

## Riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal na menopausa

### Risks and benefits of menopausal hormone replacement therapy

DOI:10.34117/bjdv8n3-310

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 23/03/2022

#### **Luiza Bernardes Costa de Carvalho**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária

CEP: 75070-290 - Anápolis, GO – Brasil

E-mail: luuhlbcc@gmail.com

#### **Beatriz Figueiredo Mizuno**

Acadêmica do curso de Medicina da

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária

CEP: 75070-290 - Anápolis, GO – Brasil

E-mail: beatrizfmizuno@gmail.com

#### **Giovanna Cordeiro Prates**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária

CEP: 75070-290 - Anápolis, GO – Brasil

E-mail: giovanna.cordeiro50@hotmail.com

#### **Guilherme Freire de Almeida**

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária

CEP: 75070-290 - Anápolis, GO – Brasil

E-mail: gui.unieva@gmail.com

#### **Maria Luiza Siqueira Borges**

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária

CEP: 75070-290 - Anápolis, GO – Brasil

E-mail: marialuizasb2205@gmail.com

#### **Wesley Gomes da Silva**

Doutorado em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária

CEP: 75070-290 - Anápolis, GO – Brasil

E-mail: profwesley\_gomes@hotmail.com

## RESUMO

O fim do período reprodutivo da mulher é marcado pela menopausa e uma série de modificações endócrinas que estão atreladas a diversas queixas sintomáticas e patológicas. A fim de tentar conter esses sintomas e doenças, muitas mulheres fazem uso da terapia de reposição hormonal (TRH), que inclui vários tipos de produtos hormonais. Porém, apesar de proporcionar diversos benefícios, a TRH também pode ser arriscada, principalmente se for utilizada sem indicação e da maneira incorreta. Diante disso, a seguinte análise trata-se de uma revisão integrativa de literatura que tem como objetivo avaliar os riscos e os benefícios da terapia de reposição hormonal na menopausa. Como base para o estudo, foram utilizados dezenove artigos originais retirados das bases de dados PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Ao analisar formulações de TRH compostas por estrogênio isolado ou uma combinação de estrogênio e progesterona, pesquisadores notaram como benefícios a redução na mortalidade por algumas formas cancerígenas, controle de genes e quimiocinas relacionadas ao envelhecimento e diminuição do risco de desenvolvimento de Alzheimer, além de melhorar diversos outros sintomas tipicamente ligados à menopausa. Já entre os riscos, a TRH favoreceu o aumento do risco de tromboembolismo venoso, acréscimo na incidência de enxaqueca com aura e de doenças cardiovasculares, entre outros. Diante do apresentado, concluiu-se que o uso de TRH deve ter uma recomendação precisa, com supervisão médica constante, a fim de minimizar os riscos.

**Palavras-chave:** reposição hormonal, menopausa, saúde da mulher.

## ABSTRACT

The end of a woman's reproductive period is marked by menopause and a series of endocrine changes that are linked to several symptomatic and pathological complaints. In order to try to contain these symptoms and diseases, many women make use of hormone replacement therapy (HRT), which includes several types of hormone products. However, despite providing several benefits, HRT can also be risky, especially if it is used without indication and in the wrong way. In view of this, the following analysis is an integrative literature review that aims to evaluate the risks and benefits of hormone replacement therapy in menopause. Nineteen original articles taken from the databases PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Virtual Health Library (VHL) were used as the basis for the study. When analyzing HRT formulations composed of estrogen alone or a combination of estrogen and progesterone, researchers noted as benefits the reduction in mortality from some forms of cancer, control of genes and chemokines related to aging and decreased risk of developing Alzheimer's, in addition to improving several other symptoms typically linked to menopause. Among the risks, TRH favored an increased risk of venous thromboembolism, increased incidence of migraine with aura and cardiovascular diseases, among others. Diante do apresentado, concluiu-se que o uso de TRH deve ter uma recomendação precisa, com supervisão médica constante, a fim de minimizar os riscos.

