

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição VIII

Capítulo 4

TERAPIA HORMONAL DE REPOSIÇÃO NA MENOPAUSA: ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS E RISCOS ENDÓCRINOS

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
PÉROLA MILANI CREPALDI²
FERNANDA NAKAOKA SILFONI¹
GABRIELLE DOS SANTOS BARBOSA¹
REBECA DE SOUZA TREVELIN³
MARIA FERNANDA VILLARROEL MEDRANO¹
LETÍCIA TAINÁ MORAIS MACHADO²

JULIA POZZUTO HENRIQUE⁴
LIDIANE COELHO SIMÃO⁵
MAITÊ CHRISTINA FARIAS⁶
LOHAN CURVELO DUTRA¹
EDUARDA DE MARTIN OLIVEIRA¹
JOÃO VITOR SOUSA DOS REIS¹
LAURA CRISTINA BRASIL SILVA¹

¹Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina na Universidade Estadual de Londrina.

³Discente – Medicina na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

⁴Discente – Medicina na Universidade Municipal de São Caetano do Sul.

⁵Discente – Medicina na Universidade de Pernambuco.

⁶Discente – Medicina na Universidade Paranaense

Palavras-chave: Terapia Hormonal de Reposição; Menopausa; Riscos e Benefícios Endócrinos

DOI:

10.59290/1528221921

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A menopausa cursa com a última menstruação da mulher e apenas é confirmada depois de 12 meses consecutivos sem nenhum ciclo menstrual, marcando assim o fim da idade reprodutiva. A transição entre a idade fértil e a menopausa se chama climatério, onde mais para frente será mais abordado. Geralmente esse período ocorre em mulheres na faixa etária dos 45 a 55 anos de idade, segundo o Ministério da Saúde (MS). Nesse período a mulher apresenta cerca de 34 sinais e sintomas característicos, como ondas de calor, sudorese noturna, secura vaginal e outros. O tempo e duração dos sinais da menopausa podem variar, sendo 80% das mulheres portadoras desses sintomas (VASCONCELOS, 2024).

O climatério é uma fase de transição fisiológica que determina o fim da fase reprodutiva e o início da menopausa. No período da menopausa a mulher pode estar mais vulnerável, podendo desenvolver quadros psiquiátricos que podem afetar as interações sociais. Esses quadros são consequentes das mudanças hormonais iniciadas no climatério, sendo assim é necessário uma identificação precoce dos sintomas visando amenizar as alterações da menopausa (ALVES, 2023).

A inatividade do endométrio provoca uma diminuição dos receptores de estrogênio, provocando assim a diminuição deste hormônio. Essa fisiologia pode aumentar o risco de desenvolvimento de Síndromes Metabólicas (BORGES, 2024). Além disso, a incapacidade ovariana de responder ao hormônio folículo estimulante (FSH) e ao hormônio luteinizante (LH), também acarretará na diminuição do estrogênio. A queda deste hormônio é a principal causa de sintomas psicológicos, vasomotores, perda

óssea, ondas de calor excessivas, sudorese excessiva/noturna, insônia e alterações na saúde física e emocional (DO CARMO, 2023).

Fora essas alterações, é comum que haja variabilidade hormonal da mulher durante a menopausa, podendo haver mudanças significativas no quesito emocional e físico. Como forma de realizar um tratamento específico e eficaz, é importante lidar com a individualidade de cada mulher (VASCONCELOS, 2024). Por ser um tratamento que pode desencadear complicações, é necessário que o manejo da terapia hormonal seja feito com muita cautela para garantir a segurança da paciente. (DO CARMO, 2023)

A discussão sobre os benefícios e malefícios da terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa é importante. Essa importância se deve por conta dos efeitos colaterais que o tratamento pode causar. Apesar de ser um tratamento que ajuda a diminuir vários sinais e sintomas frequentes na menopausa (VASCONCELOS, 2024), é necessário cautela por conta do risco de desenvolvimento de câncer de mama, carcinoma do endométrio e outras patologias importantes (LOMBARDI, 2023; DO CARMO, 2023).

