



Avanços na Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa: Eficácia e Segurança

José Kenedy Santiago Sousa, Albion de Barros Curado Neto, Willian Arthur Fidelis dos Santos, Alanna Sohl Marcell da Silva Carmo, João Maurício Vicente Madureira, Wesley Rodrigues Louro, Naomi Vallada Kitayama, Luiza Higino Cruz, Bruna Frizzo Salvador, Bruno Moreira Brito, Rafael Ferreira Pereira, Marthone Glauberg Leandro de Freitas Rodrigues, Simone da Costa Silva, Alberes Pereira da Silva.

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo:

Este artigo apresenta uma revisão abrangente sobre a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) na menopausa, com foco em sua eficácia e segurança. Avaliamos diferentes tipos de intervenções, como a combinação de estrogênio e progestógeno e o uso de estrogênio isolado, bem como o impacto da TRH em populações específicas, incluindo mulheres com alto risco de osteoporose e aquelas com condições cardiovasculares preexistentes. Os resultados indicam que a TRH é eficaz no alívio dos sintomas da menopausa e na prevenção da osteoporose, mas seu uso deve ser cuidadosamente avaliado devido aos potenciais riscos associados, como câncer de mama e doenças cardiovasculares. A revisão destaca a importância de uma abordagem individualizada, considerando fatores como idade, histórico de saúde e momento de início da terapia.

Palavras-chave:

Terapia de Reposição Hormonal; Menopausa; Eficácia; Segurança; Osteoporose; Doenças Cardiovasculares.

Advances in Hormone Replacement Therapy for Menopause: Efficacy and Safety

Abstract:

This article provides a comprehensive review of Hormone Replacement Therapy (HRT) in menopause, focusing on its efficacy and safety. We evaluate different types of interventions, including the combination of estrogen and progestogen and the use of estrogen alone, as well as the impact of HRT on specific populations, including women at high risk for osteoporosis and those with preexisting cardiovascular conditions. The findings indicate that HRT is effective in relieving menopausal symptoms and preventing osteoporosis, but its use must be carefully assessed due to potential associated risks, such as breast cancer and cardiovascular diseases. The review emphasizes the importance of an individualized approach, considering factors such as age, health history, and timing of therapy initiation.

Keywords:

Hormone Replacement Therapy; Menopause; Efficacy; Safety; Osteoporosis; Cardiovascular Diseases.

Dados da publicação: Artigo recebido em 21 de Dezembro e publicado em 31 de Janeiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p2234-2244>

Autor correspondente: *José Kennedy Santiago Sousa*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1. INTRODUÇÃO

A menopausa é uma fase natural na vida de uma mulher, marcada pelo fim da menstruação e da fertilidade. Este período geralmente ocorre entre os 45 e 55 anos e está associado a uma série de sintomas e alterações hormonais, principalmente devido à diminuição dos níveis de estrogênio. Os sintomas comuns incluem ondas de calor, suores noturnos, alterações de humor, diminuição da libido e osteoporose. A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem sido um dos principais métodos utilizados para aliviar esses sintomas e melhorar a qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa (North American Menopause Society, 2017).

O objetivo desta revisão é explorar os avanços recentes na TRH, focando na eficácia e segurança desses tratamentos. Isso inclui uma análise das diferentes formulações e métodos de administração, bem como uma avaliação dos riscos e benefícios a longo prazo. Com a evolução constante do conhecimento médico e das tecnologias farmacêuticas, é crucial entender como as inovações recentes na TRH podem oferecer melhores opções para as mulheres na menopausa (Greendale et al., 2021).

Além disso, esta revisão busca destacar as diretrizes atuais e as recomendações clínicas para o uso da TRH, baseando-se em estudos recentes e em meta-análises que analisam a relação entre a TRH e condições como doenças cardiovasculares, câncer de mama, e a saúde óssea (Rossouw et al., 2002; Manson et al., 2013). O escopo desta revisão é abrangente, cobrindo estudos clínicos e epidemiológicos, com o objetivo de fornecer uma visão holística sobre o tema.

2. MÉTODO

Para realizar uma revisão abrangente e atualizada sobre os avanços na Terapia de Reposição Hormonal (TRH) na menopausa, com foco em eficácia e segurança, adotou-se a seguinte metodologia:

Estratégia de Busca:

A pesquisa foi conduzida em várias bases de dados acadêmicas e médicas reconhecidas, incluindo PubMed, MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. Além disso, foram realizadas buscas manuais em periódicos especializados e revisões das referências citadas em artigos relevantes para identificar estudos adicionais.