**Keywords:** hormone replacement; menopause; women's health.

## 1 INTRODUÇÃO

A menopausa é um evento fisiológico natural e inevitável que ocorre devido ao

envelhecimento ovariano, que leva a uma diminuição maciça do número de folículos ovarianos, resultando na queda gradual da inibina B, o que desativa o *feedback* negativo sobre a hipófise e libera a secreção de hormônio folículo estimulante (FSH) na tentativa de aumentar o recrutamento folicular. A contínua perda dessa reserva folicular diminui os níveis de estradiol, não sendo mais suficientes para estimular o pico de hormônio luteinizante (LH), encerrando, assim, os ciclos ovulatórios. Sem a ovulação propriamente dita, não há produção de corpo lúteo e, conseqüentemente, de progesterona, sendo um marco do fim do período reprodutivo da mulher (FEBRASGO, 2019).

Nesse sentido, essa gama de alterações hormonais provocadas pela menopausa tem relação com diversos sintomas e patologias que podem surgir desde o início do período de transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva até alguns anos após a menopausa. Como parte de uma estratégia geral para tratar e amenizar algumas das queixas da menopausa, existe a terapia de reposição hormonal (TRH), que inclui uma gama de produtos hormonais e vias de administração, com diferentes riscos e benefícios para cada mulher. Por isso, a TRH deve ter uma indicação clara e acompanhamento contínuo (BABER *et al.*, 2016). Nos últimos anos, diversas sociedades médicas têm indicado a utilização de TRH principalmente em quatro situações: presença de sintomas vasomotores, síndrome geniturinária da menopausa, prevenção da perda de massa óssea e menopausa precoce (NAHAS; NAHAS-NETO, 2019).

Atualmente, existem muitos mitos e muitas dúvidas quanto às conseqüências do uso de TRH. Sendo assim, um estudo aprofundado do assunto, comparando mulheres que fizeram reposição hormonal após a menopausa com outras que não fizeram, permite analisar quais queixas apresentadas decorreram de fato da TRH e quais tiveram outra origem, como o próprio processo de envelhecimento. Desse modo, essa revisão de literatura tem como objetivo avaliar os riscos e os benefícios da terapia de reposição hormonal na menopausa, ressaltando as diferentes indicações clínicas das várias abordagens terapêuticas e estimando a melhora na qualidade de vida proporcionada pela TRH.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo refere-se a uma revisão integrativa de literatura, cujos objetivos foram estabelecidos de acordo com a seguinte pergunta norteadora: “Quais

são os riscos e os benefícios da terapia de reposição hormonal na menopausa?”. Essa revisão foi construída a partir da análise de dezenove artigos originais, encontrados nos bancos de dados PUBMED, Google Acadêmico, Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de busca estabelecida foi a utilização dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Hormone replacement” e “Menopause” associados pelo operador booleano “AND”. Dentre os estudos encontrados, foram usados os critérios de inclusão:

artigos publicados entre 2016 e 2021, que estivessem disponíveis nas línguas inglesa, espanhola ou portuguesa. Posteriormente à análise dos artigos elegíveis, foram adotados critérios de exclusão, eliminando estudos que não se tratavam de artigos originais, artigos duplicados, estudos que não estavam disponíveis na íntegra, além daqueles que não abordavam a temática ou a abordavam de forma superficial.

### 3 RESULTADOS

Quadro 1 - Principais pontos identificados em cada artigo.