Para iniciar o TRH é necessário que a paciente passe por um perfil de risco e benefício. O uso da terapia deve ser feito assim que possível, buscando evitar ao máximo complicações futuras que foram citadas anteriormente (DO CARMO, 2023). Por conta das diversas complicações, é indispensável haver um diálogo entre o médico e o paciente, para os potenciais e riscos associados ao tratamento (CARNEIRO FILHO, 2023).

Vale ressaltar que é necessário realizar esta avaliação por conta dos diversos riscos da paciente, sendo eles principalmente cardiológicos. (CARNEIRO FILHO, 2023). Portanto, esta análise tem como objetivo uma discussão aprofundada dos malefícios e benefícios da terapia

de reposição hormonal em mulheres da idade da menopausa.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão da literatura a partir de uma busca estruturada nas bases de dados científicas PubMed, Scopus, *Web of Science*, Elsevier, *Science Direct*, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico. Utilizou-se a combinação dos descritores controlados e não controlados: (“Terapia de Reposição Hormonal” OR “*Hormone Replacement Therapy*”) AND (“Menopausa” OR “*Menopause*” OR “Pós-menopausa” OR “*Postmenopause*”) AND (“Doenças Endócrinas” OR “*Endocrine System Diseases*” OR “Riscos à Saúde” OR “*Health Risks*”), com o objetivo de identificar artigos relacionados à temática analisada.

Após a aplicação dos descritores, os estudos foram filtrados para textos de acesso gratuito, publicados nos últimos cinco anos (2020-2025), nos idiomas português e inglês, envolvendo populações humanas. Inicialmente, foi feita uma triagem por títulos e resumos, a qual permitiu selecionar publicações para leitura do texto completo. Após avaliação crítica, foram incluídos artigos que apresentaram contribuições relevantes e atualizadas sobre os benefícios e riscos endócrinos da terapia hormonal de reposição na menopausa.

Os critérios de inclusão consideraram estudos que abordassem aspectos clínicos, fisiopatológicos e endócrinos da menopausa, discutindo a efetividade, benefícios e riscos da terapia de reposição hormonal, com diferentes protocolos terapêuticos, bem como os impactos hormonais no metabolismo, saúde óssea, saúde cardiovascular, risco de neoplasias e qualidade de vida, além de diretrizes e recomendações no contexto brasileiro e internacional. Foram excluídos artigos que não apresentavam relação

direta com a temática, estudos experimentais exclusivamente com animais e publicações com dados incompletos.

Os dados extraídos foram analisados visando identificar evidências consistentes e lacunas de conhecimento na prática clínica atual, sendo os estudos organizados por eixos temáticos, de modo a contribuir para a compreensão crítica e atualizada da terapia hormonal de reposição na menopausa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O principal recurso farmacológico para o manejo dos sintomas da menopausa, incluindo sintomas vasomotores, alterações do sono, manifestações urogenitais e perda de massa óssea, é a terapia de reposição hormonal (TRH). O emprego da TRH no cuidado integral de mulheres em climatério e pós-menopausa encontra respaldo em evidências que demonstram benefícios metabólicos e potenciais efeitos cardioprotetores, sobretudo quando instituída precocemente e de maneira individualizada.

Entretanto, o uso da TRH ainda é motivo de discussão, pois pode estar associado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, tromboembólicos e câncer de mama, principalmente em pacientes com fatores predisponentes ou em uso prolongado. Nesse contexto, a avaliação crítica e individualizada dos desfechos clínicos mostra-se imprescindível para a determinação de seus reais benefícios e riscos, de modo a se alcançar um equilíbrio adequado entre segurança terapêutica e eficácia clínica.

Diante dessas controvérsias, torna-se imprescindível analisar os desfechos relacionados à TRH com rigor científico, de modo a esclarecer seu real impacto sobre a saúde da mulher. Os resultados apresentados neste capítulo têm por objetivo contribuir para essa discussão, oferecendo subsídios atualizados que orientem a prática clínica e ampliem a compreensão acerca

da terapia de reposição hormonal no período da menopausa.

