

Uso de Terapia de Reposição Hormonal para Prevenção de Doenças Cardiovasculares na Pós-menopausa: Uma Revisão Sistemática

Use of Hormone Replacement Therapy to Prevent Postmenopausal Cardiovascular Diseases: A Systematic Review

DOI:10.34117/bjdv7n6-690

Recebimento dos originais: 07/05/2021

Aceitação para publicação: 01/06/2021

Maria Vitória Figueiredo Martins

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra - Juiz de Fora, MG, CEP: 36033-003

E-mail: mariavfm@yahoo.com.br

Giovanna Andrade Rosa

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra - Juiz de Fora, MG, CEP: 36033-003

E-mail: giovannaar04@gmail.com

Amanda Fialho Negreiros

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra - Juiz de Fora, MG, CEP: 36033-003

E-mail: amandafialhonegreiros@gmail.com

Giulia Carraca Soares

Residente de Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus – HMTJ Endereço: R. Dr.

Dirceu de Andrade, 33 - São Mateus, Juiz de Fora - MG, 36025-140

E-mail: giucarraca@hotmail.com

RESUMO

OBJETIVO: Analisar os benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres pós-menopausa, com ênfase na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV). **MÉTODOS:** Trata-se de revisão sistemática realizada com artigos das bases de dados Medline e na SciELO, de outubro a novembro de 2020, publicados nos últimos 05 anos. Mediante os descritores: Hormone replacement therapy AND Cardiovascular disease AND Prevention AND Postmenopausal women. **RESULTADOS:** Estudos experimentais pioneiros, como o Women's Health Initiative, evidenciaram um aumento do risco relacionado a IAM [HR 1.29 (0.85–1.07)], AVE [HR 1.41 (0.86–2.31)] e TVP [HR 2.11 (1.26–3.55)]. Entretanto, uma atualização na revisão Cochrane em 2015 avaliou estudos mais recentes, totalizando uma amostra de 40.410 mulheres, constatando uma redução de DCV entre as mulheres (RR, 0.52; 95% CI, 0.29-0.96), além de uma redução da mortalidade por todas as causas (RR, 0.70; 95% CI, 0.52-0.95). **CONCLUSÃO:** A presente revisão sistemática conclui que a TRH apresenta impacto relevante na redução de DCV em mulheres próximas à menopausa, desde que iniciada com idade inferior a 60

anos ou dentro de 10 anos após o início da menopausa. Deve-se sempre levar em consideração as características, o estado de saúde e as preferências da mulher.

Palavras-chave: “Terapia de Reposição Hormonal”, “Doenças Cardiovasculares”, “Pós-Menopausa”

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the benefits of Hormone Replacement Therapy (HRT) in postmenopausal women, with an emphasis on the prevention of cardiovascular diseases (CVD). **METHODS:** This is a systematic review carried out with articles from the Medline and SciELO databases, from October to November 2020, published in the last 05 years. By means of the keywords: Hormone replacement therapy AND Cardiovascular disease AND Prevention AND Postmenopausal women. **RESULTS:** Pioneering experimental studies, such as the Women's Health Initiative, showed an increased risk related to CHD [HR 1.29 (0.85–1.07)], stroke [HR 1.41 (0.86–2.31)] and VTE [HR 2.11 (1.26–3.55)]. However, an update in the Cochrane review in 2015 evaluated more recent studies, totaling a sample of 40,410 women, finding a reduction in CVD among women (RR, 0.52; 95% CI, 0.29-0.96), in addition to a reduction in mortality from all causes (RR, 0.70; 95% CI, 0.52-0.95). **CONCLUSION:** The present systematic review concludes that HRT has a relevant impact on the reduction of CVD in women close to menopause, since it started in those younger than 60 years old or within 10 years after the beginning of menopause. The characteristics, health status and preferences of women should always be considered.