Autor principal e ano de publicação	Resultados principais
Borrás, 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A TRH com formulação apenas estrogênica conseguiu restaurar os níveis de glutathione - peptídeo antioxidante que protege as células do estresse oxidativo -, além de outros genes relacionados com funções antioxidantes e de longevidade, tanto em mulheres em menopausa clinicamente induzida, como também em menopausa fisiológica.</li> <li>• Entretanto, quando observada a administração de progesterona como parte da TRH, não foi percebido nenhum efeito positivo nesse âmbito.</li> </ul>
Brieger, 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foram estudadas mulheres na menopausa com carcinoma ovariano patologicamente confirmado e observou-se que:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Usuárias exclusivas de TE (terapia estrogênica) apresentaram menor mortalidade para uso superior a 5 anos.</li> <li>○ Usuárias exclusivas de EPT (estrogênio e progesterona) apresentaram taxa de mortalidade para uso superior a 5 anos semelhante a das usuárias de TE.</li> <li>○ Sobrevida maior (5,75 anos) em mulheres que fizeram uso de alguma TRH anterior por mais de 5 anos.</li> </ul> </li> </ul>
Chlebowski, 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O uso de CEE (estrogênios equinos conjugados) sozinho, em mulheres histerectomizadas, foi associado a uma incidência de câncer de mama significativamente menor e menor mortalidade pela doença, por meio de acompanhamento cumulativo. Essa menor incidência tornou-se estatisticamente significativa a partir do 5º ano de TH.</li> <li>• O uso de CEE + MPA (acetato de medroxiprogesterona), em mulheres com útero, foi associado a uma incidência de câncer de mama significativamente maior por meio de acompanhamento cumulativo. Essa maior incidência tornou-se estatisticamente significativa a partir do 6º ano de TH. No entanto, o uso de CEE + MPA não foi significativamente associado à morte por câncer de mama.</li> </ul>
Cybulska, 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mulheres que receberam TRH oral de estrogênio e progesterona apresentaram aumento significativo nos níveis de ácidos graxos saturados e diminuição nos níveis de ácidos graxos insaturados, desenvolvendo maior risco de apresentarem doenças cardiovasculares.</li> </ul>

Dam, 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>O treinamento funcional combinado com terapia de reposição de estrogênio transdérmica potencializou o aumento de massa muscular após 12 semanas, comparado ao grupo controle durante o mesmo período de treinamento.</li> </ul>
El Khoudary, 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tecido adiposo epicárdico não teve aumento no grupo de estrogênios equinos conjugados orais; aumento marginal no grupo 17<math>\beta</math>-estradiol transdérmico; aumento significativo no grupo controle.</li> <li>Tecido adiposo paracárdico não foi alterado em nenhum grupo.</li> <li>Mudanças no tecido adiposo epicárdico e paracárdico não foram associados significativamente a progressão da calcificação da artéria coronariana.</li> <li>Terapia de reposição hormonal teve diferentes resultados dependendo do tipo, quantidade e via de administração.</li> </ul>
Faubion, 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>O estrogênio inibe o sistema Fas / FasL por meio do ER<math>\alpha</math>.</li> <li>A regulação da apoptose é importante no tratamento de doenças relacionadas à idade e os tratamentos hormonais podem facilitar esses processos em mulheres na menopausa.</li> <li>Outras citocinas e quimiocinas implicadas no SASP, incluindo MIP1<math>\alpha</math>, podem ser inibidas por tratamento com estrogênio.</li> <li>Apoiam a hipótese de que os hormônios ovarianos e a TH na menopausa modulam o processo de envelhecimento.</li> </ul>
Gamsjaeger, 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foi observado a partir da Micro Espectroscopia Raman que houve grande aumento de osteóide (matriz óssea), ou seja, osteoblasto não calcificado, após 2 anos de terapia de reposição hormonal, promovendo maior deposição de cálcio nos ossos, aumentando também a densidade óssea.</li> </ul>
Gersh, 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>O uso de CEE + MPA por via oral como forma de TRH é composto por agentes estranhos ao corpo de uma mulher e que são administrados por uma maneira não fisiológica. Assim, apenas combinações hormonais de estradiol e progesterona idênticas às do corpo feminino administradas por via transdérmica produziram benefícios cardiovasculares claros.</li> <li>O uso de CEE causou aumento da coagulação sanguínea e de marcadores inflamatórios, além de ser metabolizado em uma forma menos benéfica de estrogênio se comparada a forma transdérmica de estradiol.</li> </ul>
Li, 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>O estrogênio presente na TRH não foi capaz de promover mudanças muito significativas no padrão metabólico dos triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL e glicose.</li> <li>Além disso, não houve diferenças significativas nos resultados da TRH entre mulheres com e sem histórico de distúrbio menstrual.</li> </ul>
MacGregor, 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis elevados de estrogênio em virtude de TRH estão vinculados a uma maior incidência de enxaqueca com aura.</li> <li>Vias não orais de administração de estradiol garantem níveis mais estáveis de estrogênio, sendo menos provável que se tenha um efeito negativo sobre a enxaqueca do que formulações orais. Além disso, progestagênios contínuos são melhor tolerados do que suas formas cíclicas por mulheres com enxaqueca.</li> <li>Vias não orais de entrega de TRH, juntamente ao uso da menor dose necessária para controlar sintomas vasomotores, estão vinculadas a um melhor desfecho.</li> <li>Presença de aura de enxaqueca contraindica a utilização de estrogênios sintéticos anticoncepcionais por esses serem fator de risco independente para acidente vascular cerebral, mas não contraindica doses fisiológicas de estrogênio transdérmico.</li> </ul>
Mcneil, 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durante os dezoito anos de estudo não houve diferença na mortalidade por todas as causas entre usuárias e não usuárias de hormônio, seja de estrogênio mais acetato de progesterona ou de estrogênio sozinho. Obteve-se resultados parecidos quando analisada mortalidade por doenças cardiovasculares, não sugerindo nenhuma associação positiva ou negativa entre a mortalidade por doenças cardiovasculares a longo prazo e a TRH.</li> <li>No entanto, em relação a mulheres com menopausa prematura, sintomas vasomotores preocupantes ou osteoporose de início precoce a TRH pareceu ser eficaz e segura.</li> </ul>