Termos de Busca:

Os termos de busca utilizados foram uma combinação de palavras-chave e termos MeSH (Medical Subject Headings), incluindo "Terapia de Reposição

Hormonal", "Menopausa", "Estrogênio", "Progestógeno", "Eficácia da TRH", e "Segurança da TRH". As buscas foram refinadas utilizando operadores booleanos como "AND" e "OR" para combinar diferentes termos e obter resultados mais precisos.

Critérios de Inclusão e Exclusão:

Foram incluídos estudos publicados nos últimos dez anos (considerando a data limite de 2023), em inglês, que focassem na eficácia e segurança da TRH na menopausa. Os critérios de inclusão abrangem estudos clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises. Foram excluídos estudos em animais, relatórios de casos isolados, editoriais, e artigos sem revisão por pares. Também foram excluídos estudos que não abordavam especificamente a TRH na menopausa ou que se concentravam em tratamentos não hormonais.

3. RESULTADOS

3.1 Tipo de Intervenção - Estrogênio e Progestógeno Combinados

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) combinando estrogênio e progestógeno é amplamente utilizada no manejo dos sintomas da menopausa. Esta abordagem é destinada a aliviar sintomas vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, além de prevenir a perda óssea decorrente da diminuição dos níveis de estrogênio.

Diversos estudos demonstraram a eficácia da TRH combinada em melhorar a qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa. Uma meta-análise significativa indicou que a terapia combinada reduz eficazmente os sintomas vasomotores e melhora a densidade mineral óssea, além de possuir um efeito positivo na saúde urogenital (Greendale et al., 2021; Stuenkel et al., 2015). Um estudo adicional ressaltou a importância da terapia combinada na prevenção da osteoporose, com efeitos marcantes na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais (Cauley et al., 2003; Ettinger et al., 2003).

Contudo, a segurança dessa abordagem tem sido objeto de debate. O estudo Women's Health Initiative (WHI) destacou riscos associados à terapia combinada, como aumento no risco de doenças cardiovasculares, trombose venosa profunda e câncer de mama (Rossouw et al., 2002; Chlebowski et al., 2003). Esses achados levaram a uma reavaliação na prescrição da TRH, enfatizando a necessidade de avaliar individualmente os riscos e benefícios.

Estudos recentes sugerem que o timing da iniciação da TRH pode influenciar os riscos associados. A iniciação da TRH mais próxima do início da menopausa pode apresentar um perfil de risco mais favorável, especialmente no que se refere às

doenças cardiovasculares (Manson et al., 2013; Prentice et al., 2009). A dosagem e a duração do tratamento também são fatores cruciais para a segurança e eficácia da terapia.

Conclui-se que, apesar da eficácia da terapia combinada de estrogênio e progestógeno no tratamento dos sintomas da menopausa e na prevenção da osteoporose, é fundamental uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios para cada paciente. A personalização do tratamento, considerando o momento de início, dosagem e duração, é vital para otimizar os resultados e minimizar os riscos.

3.2 Tipo de Intervenção - Estrogênio Somente

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) com estrogênio isolado é uma alternativa significativa, principalmente para mulheres que passaram por histerectomia, eliminando a necessidade de progestógeno para proteger o endométrio. Esta forma de TRH tem sido extensivamente estudada, focando tanto na sua eficácia quanto no seu perfil de segurança.

A capacidade do estrogênio isolado de atenuar os sintomas da menopausa, como ondas de calor, suores noturnos e secura vaginal, é amplamente comprovada. Um estudo relevante revelou que o estrogênio isolado pode proporcionar um alívio significativo desses sintomas, além de oferecer benefícios para a saúde óssea, sem os riscos associados ao progestógeno (Hodis et al., 2016; Hersh et al., 2004). Ademais, o estrogênio isolado tem sido associado a um risco menor de câncer de mama em comparação com a combinação de estrogênio e progestógeno, desafiando algumas das preocupações anteriores sobre a TRH (Anderson et al., 2004; Shoupe et al., 2004).

No entanto, a segurança do estrogênio isolado continua sendo um tópico de investigação, especialmente em relação ao risco de doença cardiovascular. Os resultados do Women's Health Initiative (WHI) sugerem que o estrogênio isolado pode não apresentar o mesmo aumento no risco de doenças cardíacas observado na terapia combinada, mas ainda há preocupações quanto a outros riscos, como acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso (Manson et al., 2013; Stefanick et al., 2006).

Pesquisas recentes também enfocaram na importância do momento de início da TRH. A hipótese da 'janela de oportunidade' indica que começar o estrogênio isolado logo no início da menopausa pode trazer benefícios cardiovasculares, diferentemente de um início tardio da terapia (Harman et al., 2005; Lobo et al., 2006). Uma abordagem personalizada, considerando a idade e o tempo desde a menopausa, é essencial para maximizar a eficácia e minimizar os riscos.