Keywords: “Hormone Replacement Therapy”, “Cardiovascular Diseases”, “Post-Menopause”

1 INTRODUÇÃO

A Menopausa é considerada o fim da vida reprodutiva da mulher e se define como a cessação de ciclos menstruais por um tempo superior a 12 meses consecutivos (STAMPFER MJ, et al., 1991). Sendo que os sintomas podem começar alguns anos antes, caracterizando-se por ciclos menstruais irregulares e presença de sinais como a secura vaginal, os sintomas vasomotores, além de calor e sudorese noturna. (CANONICO M, et al., 2007). Ademais, a queda dos níveis de estrogênios circulantes é seguida por uma infinidade de outros marcos, tais como distúrbios do sono, depressão, alterações metabólicas e osteopenia (STUENKEL CA, et al., 2015).

Certamente, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é o tratamento disponível mais eficaz para o controle dos sintomas da menopausa, seu emprego melhora a sintomatologia vasomotora, previne a perda óssea e trata os sintomas geniturinários relacionados à deficiência de estrogênio (MANSON JE, et al., 2016). As formulações podem consistir no uso de estrogênio isolado – indicado principalmente para mulheres que fazem histerectomia, ou no uso de terapia combinada (estrogênio associado à

progesterona) para mulheres que possuem o útero (MARJORIBANKS J, et al., 2018). A terapia hormonal pode ser considerada para diferentes culturas ou populações minoritárias de mulheres, incluindo aquelas com menopausa após cirurgia ginecológica, menopausa precoce ou falência ovariana precoce (FOP), além de mulheres com mais de 65 anos de idade (PINKERTON JV, et al., 2017).

A hormonioterapia possui uma variedade de formulações e doses e pode ser administrada por via oral, implante, adesivo cutâneo ou creme (transdérmico e vaginal). Os efeitos clínicos variam de acordo com o tipo de TRH e a duração de seu uso (MARJORIBANKS J, et al., 2018). O mais comumente prescrito é por via oral, e os estrogênios mais comumente usados são estrogênio equino conjugado (CEE), estrogênios conjugados sintéticos, 17 β -estradiol micronizado e etinilestradiol, enquanto as progestinas comumente usadas são acetato de medroxiprogesterona (MPA), acetato de noretindrona e progesterona nativa (The NHTPSAP, 2017). Embora o MPA seja administrado principalmente por via oral, o levonorgestrel e a noretisterona estão disponíveis em adesivos transdérmicos combinados com estradiol e o levonorgestrel pode ser administrado diretamente ao útero com um dispositivo intrauterino (DIU) (NEVES ECM, et al., 2015).

De acordo com Yang XP, et al. (2011), mulheres na pré-menopausa têm menor risco de doença cardiovascular (DCV) em comparação com homens da mesma idade; entretanto, essa vantagem sexual para as mulheres desaparece gradualmente após a menopausa. Este aumento no risco cardiovascular foi atribuído ao declínio acentuado dos níveis de estrogênio endógeno, sugerindo um potencial efeito cardioprotetor do hormônio em mulheres em idade fértil. O estrogênio atua ligando-se a vários receptores e ativando várias vias de sinalização. Seus efeitos de proteção são atribuídos à modulação das concentrações de lipídios séricos, bem como às suas ações diretas na vasculatura, incluindo vasodilatação e inibição da resposta à lesão vascular (CHAKRABARTI S, et al., 2014). Os efeitos cardioprotetores do estrogênio estão relacionados à redução da inflamação e melhora da função endotelial, fatores-chave na patogênese da DCV (XING D, et al., 2009; BARUSCOTTI I, et al., 2010).

No entanto, grandes estudos realizados inicialmente – Women's Health Initiative (WHI) e do Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS I e II), mostraram uma associação negativa entre a Reposição Hormonal em mulheres pós-menopausadas e a incidência de doenças cardiovasculares, como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), o Acidente Vascular Encefálico (AVE) e a Trombose Venosa Profunda (TVP) (MANSON

JE, et al., 2013). Por essa razão, o emprego da TRH, como prevenção primária das DCV, foi considerado, por muitos médicos, inadequada durante vários anos (MANSON JE, et al., 2013).