Mitchell, 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resultados sugerem que nem o comprimido de estradiol vaginal prescrito nem o hidratante vaginal sem fornecem benefícios adicionais em relação ao comprimido vaginal e gel placebo na redução dos sintomas vulvovaginais pós-menopausa.</li> </ul>
Nwaru, 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quando avaliado o risco de exacerbação grave da asma em mulheres que já apresentavam a doença foi percebido um risco elevado de piora nos casos de uso de TRH anterior.</li> <li>O risco de exacerbação da doença também é maior entre mulheres magras, fumantes ou que fazem uso de TRH por mais de 2 anos.</li> </ul>
Prentice, 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Benefícios da TRH com CEE (estrogênios equinos conjugados) excedem riscos em longo prazo para a faixa etária de 50 a 59 anos, para mulheres pós-histerectomizadas. Diminuição de câncer colorretal, de fratura de quadril e demortalidade por qualquer outra causa. Redução da ocorrência de doença</li> </ul>
	<p>coronariana.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na terapia hormonal de CEE + MPA (acetato de medroxiprogesterona), em mulheres de 50-59 anos, com útero intacto, os riscos não superaram os benéficos, impedindo assim o seu uso para prevenção de doenças.</li> </ul> <p>Os riscos aumentados para a terapia conjugada com CEE + MPA são de maior chance de doença coronariana, maior chance de câncer de mama invasivo e de embolismo pulmonar.</p>
Ratnakumar, 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>O estrogênio regula positivamente os genes que são regulados negativamente na DA (doença de Alzheimer). Também enriquece a função mitocondrial e regula positivamente a Apolipoproteína E e outros genes relacionados a amilóides e sinapses.</li> <li>Assim, a perda de estrogênio na menopausa provavelmente contribui para a vulnerabilidade à Doença de Alzheimer e o uso de TRH diminui esse risco.</li> </ul>
Shah, 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>A TRH em todas as suas formas – tanto com estrogênio isolado quanto com estrogênio combinado a progestagênios -, foi associada ao risco reduzido dedesenvolver asma tardia, tanto em casos de uso anterior como em uso atual.</li> </ul>
Sullivan, 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>TRH fisiológica é vital para a qualidade de vida e saúde de mulheres com IOP (insuficiência ovariana primária) ou menopausa precoce, devendo ter sua formulação muito próxima à produção hormonal normal de esteroide ovariano e fornecer níveis de estrogênio suficientes para manter a densidade óssea, proteger contra a progressão precoce de doenças cardiovasculares e demência, além de reduzir impactos psicológicos da deficiência estrogênica.</li> <li>O progestágeno usado para mulheres com IOP deve ser cíclico a fim de proteger o endométrio ao induzir sangramentos de privação regulares.</li> <li>TRH deve ser mantida até a idade da menopausa fisiológica, quando então poderá ter sua dosagem reduzida aos níveis da pós menopausa ou interrompida, a depender das necessidades específicas de cada mulher.</li> </ul>
Vinogradova, 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>O uso de preparações orais de TRH foi associado a um risco significativamente aumentado de tromboembolismo venoso (TEV), enquanto a TRH transdérmica não foi associada ao risco de TEV.</li> <li>Preparações apenas de estrogênio usando estrogênio equino conjugado apresentaram riscos mais elevados de TEV do que as preparações usando estradiol.</li> <li>Em preparações orais combinadas os riscos de TEV foram significativamente aumentados.</li> </ul>