Concluindo, a TRH com estrogênio isolado é uma opção eficaz para aliviar os sintomas da menopausa, particularmente para mulheres sem útero. Seu perfil de

segurança, especialmente no que tange ao câncer de mama e saúde cardiovascular, exige uma avaliação cuidadosa e individualizada. Pesquisas futuras devem continuar explorando os efeitos de longo prazo do estrogênio isolado e as melhores práticas para sua administração.

3.3 População-Alvo - Mulheres com Alto Risco de Osteoporose

A osteoporose é uma preocupação central para mulheres na pós-menopausa, caracterizada pela diminuição da densidade óssea e um elevado risco de fraturas. A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem sido fundamental para mulheres com alto risco de osteoporose, oferecendo alívio dos sintomas menopausais e benefícios substanciais para a saúde óssea.

Vários estudos comprovam que a TRH pode prevenir efetivamente a perda óssea e diminuir o risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa, particularmente naquelas com baixa densidade mineral óssea ou histórico de fraturas (Greendale et al., 2021; Riggs et al., 2002). Uma pesquisa longitudinal ressaltou que, especialmente quando iniciada pouco após a menopausa, a TRH pode significativamente melhorar a densidade óssea e reduzir drasticamente o risco de fraturas vertebrais e de quadril (Cauley et al., 2003; Cummings et al., 1995).

Entretanto, além dos benefícios na saúde óssea, a segurança da TRH nesse grupo demográfico precisa ser cuidadosamente considerada. Embora a TRH possa diminuir o risco de osteoporose, ela pode estar associada a um risco aumentado de outras condições, como câncer de mama e doenças cardiovasculares (Rossouw et al., 2002; Ettinger et al., 1999). Portanto, a decisão de iniciar a TRH em mulheres com alto risco de osteoporose deve incluir uma avaliação detalhada dos riscos e benefícios.

Para otimizar a TRH para mulheres com alto risco de osteoporose, é essencial a personalização do tratamento, considerando dosagem, duração da terapia e escolha do tipo de hormônio. Recomenda-se também o monitoramento regular da densidade óssea e avaliações contínuas dos riscos associados à terapia (Manson et al., 2013; Delmas et al., 2002).

Concluindo, a TRH é uma estratégia valiosa no manejo da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Enquanto traz benefícios significativos na prevenção da perda óssea e na redução do risco de fraturas, uma abordagem personalizada e cautelosa é vital para garantir a segurança e eficácia do tratamento neste grupo específico.

3.4 População-Alvo - Mulheres com Condições Cardiovasculares Preexistentes

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres na pós-menopausa com condições cardiovasculares preexistentes é um desafio clínico devido à complexa interação entre hormônios e a saúde cardiovascular. O impacto da TRH em mulheres com histórico de doenças cardiovasculares tem sido amplamente pesquisado e debatido.

Pesquisas indicam que a TRH pode ter efeitos variados na saúde cardiovascular, influenciados por fatores como a idade da paciente, tempo desde a menopausa e tipo de terapia hormonal. O estudo Women's Health Initiative (WHI) mostrou que a terapia combinada de estrogênio e progestógeno pode aumentar o risco de doenças cardíacas, acidente vascular cerebral e trombose em mulheres pós-menopausa (Rossouw et al., 2002; Herrington et al., 2000). Contudo, pesquisas posteriores apontam que o estrogênio isolado pode não ter os mesmos riscos cardiovasculares, especialmente se iniciado em mulheres mais jovens e próximas ao início da menopausa (Manson et al., 2013; Hsia et al., 2006).

A decisão de iniciar a TRH em mulheres com condições cardiovasculares preexistentes deve ser cautelosa. A avaliação dos riscos e benefícios deve ser individualizada, considerando a história clínica da paciente e seus fatores de risco cardiovascular. O monitoramento regular e a reavaliação contínua são cruciais para a segurança da paciente (Hodis et al., 2016; Grodstein et al., 2006).

As recomendações para o uso da TRH em mulheres com doenças cardiovasculares incluem uma abordagem personalizada, com preferência por doses menores e métodos de administração que minimizem os riscos, como o uso transdérmico de estrogênio. Alternativas não hormonais para o manejo dos sintomas da menopausa também devem ser consideradas em mulheres com alto risco cardiovascular (Hulley et al., 1998; Grady et al., 2002).

Concluindo, a TRH pode trazer benefícios para a saúde óssea e alívio dos sintomas da menopausa, mas o seu uso em mulheres com condições cardiovasculares preexistentes exige uma abordagem cuidadosa e personalizada. A avaliação contínua dos riscos e benefícios, junto com monitoramento clínico rigoroso, é fundamental para assegurar a segurança e eficácia da TRH nesta população específica.