Entretanto, análises recentes de estudos experimentais evidenciaram maiores benefícios antiateroscleróticos quando adicionado a TRH à terapêutica em mulheres em pós-menopausa (COSTA TJ, et al., 2019). Assim, observou-se que o hipoestrogenismo aumenta o risco de DCV em mulheres na pós-menopausa, o que está relacionado com aumento de triglicérides, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), apolipoproteína B e outras alterações pró-aterogênicas (MARKO KI, et al., 2017)

Estes resultados controversos revelam que o momento do início da terapia pode ser um fator de determinação crítico para avaliar os benefícios cardiovasculares relacionado ao estrogênio (HODIS HN, et al., 2016), fornecendo evidências que sustentam a chamada "hipótese de tempo" (ROSSOUW JE, et al., 2007).

Assim, as variações no tempo entre a menopausa e o início da TRH devem ser sempre levadas em consideração, sendo imprescindíveis a fim de determinar o limite tênue entre benefícios e efeitos indesejáveis relacionados à reposição estrogênica. Logo, o objetivo desta revisão sistemática é analisar os benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres pós-menopausa, com ênfase na prevenção de doenças cardiovasculares

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, conduzido de acordo com a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Para a identificação dos artigos sobre o assunto, pesquisamos nas bases de dados da SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) de Outubro a Novembro de 2020, utilizando os seguintes descritores: Hormone replacement therapy AND Cardiovascular disease AND Prevention AND Postmenopausal women. As palavras-chave foram usadas em Inglês. As buscas manuais foram realizadas nas referências bibliográficas dos artigos encontrados. Para a inclusão dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios: artigos, cujo foco era a Terapia de Reposição Hormonal, como população-alvo as mulheres, publicados em periódicos de inglês, português ou espanhol publicados nos últimos 5 anos (2015-2020), com textos disponíveis em sua totalidade. Após consulta às bases de dados e aplicação de estratégias de busca, todos os resumos foram lidos. Nos casos em que a leitura do resumo

não foi suficiente para estabelecer se o artigo deveria ser adicionado à pesquisa, considerando os critérios de inclusão definidos, o artigo foi lido na íntegra para determinar sua elegibilidade. Quando o resumo se mostrou suficiente, os artigos eram selecionados e, em seguida, obtida a versão completa para confirmação da elegibilidade e inclusão no estudo.

Foram encontrados, no total, 41 artigos. Foram eliminados 1 artigo duplicado e 2 artigos após aplicação dos critérios de inclusão, dessa forma, 38 foram selecionados inicialmente. Quando o filtro de assunto principal foi utilizado, 2 artigos foram excluídos. Foram 36 artigos elegíveis, porém 3 foram excluídos após a leitura de seus respectivos títulos. Após a leitura dos resumos, foram descartados outros 6 artigos, por apresentarem animais em seus estudos. Oito estudos foram encontrados por meio da busca manual nas referências dos artigos encontrados. Ao final, 35 artigos foram incluídos na presente revisão sistemática. Quanto às características gerais, a publicação mais antiga foi de 1991.

3 RESULTADOS

O Women's Health Initiative (WHI), realizado no final da década de 90, foi um dos grandes estudos experimentais pioneiros nesta questão do uso da terapia de reposição hormonal na pós-menopausa. Envolveu mulheres na faixa dos 50-79 anos, com média de 13 anos de pós-menopausa, com o objetivo de avaliar os riscos e benefícios da TRH na prevenção de doenças crônicas, incluindo as doenças cardiovasculares. Este estudo clínico randomizado controlado, utilizou-se de estrogênio/progesterona (Estrogênio conjugado 0,625mg e Medroxiprogesterona 2,5mg/dia) para o grupo experimental, enquanto o grupo controle fez uso de placebo. Após um follow-up de 5 anos, o WHI foi descontinuado devido a um aumento do risco relacionado a infarto agudo do miocárdio (IAM) [HR 1.29 (0.85–1.07)], acidente vascular encefálico (AVE) [HR 1.41 (0.86–2.31)] e trombose venosa profunda (TVP) [HR 2.11 (1.26–3.55)]. (ROSSOUW JE, et al., 2002). Dessa forma, os ensaios clínicos do Women's Health Initiative concluíram que a terapia hormonal não confere proteção cardíaca e os riscos gerais em mulheres pós-menopáusicas saudáveis excedem os benefícios. Entretanto, podemos observar que esse estudo possui intervalo de confiança não preciso para IAM e AVE, o que deve ser destacado devido à perspectiva de menor fidedignidade nesses dois quesitos.