Fisiopatologia da Menopausa

A menopausa é a suspensão definitiva da menstruação em função da decadência da atividade ovariana, marcando o fim da vida reprodutiva da mulher. Geralmente ocorre entre os 45 e 55 anos, sendo precedida por um período de transição chamado climatério, que se caracteriza por ciclos menstruais irregulares e episódios frequentes de anovulação. Esse processo está ligado de forma direta à redução progressiva dos folículos primordiais, que se inicia ainda na vida intrauterina, quando a mulher apresenta de um a dois milhões de folículos. Com o passar dos anos a maioria desses folículos sofre atresia, restando apenas alguns milhares na puberdade, e desses, cerca de 400 mil ovulam. Por volta dos 45 anos, a quantidade de folículos se torna insuficiente para manter os ciclos menstruais, o que causa redução progressiva da produção de estradiol e progesterona, culminando na falência definitiva dos ovários (HALL *et al.*, 2021; FRITZ *et al.*, 2011).

A queda dos níveis de estradiol elimina a retroalimentação negativa aplicada sobre o eixo hipotálamo-hipófise, resultando no aumento contínuo e prolongado das gonadotrofinas e principalmente do hormônio folículo-estimulante, um marcador laboratorial importante da menopausa. Mesmo com níveis aumentados de FSH e LH, a falta de folículos funcionais impede a produção de esteroides sexuais, definindo o hipergonadotropismo típico dessa fase. Além da queda de estrógeno e progesterona, observa-se também redução parcial da produção de andrógenos ovarianos, embora as adrenais mantenham certa contribuição residual (MELMED *et al.*, 2020).

Existem muitas consequências fisiopatológicas dos baixos níveis de estrógenos e essas acometem diversos sistemas do organismo. No

sistema nervoso central e no controle da temperatura corporal pelo hipotálamo, a falta de firmeza e constância vasomotora gera os fogachos, que são ondas de calor, sudorese e rubor súbito, sintomas típicos da menopausa. Alterações de humor, irritabilidade, ansiedade e distúrbios do sono também são comuns (HALL *et al.*, 2021). No trato geniturinário, a atrofia da mucosa vaginal e da uretra gera secura, dispareunia, prurido, maior suscetibilidade a infecções urinárias e sintomas miccionais como urgência e incontinência (BEREK *et al.*, 2019). No sistema cardiovascular, a perda do efeito protetor do estrogênio no coração favorece disfunção endotelial, aterosclerose e aumento do risco de doença coronariana e de outras patologias cardíacas (MELMED *et al.*, 2020; FRITZ *et al.*, 2011). Já no esqueleto, a ausência do estrogênio aumenta a atividade dos osteoclastos e consequentemente a reabsorção óssea, provocando redução da densidade mineral e aumentando o risco de osteoporose e fraturas (HALL *et al.*, 2021). No mais, essas mudanças se unem ao acúmulo de gordura central, aumento da resistência à insulina e maior probabilidade de desenvolvimento de diabetes e outras síndromes metabólicas (MELMED *et al.*, 2020).

Dessa forma, a fisiopatologia da menopausa se resume pela falência folicular, hipoestrogenemia e hipergonadotropismo. Essas alterações afetam múltiplos órgãos e sistemas, o que explica as manifestações clínicas típicas e os riscos associados a essa fase da vida da mulher. Compreender esse processo é imprescindível para o cuidado integral da mulher, permitindo desenvolvimento de estratégias de prevenção e promoção da saúde nessa fase da vida feminina (FRITZ *et al.*, 2011; BEREK *et al.*, 2019).

Epidemiologia da Menopausa

A menopausa pode acontecer de maneira variada em diferentes mulheres, influenciada

por uma combinação de fatores epidemiológicos como questões biológicas, sociais, ambientais e de estilo de vida. Embora a idade média de ocorrência da mesma varie entre 45 e 55 anos, a menopausa pode ser antecipada ou postergada devido a uma diversidade de fatores. Entre os fatores etiológicos e subjacentes à menopausa precoce, destacam-se condições como diabetes, hipertensão e doenças da tireoide. Além disso, o envelhecimento endócrino juntamente com a reserva ovariana (OR), que é impactada por fatores reprodutivos, ambientais e iatrogênicos, desempenha um papel crucial na determinação da idade de início deste fenômeno. A menopausa precoce também está associada a um aumento do risco cardiovascular, indicando novamente um potencial envolvimento do envelhecimento vascular e anormalidades endoteliais nas variações identificadas entre populações.