#### 4 DISCUSSÃO

Com intuito de responder à pergunta norteadora “Quais são os riscos e os benefícios da terapia de reposição hormonal na menopausa?”, os resultados foram agrupados de forma comparativa ressaltando os principais aspectos da TRH na menopausa: utilizando as formulações estrogênicas, progestativas e combinadas, mostrando como essa terapia pode interferir significativamente na qualidade de vida

das mulheres no climatério, e quais fatores devem estar em alerta.

Assim, foi notável a ação benéfica da terapia de reposição hormonal quando aplicada a mulheres sintomáticas nos primeiros 10 anos ou com menos de 60 anos (CAGNACCI; VENIER, 2019). Entre os benefícios observados com a TRH, destacou-se que a formulação estrogênica proporcionou uma maior longevidade em mulheres com menopausa clinicamente induzida e fisiológica (BORRÁS *et al.*, 2021). Além disso, a TRH auxiliou na regulação da apoptose e no tratamento de doenças relacionadas com a idade, modulando o processo de envelhecimento (FAUBION *et al.*, 2020). Vrachnis *et al.* (2021), em seu estudo, evidenciou que a TRH foi capaz de reverter o quadro de declínio imunológico e estado inflamatório decorrentes da menopausa, comprovando a capacidade de modulação do envelhecimento, exposto por Faubion *et al.* (2020).

Outro aspecto positivo a ser exposto é que a TRH contribuiu para o aumento da densidade óssea após dois anos de tratamento, sendo significativamente maior deposição de cálcio nos ossos (GAMSJAEGER; ERIKSEN; PASCHALIS, 2021). Além disso, o estudo de Wannmacher *et al.* (2004), ressalta que a reposição de estrogênio (isolado ou conjugado) em uso prolongado, tem a capacidade de prevenção para osteoporose pós-menopáusicas, além do alívio dos sintomas vasomotores.

Dentre as várias terapias observadas, notou-se que a TRH utilizando o CEE apresentava uma menor incidência de câncer de mama e mortalidade pela doença. Entretanto, quando utilizado em conjunto com o MPA, associa-se a um resultado contrário do tratamento feito apenas com o CEE, destacando possíveis efeitos negativos (CHLEBOWSKI *et al.*, 2020). Em acordo com o exposto anteriormente, Sourouni *et al.* (2021), ao avaliarem um amplo cenário do uso de TRH após doenças ginecológicas, em especial os cânceres endometriais, ovarianos, cervical e vaginal, concluíram que a reposição de hormônios sexuais aumenta os riscos de recorrência da neoplasia ginecológica anterior. Dessa forma, mulheres no climatério que concluíram terapia oncológica devem passar por uma avaliação criteriosa quanto a qualidade de vida e serem devidamente informadas, antes de aderirem a TRH. Em contrapartida, Brieger *et al.*, 2020, demonstraram em seu estudo que mulheres menopausadas com carcinoma ovariano em uso de terapia estrogênica exclusiva ou combinada com progesterona apresentam mortalidade reduzida com uso superior a cinco anos.

Entre os benefícios a longo prazo dos CEE em mulheres pós-histerectomizadas está: a diminuição de câncer colorretal, de fratura de quadril, mortalidade por qualquer

outro motivo, além de uma redução da ocorrência de doença coronariana. Porém, a combinação de CEE com MPA em mulheres com o útero intacto não é recomendada para prevenção de doenças e possui um maior risco de câncer de mama invasivo e embolismo pulmonar (PRENTICE *et al.*, 2020).