Além disso, vale ressaltar outros dois grandes estudos, o HERS (Ensaio randomizado, cego, controlado por placebo de 4,1 anos de duração) e o HERS II

(subsequente acompanhamento não cego por 2,7 anos realizado em ambulatório e em ambientes comunitários em 20 centros clínicos dos EUA). Os participantes eram mulheres na pós-menopausa com idade média de 67 anos. Elas foram designadas aleatoriamente para 0,625mg/d de estrogênios conjugados e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, ou placebo durante o HERS; A terapia hormonal aberta foi prescrita a critério dos médicos pessoais durante o HERS II. O acompanhamento da coorte do estudo foi estendido para um total de quase 7 anos. Ao final do estudo concluiu-se que taxas mais baixas de eventos coronarianos entre mulheres no grupo de hormônios nos anos finais de HERS não persistiram durante anos adicionais de acompanhamento. Após 6,8 anos, a terapia hormonal não reduziu o risco de eventos cardiovasculares em mulheres em pós-menopausa. (GRADY D, et al., 2002).

Os dados do ensaio Continuous Hormones as Replacement Therapy (CHART), publicado em 1996 mostrou que eles estudaram 1.265 mulheres com idade > 40 anos e < 5 anos desde a menopausa espontânea e com o útero intacto. Os participantes receberam etinilestradiol (EE) com ou sem noretindrona ou placebo. Houve aumento da densidade mineral óssea nos grupos EE, e também alterações lipídicas favoráveis. No entanto, houve taxas inaceitáveis de hiperplasia endometrial nos grupos de EE sem oposição. Eles concluíram que a terapia com estrogênio é benéfica para os ossos e sistema cardiovascular (SPEROFF, et al., 1996). A hiperplasia endometrial aumenta o risco de câncer de endométrio, sendo, dessa forma, necessário uma oposição ao estrogênio, para isso são utilizados progestágenos como acetato de noretindrona e progesterona nativa. A dose e tempo de duração do uso do progestágeno são importantes para garantir proteção endometrial. Quando o progestágeno adequado é combinado com o estrogênio, o risco de neoplasia endometrial não é maior do que em mulheres não tratadas. (FURNESS S, et al., 2012).

O estudo Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol (ELITE) teve como principal fator analítico o tempo desde a menopausa, dessa forma, as participantes foram separadas em dois grupos (< 6 anos após a menopausa e \geq 10 anos após a menopausa) com, no total, 643 mulheres saudáveis na pós-menopausa. As mulheres foram aleatoriamente designadas para receber 17 beta-estradiol oral (1 mg / dia mais progesterona 45 mg gel vaginal administrado sequencialmente em mulheres com útero) ou placebo por uma média de cinco anos. Este ensaio demonstrou que as mulheres que receberam estradiol dentro de seis anos após a menopausa tiveram taxas mais baixas de progressão da aterosclerose subclínica, já as que iniciaram com mais de 10 anos após a

menopausa não houve resultados significativos para a redução da incidência de doenças cardiovasculares (HODIS HN, et al., 2016; VILLA P, et al., 2019).