Um estudo realizado no Irã mostrou uma queda significativa na idade média da menopausa, que passou de 52,27 anos para 40,25 anos entre as diferentes faixas etárias analisadas (BAZYAR *et al.*, 2025). De forma semelhante, pesquisas em países de baixa e média renda indicam uma tendência de menopausa precoce em algumas regiões, especialmente na África Subsaariana e no Sudeste Asiático, enquanto mulheres de áreas de alta renda tendem a apresentar menopausa mais tardia. Essas diferenças refletem não apenas fatores biológicos, mas também disparidades em saúde. Sendo assim, doenças não transmissíveis não controladas, desnutrição, baixo índice de massa corporal, estresse psicossocial e exposições ambientais têm sido identificados como fatores que contribuem para o início precoce da menopausa. Em contraste, o acesso a serviços de saúde adequados, boa nutrição e o controle de fatores de risco estão associados a um atraso dela.

No estudo brasileiro feito pelo ELSI-Brasil, o valor mediano entre a população foi de 50 anos, sendo o tabagismo e baixo IMC associados à menopausa precoce, enquanto atividade física, sobrepeso e padrões alimentares saudáveis à menopausa tardia (YGNATIOS *et al.*, 2024). Em outro estudo multicêntrico nacional, a idade mediana foi de 48 anos, com 87,9% das pacientes relatando sintomas climatéricos, e a ocorrência dos fogachos apresentada em torno dos 47 anos (POMPEI *et al.*, 2022). Observa-se que mulheres da América do Sul frequentemente relatam uma maior incidência de sintomas de climatério em comparação a outras regiões. Ao mesmo tempo, a frequência de ondas de calor parece variar de acordo com o nível sócioeconômico, onde mulheres que vivem em países de maior renda apresentam menos episódios do que aquelas de regiões de renda baixa ou média, refletindo, mais uma vez, como condições econômicas e de estilo de vida podem influenciar na experiência individualizada da menopausa.

Manifestações Clínicas do Climatério

O climatério corresponde a uma etapa do ciclo de vida da mulher marcada por alterações hormonais progressivas, decorrentes da diminuição da função ovariana. Esse processo resulta em irregularidades menstruais, como encurtamento da fase folicular, amenorreia e ciclos anovulatórios intercalados por sangramentos de intensidade variável. Em geral, essas manifestações ocorrem entre os 40 e 50 anos de idade e podem se estender por um a três anos antes da menopausa definitiva (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

Os sintomas vasomotores, como ondas de calor, conhecidas por “fogachos”, configuram-se como manifestações prevalentes no climatério. Quando presentes no período noturno, estabelecem associação com distúrbios de sono,

contribuindo para insônia, despertares frequentes e consequente redução da qualidade de vida. Caracterizam-se por episódios de hipertermia súbita subjetiva, predominantemente localizados em face, região cervical e tórax, com duração média de três a quatro minutos. Tais eventos frequentemente cursam com sudorese e taquicardia transitória, apresentando maior intensidade e frequência na fase tardia da transição menopausal (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

No âmbito psicológico, observa-se elevada prevalência de manifestações durante o climatério, incluindo irritabilidade, ansiedade, depressão, insônia, esgotamento físico e dificuldade de concentração. Em estudo realizado no Brasil, 96,1% das mulheres relatam sintomas climatéricos, sendo que 74% descrevem como intensidade severa, especialmente relacionados a alterações do humor, distúrbios do sono e quadros de ansiedade (CARVALHO *et al.*, 2025).

