. Three-dimensional ultrasound evaluation of the pelvic floor in postmenopausal women using hormone therapy. Maturitas. 2021; 143:65-71.
21. MEHTA J, et al. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12:564781.
22. NERATTINI M, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia. Front Aging Neurosci. 2023; 15:1260427.
23. OLIVEIRA GMM, et al. Brazilian Guideline on Menopausal Cardiovascular Health - 2024. Arq Bras Cardiol. 2024; 121(7):e20240478.
24. PARK CW, et al. Fracture recurrence in hip fracture with menopausal hormone therapy versus risedronate: a clinical trial. Climacteric. 2021; 24(4):408-414.
25. POMPEI LM, et al. Profile of Brazilian climacteric women: results from the Brazilian Menopause Study. Climacteric. 2022; 25(5):523-529.
26. POURHADI N, et al. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumors: Danish nested case-control study. PLoS Med. 2023; 20(12):e1004321.
27. ROJAS-ZAMBRANO JG, ROJAS-ZAMBRANO AR. Effects of Testosterone Hormone on the Sexual Aspect of Postmenopausal Women: A Systematic Review. Cureus. 2024; 16(8):e68046.
28. SHUFELT CL, MANSON JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106(5):1245-1254.
29. SRIPRASERT I, et al. Association of oral estradiol dose/levels with coagulation measures in early/late postmenopausal women. Climacteric. 2020; 23(3):273-278.
30. STEVENSON JC, et al. Ultra-low dose estradiol and dydrogesterone for the treatment of menopausal symptoms in a pooled, multiétnica population. Maturitas. 2024; 190:108117.
31. STEVENSON TEJ, et al. Effect of hormone replacement therapy on intervertebral disc height. Climacteric. 2023; 26(2):110-113.
32. TSILIGIANNIS S, et al. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormonereplacement therapy with 0.5mg 17--estradiol and 2.5mg dydrogesteronein subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. Maturitas. 2020; 139:20-26.
33. VAISAR T, et al. Perimenopausal transdermal estradiol replacement reduces serum HDL cholesterol efflux capacity but improves cardiovascular risk factors. J Clin Lipidol. 2021; 15(1):151-161.e0.
34. WRIGHT VJ, et al. The musculoskeletal syndrome of menopause. Climacteric. 2024; 27(5):466-472.
35. YONG EL, LOGAN S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. Singapore Med J. 2021; 62(4):159-166.
36. ZEYDAN B, et al. Sleep quality and cortical amyloid-β deposition in postmenopausal women of the Kronos early estrogen prevention study. Neuroreport. 2021; 32(4):326-331.
37. ZHANG GQ, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. PLoS Med. 2021; 18(8):e1003731.
38. ZHUO Z, et al. The Relationship Between Pelvic Floor Function and Sexual Function in Perimenopausal Women. Sex Med. 2021; 9(6):100441.