Em relação a ampliação do tecido adiposo, a CEE tem diferentes resultados conforme o tipo, quantidade e via de administração, tendo aumento significativo com o uso do 17 $\beta$ -estradiol transdérmico. (EL KHOUDARY *et al.*, 2019). Seguindo essa linha, Mauvais- Jarvis *et al.* (2017) destacaram ainda que a utilização de CEE exclusiva a longo prazo diminuiu o acúmulo de gordura abdominal nas mulheres, isso porque o CEE aumentou a oxidação de lipídios. Em contrapartida, o uso de CEE a curto prazo diminuiu a oxidação de lipídios e gasto energético.

Outro fator observado, é o benefício notório de TRH (CEE + MPA) que administra hormônios semelhantes aos do corpo humanos, implicando em melhor aceitação do organismo. Porém, o uso de CEE causa aumento dos marcadores inflamatórios e de coagulação, aumentando os riscos para eventos tromboembólicos (GERSH; LAVIE, 2020). Entretanto, a TRH transdérmica não apresenta evidências de modificação nos marcadores coagulatórios, e a terapia com a tibolona expressou riscos menores de tromboembolismo (RAMÍREZ *et al.*, 2020). Dessa maneira, o uso de TRH orais foi associado a um risco significativamente aumentado de tromboembolismo venoso, em comparação a TRH transdérmica. Ressalta-se ainda que o estrogênio CEE representa um risco maior de TEV do que o estradiol. Além de que, com os medicamentos combinados orais, os riscos de TEV aumentaram significativamente (VINOGRADOVA.; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2019).

Entre os resultados obtidos, percebe-se que mulheres com asma em uso TRH correm o risco de exacerbação grave da doença (NWARU *et al.*, 2021). Entretanto, observou-se que TRH utilizando estrogênio isolado ou combinado a progesterona é associado a um menor risco de desenvolvimento tardio de asma (SHAH *et al.*, 2020).

Outra questão negativa pertinente, é que a TRH de estrogênio com progesterona aumenta significativamente o risco de a mulher menopáusicas apresentar doenças cardiovasculares (CYBULSKA *et al.*, 2019). De encontro a esse ponto, a revisão apresentada por McMenamin *et al.* (2021), destaca que a TRH proporciona um risco aumentado para as seguintes doenças cardiovasculares: acidentes vasculares cerebrais, tromboembolismos venosos e acometimentos coronarianos. Além disso, há evidências que mulheres com sintomas vasomotores mais acentuados, apresentaram uma maior

incidência de doenças cardiovasculares com o uso de TRH (CAGNACCI; VENIER, 2019).

Sabe-se também que nos resultados observados não foram notórios quanto a uma mudança no padrão metabólico dos triglicérides, colesterol e glicose (LI et al., 2021). Em oposição a isso, o estudo apresentado por Mauvais-Jarvis et al. (2017), identificou uma redução da glicose em jejum e indícios de melhora na sensibilidade a insulina, apresentando um potencial efeito antidiabético com o uso de TRH estrogênicas exclusivas, contudo, quando associadas ao progestogênio esses efeitos benéficos são atenuados. Soma-se a esse aspecto metabólico, o fato de que o uso da terapia de reposição hormonal estrogênica transdérmica associada a treinamento funcional potencializa o aumento de massa muscular, e um melhor metabolismo proteico (DAM et al., 2021)

Conforme MacGregor (2017), a presença de aura de enxaqueca torna contraindicado a utilização de anticoncepcionais estrogênicos sintéticos por serem fator de risco para acidente vascular cerebral. Além disso, TRH estrogênica está associada a um aumento na incidência de enxaqueca com aura e progestagenicos de uso contínuo apresentam maior tolerância do que os cíclicos por mulheres com enxaqueca.

De acordo com Mitchell et al. (2018), os resultados sugerem que nem o comprimido de estradiol vaginal prescrito nem o hidratante vaginal fornecem benefícios adicionais sobre o comprimido vaginal e o gel de placebo na redução dos sintomas vulvovaginais pós-menopausa. Isso porque, os estrogênios vaginais possuem uma baixa dosagem, semelhantes aos níveis de estrogênios séricos da menopausa (RAMÍREZ et al., 2020).