Uma atualização na revisão Cochrane em 2015 avaliou outros ensaios clínicos controlados e randomizados, incluindo mais seis estudos na revisão, o que totalizou 40.410 mulheres presentes na amostra. O estudo de revisão realizado evidenciou que a TRH, iniciada com menos de 10 anos após a menopausa, reduziu a incidência de DCV entre as mulheres da amostra (RR, 0.52; 95% CI, 0.29-0.96) (BOARDMAN HM, et al., 2015). Houve também uma redução da mortalidade por todas as causas (RR, 0.70; 95% CI, 0.52-0.95); entretanto, houve um acréscimo no risco de desenvolvimento de Trombose Venosa Profunda (RR, 1.74; 95% CI, 1.11-2.73) (SALPETER SR, et al., 2009).

Com o aumento da idade, também surgem questões relacionadas à cognição e à deterioração geral do cérebro. Isso pode levar à demência. No momento, não há nenhum teste clínico que determine de forma satisfatória o tipo de demência: demência vascular (DV) ou demência degenerativa (doença de Alzheimer ou DA). Em geral, ambas as doenças estão presentes em todos os pacientes com demência, mas o impacto relativo de cada uma não é conhecido, nem o efeito da idade em relação a outras causas, como a deficiência de estrogênio. Muitos estudos têm mostrado que o estrogênio pode ser preventivo contra aspectos da DA e da DV (SCHENKER, et al., 2018).

Assim, recentes Guidelines sugerem que os benefícios da TRH são mais propensos a superar os riscos quando empregada em mulheres saudáveis, que iniciaram a hormonioterapia com menos de 60 anos ou com menos de 10 anos de menopausa instalada (**FIGURA 1**) (STUENKEL CA, et al., 2015; The NHTPSAP, 2017).

Cabe ressaltar que a TRH não deve ser empregada se o objetivo principal for de promover uma prevenção primária ou secundária de Doenças Cardiovasculares (FORCE U, et al., 2017).

FIGURA 1 - Dados resumidos das diretrizes da Sociedade Norte-Americana de Menopausa de 2017 e do Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Doença Cardiovascular (DCV)	Acidente Vascular Cerebral	Mortalidade
<p>Mulheres saudáveis que iniciam a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) dentro de 10 anos de início da menopausa ou idade inferior a 60 anos têm uma resposta mais segura e efetiva; dados sugerem redução do risco de CHD nesse contexto.</p>	<p>Uma Meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados não encontrou risco aumentado de acidente vascular cerebral em mulheres que iniciaram a TRH com menos de 60 anos ou que estavam dentro dos 10 anos de menopausa.</p>	<p>Há uma redução significativa em todas as causas de mortalidade em mulheres que iniciaram a TRH com menos de 60 anos e/ou 10 anos após a menopausa.</p>
<p>É importante avaliar o risco basal de doença cardiovascular e considerar esse risco ao aconselhar a favor ou contra a TRH e ao selecionar o tipo, a dose e a via de administração.</p>	<p>A terapia oral e a terapia transdérmica em doses mais baixas têm menos efeito no risco de acidente vascular cerebral em comparação com a dose padrão de TRH oral.</p>	<p>Nenhum efeito protetor foi encontrado em mulheres que iniciaram a TRH com mais de 10 anos após o início da menopausa.</p>
<p>Para mulheres com alto risco de DCV, a TRH não é recomendada.</p>		
<p>Para mulheres com risco moderado de DCV, o estradiol transdérmico deve ser oferecido como tratamento de primeira linha, sozinho para mulheres sem útero ou combinado com progesterona micronizada (ou outro progestogênio que não modifique adversamente os parâmetros metabólicos) para mulheres com útero.</p>		
<p>Em mulheres que começaram a usar TRH com mais de 10 anos após o início da menopausa, principalmente as que começaram por volta dos 20 anos, houveram potencial de risco para DCV.</p>		

Fonte: Adaptado de VILLA P, et al., 2019.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