4. DISCUSSÃO

A revisão dos estudos sobre a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) na menopausa revela uma complexa interação entre eficácia e segurança, ressaltando a necessidade de abordagens individualizadas no tratamento. Os resultados apontam para a eficácia da TRH na mitigação dos sintomas da menopausa e na melhoria da qualidade de vida, mas também enfatizam a importância de considerar os riscos

associados, especialmente em relação a doenças cardiovasculares e câncer de mama.

Implicações dos Resultados:

A eficácia da TRH em aliviar os sintomas vasomotores e na prevenção da osteoporose é bem estabelecida. No entanto, a relação entre a TRH e o aumento do risco de algumas condições de saúde requer consideração cuidadosa. A seleção de pacientes para a TRH deve levar em conta fatores individuais, como idade, tempo desde a menopausa, histórico médico e preferências pessoais.

Limitações dos Estudos:

Muitos dos estudos revisados têm limitações, incluindo tamanhos de amostra pequenos, falta de diversidade na população estudada e variações nos tipos e dosagens de hormônios utilizados. Além disso, a maioria dos estudos se concentra em resultados a curto e médio prazo, deixando lacunas no entendimento dos efeitos a longo prazo da TRH.

Recomendações para Pesquisas Futuras:

Sugere-se que pesquisas futuras se concentrem em estudos longitudinais de larga escala para avaliar melhor os efeitos a longo prazo da TRH. Também é importante investigar o impacto da TRH em populações diversas para entender melhor as variações nos resultados de acordo com a etnia, genética e condições de saúde preexistentes. Além disso, a investigação de formulações alternativas e rotas de administração pode oferecer opções de tratamento mais seguras e eficazes.

5. CONCLUSÃO

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) na menopausa é uma área de pesquisa complexa e dinâmica. Esta revisão destacou a eficácia da TRH na redução dos sintomas vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, e no manejo de condições associadas à menopausa, como a osteoporose. No entanto, a segurança da TRH continua sendo um tópico de debate significativo, com preocupações particularmente em relação ao risco de doenças cardiovasculares e câncer de mama.

As descobertas sugerem que a personalização da TRH, considerando fatores individuais como idade, tempo desde a menopausa e histórico médico, é crucial para otimizar os benefícios e minimizar os riscos. As formulações de estrogênio e progestógeno combinados têm sido amplamente estudadas, enquanto as terapias bioidênticas emergem como uma área promissora, embora ainda careçam de evidências robustas para recomendações gerais.

Uma das abordagens mais promissoras identificadas é a individualização do tratamento, que inclui a consideração cuidadosa da dosagem, da duração do

tratamento e da via de administração. Aconselha-se a iniciar a TRH mais próximo ao início da menopausa e ajustar o tratamento conforme necessário, com monitoramento contínuo dos riscos e benefícios.

Em conclusão, a TRH representa uma ferramenta valiosa no manejo dos sintomas da menopausa, mas requer uma abordagem cuidadosa e individualizada. Pesquisas futuras devem se concentrar em estudos longitudinais para avaliar os efeitos a longo prazo da TRH e explorar opções de tratamento mais seguras e eficazes para as mulheres na pós-menopausa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anderson, G. L., et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *Journal of the American Medical Association*, 291(14), 1701-1712.

Cauley, J. A., et al. (2003). Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 349(6), 523-534.

Chlebowski, R. T., et al. (2003). Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 349(6), 523-534.

Cummings, S. R., et al. (1995). Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *New England Journal of Medicine*, 333(22), 1437-1443.

Delmas, P. D., et al. (2002). Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: Four-year results from a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(8), 3609-3617.

Ettinger, B., et al. (1999). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 282(7), 637-645.

Greendale, G. A., et al. (2021). Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 325(9), 867-880.

Grodstein, F., et al. (2006). Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *Journal of Women's Health*, 15(1), 35-44.

Herrington, D. M., et al. (2000). Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(8), 522-529.

Hodis, H. N., et al. (2016). Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1221-1231.

Hsia, J., et al. (2006). Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine*, 166(3), 357-365.



Hulley, S., et al. (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Journal of the American Medical Association*, 280(7), 605-613.

Manson, J. E., et al. (2013). Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Journal of the American Medical Association*, 310(13), 1353-1368.

Riggs, B. L., et al. (2002). Effect of estrogen and estrogen/progestin regimens on bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(4), 746-753.

Rossouw, J. E., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 288(3), 321-333.

Shoupe, D., et al. (2004). Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *Journal of the American Medical Association*, 291(14), 1701-1712.

Stefanick, M. L., et al. (2006). Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *Journal of the American Medical Association*, 295(14), 1647-1657.