Outro ponto relevante é que a perda de estrogênio durante a menopausa provavelmente contribui para a suscetibilidade à doença de Alzheimer, e o uso de TRH tende a reduzir este risco (RATNAKUMAR et al., 2019). Além do Alzheimer, estudos sugerem que a terapia de reposição hormonal é uma forma de preventiva contra demências em geral e perspectivas de melhora da cognição afetada pela idade (WANNMACHER; LUBIANCA, 2004).

Por fim, de acordo com, Sullivan et al. (2016), visando a qualidade de vida e saúde da mulher no climatério, a TRH mostrou ser uma importante ferramenta para o combate dos sintomas que acometem esse período, como sintomas vasomotores, sexuais, metabólicos. Conforme exposto anteriormente, quando utilizados com uma formulação de esteroides próximos aos níveis normais de uma mulher fértil, a TRH é capaz de manter a densidade óssea, proteger contra progressão de doenças cardiovasculares e demência,

auxiliar nos impactos psicológicos decorrentes da menopausa. Ademais, McNeil (2017), relata a existência de nenhuma associação positiva ou negativa relacionada à mortalidade por doenças cardíacas a longo prazo decorrentes do uso TRH, contudo, tendo em vista mulheres menopausadas prematuramente, osteoporose de início precoce ou sintomas vasomotores preocupantes, a TRH mostra-se como um método eficaz e seguro para uso de mulheres no climatério.

Apesar dos resultados obtidos, constatamos que alguns estudos não foram concluídos, sendo interrompidos antes que pudesse ser feita a análise a longo prazo, além de não terem respostas muito claras quanto à influência da TRH no padrão metabólico. Além disso, para a realização deste estudo houve significativa dificuldade para encontrar artigos originais concluídos nos últimos 2 anos que se enquadrassem aos critérios metodológicos impostos, visto a relevância temática do assunto, o parâmetro dos estudos selecionados foi aumentado para 5 anos e todos os tipos de TRH foram enquadrados para reflexão.

## 5 CONCLUSÃO

As informações obtidas nessa revisão de literatura permitiram o esclarecimento de várias dúvidas quanto aos riscos e benefícios relacionados ao uso de terapia de reposição hormonal no climatério. Os estudos apontaram que as vantagens da TRH são mais prevalentes nos primeiros 10 anos desde o início do climatério ou até os 60 anos. Dentre os principais benefícios apresentados estão a redução dos riscos de osteoporose e dos sintomas vasomotores, além da modulação do envelhecimento, desacelerando o declínio imunológico e regulando doenças comumente relacionadas a esse processo. Doenças cardiovasculares e enxaqueca foram relatados como riscos, mas não estão relacionados a todos os tipos de TRH, estando ligados, geralmente, a uma composição específica. No caso da asma e de cânceres, em ambos pode haver tanto riscos como benefícios, dependendo também da composição hormonal utilizada na terapia e de fatores pregressos.

Por fim, com as informações obtidas, foi possível concluir que a TRH pode ter benefícios excelentes, mas que, devido aos diversos riscos existentes, ela deve ser realizada com uma indicação clara, com a devida análise de que as vantagens superam os problemas, além de um acompanhamento médico constante, para que haja uma supervisão da evolução do tratamento, evitando prejuízos

## REFERÊNCIAS

BABER, R. J. *et al.* 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. **Climacteric**, v. 19, n. 2, p. 109-50, 2016.

BORRÁS, C. *et al.* Estrogen Replacement Therapy Induces Antioxidant and Longevity-Related Genes in Women after Medically Induced Menopause. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2021, Article ID 8101615, 2021.

BRIEGER, K. K. *et al.* Menopausal hormone therapy prior to the diagnosis of ovarian cancer is associated with improved survival. **Gynecologic Oncology**, v. 158, n. 3, p. 702-709, 2020.

CAGNACCI A.; VENIER, M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy.