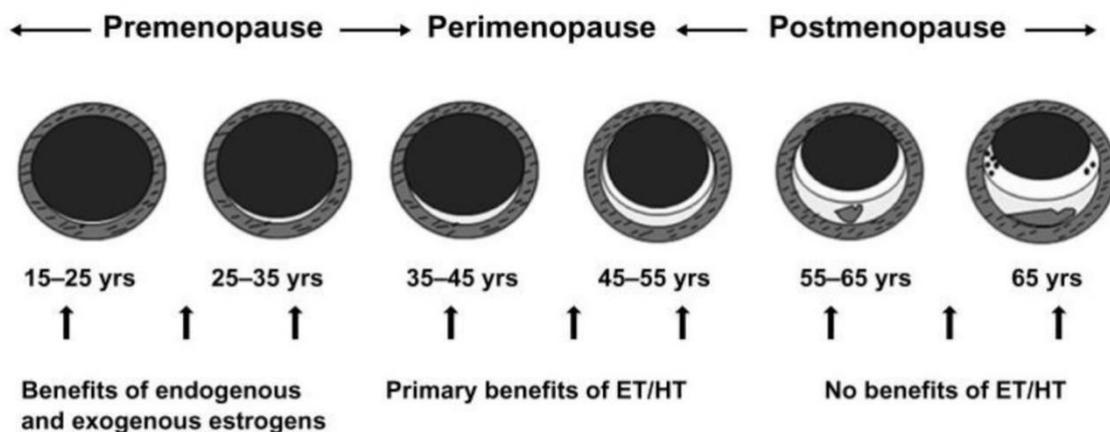
Alguns possíveis fatores que influenciam os resultados negativos do WHI foram identificados. O ensaio recrutou mulheres com uma média de idade de 63 anos, com um tempo médio de 12 anos desde a menopausa. Apenas um número limitado de mulheres apresentou sintomas vasomotores (como fogachos), muitas pacientes já eram portadoras de fatores de risco cardiovascular previamente ao início do estudo (aproximadamente 35% tinham hipertensão), e alguns já tinham eventos CV documentados. Além disso, as doses hormonais que foram usadas no ensaio são, atualmente, consideradas altas (ROSSOUW JE, et al., 2007). Assim, foi afirmado que os resultados do WHI não podiam

ser aplicados para mulheres menopausadas sintomáticas mais jovens e/ou pacientes com início mais recente da menopausa. Além disso, o momento de início da terapia hormonal se mostrou um fator crítico na avaliação do risco cardiovascular (VILLA P, et al., 2019).

Tanto a idade da mulher quanto o tempo decorrido após a menopausa se mostraram importantes ao iniciar a terapia de reposição hormonal. Os estudos supracitados sustentam a chamada teoria de “Hipótese do Tempo” (MANSON JE, et al., 2007), o qual afirma que a TRH administrada em mulheres saudáveis não aumenta o risco de desenvolver DCV, pelo contrário, possui os maiores benefícios cardiovasculares quando realizada logo após o início da menopausa (VILLA P, et al., 2019). Em suma, essa teoria sugere a possibilidade de diferentes efeitos clínicos, dependendo se a TRH é iniciada perto do início da menopausa (< 6 anos) ou vários anos depois (LOBO RA, 2017).

Cabe ressaltar que é provável que as mulheres mais jovens tenham um coração mais saudável e menos aterosclerose subclínica no início do estudo e, portanto, menor risco de DCV com terapia de reposição hormonal em comparação com mulheres mais velhas com maior duração da menopausa (MANSON JE, et al., 2007) (**FIGURA 2**).

FIGURA 2 - Representação esquemática da história natural da doença aterosclerótica coronariana em mulheres americanas. (MIKKOLA TS, et al., 2004)



Schematic representation of the natural history of coronary atherosclerosis in US women.

Fonte: NAFTOLIN F, et al., 2019

Na representação esquemática da Figura 2 acima, observa-se uma relação inversamente proporcional entre a idade de início da reposição hormonal e a possibilidade de benefícios adquiridos com o uso desta. Vale enfatizar que a saúde do endotélio dos vasos sanguíneos, a qual se deteriora progressivamente ao longo dos anos, possui relação

íntima com os resultados positivos obtidos com o uso de estrogênio endógeno e/ou exógeno (NAFTOLIN F, et al., 2019).

Para mulheres com idade inferior a 60 anos ou que estão dentro de 10 anos após o início da menopausa, considerando a TRH para o alívio dos sintomas da menopausa, a sociedade endócrina sugere avaliar o risco de base para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e levar este risco em consideração ao aconselhar a favor ou contra da hormonioterapia e ao selecionar o tipo, a dose e a via de administração (STUENKEL CA, et al., 2015).

Além das preferências pessoais, as características individuais do paciente e o estado clínico podem entrar em jogo na escolha de uma via de aplicação do tratamento ou formulação específica. Em particular, a dose, a associação E+P / P e a via de administração devem ser levadas em consideração, conforme as características e singularidades da paciente. A TRH pode ser administrada por via oral e não oral (transdérmica, vaginal e intrauterina). Apenas a via oral sofre metabolismo de primeira passagem no fígado. O efeito de primeira passagem pode produzir benefícios, incluindo reduções no colesterol de lipoproteína de baixa densidade e aumentos no colesterol de lipoproteína de alta densidade, no entanto, os efeitos indesejáveis são aumento dos triglicerídeos e ativação da coagulação (GOODMAN MP, 2012). Já a administração transdérmica, evitando o metabolismo hepático, tem menor impacto na hemostasia dos fatores de coagulação (CANONICO M, 2014).

Outros achados sobre a via de administração da hormonioterapia e doenças cardíacas foram relatados em cinco estudos e, em geral, indicaram um efeito protetor ou nenhum efeito. Em um estudo de coorte correspondente envolvendo 5.102 mulheres a terapia de estrogênio transdérmico foi associada a uma incidência 19% menor de eventos cardiovasculares em comparação com o uso de terapia de estrogênio oral (taxa de incidência, RR 0,81, IC 95% 0,67 - 0,99) e a associação observada foi impulsionada principalmente por uma menor incidência de insuficiência cardíaca congestiva e tromboembolismo venoso (SIMON JA, et al., 2016).

Em um RCT duplo-cego de 4 anos (o Estudo de Prevenção de Estrogênio Kronos Early, incluindo 727 mulheres recentemente na pós-menopausa com baixo risco de DCV), estrogênio oral ou transdérmico de baixa dose com progesterona oral cíclica alterou favoravelmente certos fatores de risco de DCV (níveis de lipídios com estrogênio equino conjugado que é administrado por via oral e resistência à insulina com estrogênio

transdérmico) e não houve efeito adverso de nenhuma das formas de estrogênio na pressão arterial sistólica ou diastólica (HARMAN SM, et al., 2014).

É de suma importância focar em novas evidências que possibilitem melhor compreensão da disfunção endotelial durante a perimenopausa e nos primeiros 10 anos após o início da menopausa. A progressão da doença aterosclerótica em mulheres mais velhas, pode levar a uma redução substancial nos receptores de estrogênio e têm um profundo impacto na observação de risco aumentado de DCV com o início tardio de TRH (MANSON JE, et al., 2007; OLIVER-WILLIAMS C, et al., 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS OU CONCLUSÃO

Para as mulheres próximas à menopausa, aquelas que são mais gravemente afetadas pelos sintomas deste período, os benefícios da TRH superam os riscos. Como as doenças cardiovasculares são responsáveis pela maioria das mortes e incapacidades nas mulheres, os pontos positivos devem-se principalmente aos efeitos benéficos nas doenças cardiovasculares juntamente com a melhoria da qualidade de vida. Deve-se levar em conta que a homioterapia não deve ser empregada se o objetivo principal for de promover uma prevenção primária ou secundária de patologias do aparelho cardiovascular. Além disso, há evidências de que a terapia de reposição hormonal combinada reduz a incidência de câncer colorretal e endometrial (ARAUJO M, et al., 2021). Cabe ressaltar que, a decisão de iniciar ou interromper a Terapia de Reposição Hormonal deve ser compartilhada entre o profissional de saúde e o paciente, sendo a individualização do atendimento necessária, em que devem ser analisados o risco de DCV basal, idade e tempo desde o início da menopausa. Um médico deve considerar os riscos e benefícios de uma abordagem centrada no paciente, avaliando as características e o estado de saúde, respeitando sempre as preferências da paciente.