**Medicina (Kaunas)**, v. 55, n. 9, p. 602, 2019.

CHLEBOWSKI, R. T. *et al.* Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. **JAMA**, v. 324, n. 4, p. 369-380, 2020.

CYBULSKA, A. M. *et al.* Fatty Acid Profile of Postmenopausal Women Receiving, and Not Receiving, Hormone Replacement Therapy. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, Article ID 4273, 2019.

DAM, T. V. *et al.* Transdermal Estrogen Therapy Improves Gains in Skeletal Muscle Mass After 12 Weeks of Resistance Training in Early Postmenopausal Women. **Frontiers in physiology**, v. 11, Article ID 596130, 2021.

EL KHOUDARY, S. R. *et al.* Effects of Hormone Therapy on Heart Fat and Coronary Artery Calcification Progression: Secondary Analysis From the KEEPS Trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, e012763, 2019.

FAUBION, L. *et al.* Effect of menopausal hormone therapy on proteins associated with senescence and inflammation. **Physiological Reports**, v. 8, e14535, 2020.

FEBRASGO. **Tratado de Ginecologia**. 1. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2019.

GAMSJAEGER, S.; ERIKSEN, E. F.; PASCHALIS, E.P. Effect of hormone replacement therapy on bone formation quality and mineralization regulation mechanisms in early postmenopausal women. **Bone reports**, v. 14, Article ID 101055, 2021.

GERSH, F. L.; LAVIE, C. J. Menopause and hormone replacement therapy in the 21st century. **Heart**, v. 106, n. 7, p. 479-481, 2020.

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**, v. 21, n. 1, p. 121, 2021.

MACGREGOR E. A. Migraine, menopause and hormone replacement therapy.

Post Reproductive Health, v. 24, n. 1, p. 11-18, 2017.

MAUVAIS-JARVIS, F. *et al.* Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. **Endocrine Reviews**, v. 38, n. 3, p. 173-188, 2017.

MCMENAMIN, U. *et al.* Hormone replacement therapy in women with cancer and risk of cancer-specific mortality and cardiovascular disease: a protocol for a cohort study from Scotland and Wales. **BMC Cancer**, v. 21, n. 1, p. 313, 2021.

MCNEIL, M. Menopausal Hormone Therapy: Understanding Long-term Risks and Benefits.

**JAMA**, v. 318, n. 10, p. 911-913, 2017.

MITCHELL, C. M. *et al.* Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Internal Medicine**, v. 178, n. 5, p. 681-690, 2018.

NAHAS, E. A.; NAHAS-NETO, J. Terapêutica hormonal: benefícios, riscos e regimes terapêuticos. **Femin a**, v. 47, n. 7, p. 443-448, 2019.

NWARU, B. I. *et al.* Hormone Replacement Therapy and Risk of Severe Asthma Exacerbation in Perimenopausal and Postmenopausal Women: 17-Year National Cohort Study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 9, n. 7, p. 2751-2760, 2021.

PRENTICE, R. L. *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**, v. 190, n. 3, p. 365-375, 2020.

RAMÍREZ, I. *et al.* Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. **Maturitas**, v. 137, p. 57-62, 2020.

RATNAKUMAR, A. *et al.* Estrogen activates Alzheimer's disease genes. **Alzheimers Dement (NY)**, v. 5, 906-917, 2019.

SHAH, S. A. *et al.* Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 147, n. 5, p. 1662- 1679, 2020.

SOUROUNI, M.; KIESEL, L. Hormone Replacement Therapy After Gynaecological Malignancies: a Review Article. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 81, n. 5, p. 549-554, 2021.

SULLIVAN, S. D.; SARREL, P. M.; NELSON, L. M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. **Fertility and Sterility**, v. 106, n. 7, p. 1588-1599, 2016.

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISEY-COX J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies

using the QResearch and CPRD databases. **BMJ**, v. 364, Article ID k4810, 2019.

VRACHNIS, N. *et al.* Effects of Hormone Therapy and Flavonoids Capable on Reversal of Menopausal Immune Senescence. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2363, 2021.

WANNMACHER, L.; LUBIANCA, J. N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. **Uso racional d medicamentos: temas selecionados**, v. 1, n. 6, p. 1-6,2004.