REFERÊNCIAS

1. VILLA P, et al. Cardiovascular Risk/Benefit Profile of MHT. *Medicina*, 2019; 55(9): 571.
2. OLIVER-WILLIAMS C, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 2018;1–15.
3. MARKO KI, et al. Clinical trials in menopause. *Menopause*, 2018; 25(2).
4. NAFTOLIN F, et al. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *Faculty Rev*, 2019; 8: 1576.
5. THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2017; 24 (7) : 728-753.
6. BOARDMAN HM, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;10.
7. CANONICO M. Hormone therapy and hemostasis among postmenopausal women: A review. *Menopause*, 2014; 21: 753–762.
8. CANONICO, M, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. *Circulation*, 2007;115: 840–845.
9. CHAKRABARTI S, et al. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: An overview. *Can. J. Cardiol*, 2014; 30: 705–712.
10. FORCE USPST, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2017;318: 2224–2233.
11. GOODMAN MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J. Womens Health (Larchmt.)*, 2012; 21: 161–169.
12. GRADY D, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 2002; 288: 49–57.
13. HARMAN SM, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: A randomized trial. *Ann. Intern. Med*, 2014; 161: 249–260.
14. HODIS HN, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N. Engl. J. Med*, 2016; 374: 1221–1231.
15. MANSON JE, BASSUK SS. Invited commentary: Hormone therapy and risk of coronary heart disease why renew the focus on the early years of menopause? *Am. J. Epidemiol*, 2007;166: 511–517.

16. ROSSOUW JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007; 297: 1465–1477.
17. ROSSOUW JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 321–333.
18. SALPETER SR, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am. J. Med*, 2009; 122: 1016–1022.
19. SIMON JA, et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause*, 2016;23: 600–610.
20. STUENKEL CA, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2015; 100: 3975–4011.
21. THE NHTPSAP. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2017; 24: 728–753.
22. YANG XP, RECKELHOFF JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011; 20:133–138.
23. XING D, et al. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009; 29:289–295.
24. STAMPFER MJ, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow- up from the nurses’ health study. *N Engl J Med*, 1991; 325:756–762.
25. NEVES ECM, et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*, 2015; 81: 88–92.
26. MARJORIBANKS J, et al. Cochrane corner: long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Heart*, 2018; 104: 93–95.
27. MANSON JE, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post- stopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 2013; 310: 1353–1368.
28. LOBO RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*, 2017; 13: 220–231.
29. BARUSCOTTI I, et al. Estradiol stimulates capillary formation by human endothelial progenitor cells: role of estrogen receptor- α / β , heme oxygenase 1, and tyrosine kinase. *Hypertension*, 2010; 56: 397–404.
30. SPEROFF L, et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA*, 1996; 276:1397-1403.
31. SSCHENKER JG, et al. *Reproductive Medicine for Clinical Practice*. Springer International Publishing, 2018; 155–201.

32. MIKKOLA TS, et al. Postmenopausal hormone therapy before and after the women's health initiative study: what consequences?. *Ann Med*, 2004; 36(6): 402–413.
33. COSTA TJ, et al. Late Onset of Estrogen Therapy Impairs Carotid Function of Senescent Females in Association with Altered Prostanoid Balance and Upregulation of the Variant ER α 36. *Cells*, 2019; 8(10): 1217.
34. FURNESS S, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;8.
35. MANSON JE, et al. Menopause Management - Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*, 2016; 374: 803-806.
36. ARAUJO M, et al. Terapia hormonal na Pós-Menopausa e o aparecimento de neoplasias: revisão sistemática de literatura. *Braz. J. of Dev*, 2021; 7(5): 53.134-46.