O climatério também se associa a manifestações urogenitais relevantes, incluindo atrofia vaginal, ressecamento, dispareunia, urgência miccional, incontinência urinária e infecções do trato urinário recorrentes. Essas alterações refletem mudanças na mucosa vaginal, na microbiota local e no tecido do assoalho pélvico, impactando negativamente a saúde sexual e a qualidade de vida das mulheres (CARVALHO *et al.*, 2025).

Diagnóstico e Avaliação da Menopausa

A menopausa constitui uma etapa fisiológica da mulher. Marcada pelo fim da menstruação e fertilidade. No ponto de vista clínico, o diagnóstico é feito pela avaliação clínica da queda gradual de estrogênio e progesterona em um período superior a 12 meses, associados com sintomas como irritabilidade, alterações metabólicas e insônia. A literatura aponta que a compreensão adequada dessa fase é essencial para garantir qualidade de vida à mulher, uma vez

que as mudanças fisiológicas podem estar relacionadas a maior risco de doenças crônicas, especialmente cardiovasculares (BORGES *et al.*, 2024).

No processo de diagnóstico, o acompanhamento clínico deve ser complementado por exames laboratoriais, quando necessário, para excluir outras causas de amenorreia. Contudo, o diagnóstico da menopausa é eminentemente clínico, sendo fundamental a escuta atenta do relato da paciente. Além disso, existem instrumentos padronizados que permitem avaliar de forma sistemática os sintomas da síndrome do climatério, auxiliando na compreensão da intensidade e impacto das manifestações clínicas no cotidiano da mulher (ALVES *et al.*, 2023).

Os instrumentos de avaliação, como questionários e escalas de qualidade de vida, desempenham papel importante no manejo da menopausa. Eles permitem mensurar sintomas físicos, psicológicos e sociais, oferecendo subsídios para intervenções mais individualizadas. Essa abordagem torna-se relevante, pois as manifestações da menopausa variam amplamente entre mulheres, exigindo estratégias terapêuticas adaptadas às necessidades individuais, sejam elas relacionadas à saúde mental, metabolismo ou bem-estar geral (ALVES *et al.*, 2023).

Além do diagnóstico clínico e da utilização de instrumentos específicos, é importante considerar os efeitos da menopausa na saúde da mulher de forma global. Estudos apontam que as alterações hormonais podem impactar negativamente a cardiovascular, óssea e emocional, o que reforça a necessidade de acompanhamento multiprofissional. Visando reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida, buscamos fazer intervenções terapêuticas, sejam elas farmacológicas ou não. Portanto é necessária uma avaliação abrangente e contínua para minimizar os efeitos adversos dessa fase e promover saúde integral (VASCONCELOS *et al.*, 2024).

Terapia Hormonal de Reposição: Tipos e Indicações

A TRH continua a ser uma ferramenta essencial e transformadora na prática médica, abordando uma variedade de condições e necessidades clínicas. Desde o tratamento dos sintomas da menopausa em mulheres até o apoio ao processo de transição de gênero, a TRH tem o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida de milhões de indivíduos (CARNEIRO FILHO *et al.*, 2023).

Na década de 1990, conclusões demonstraram que a TRH após a menopausa poderia prevenir demência, perda de massa óssea e doenças cardiovasculares, causando um alto nível de prescrição da TRH no início dos anos 2000, chegando em média 15 milhões de mulheres dos Estados Unidos da América a fazerem o uso. Atualmente, as indicações do uso da Terapia de Reposição Hormonal composta por estrogênio e progestina são: sintomas vasomotores, atrofia vaginal e vulvar, prevenção de osteoporose. Em pacientes com útero presente, faz-se necessária a terapia combinada (estrogênio associado a progesterona), uma vez que os progestogênios antagonizam os efeitos proliferativos do estradiol sobre o endométrio e reduzem o risco de hiperplasia endometrial. É importante ressaltar que essa indicação deve ser feita de forma individualizada, levando em consideração o quadro sintomatológico de cada paciente (COSTA *et al.*, 2024; DO CARMO *et al.*, 2023). Todavia, as desvantagens deste tratamento envolvem um maior risco para desenvolvimento de câncer de mama e para tromboembolismos (LOMBARDI *et al.*, 2023).

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. No entanto, a se-

gurança continua sendo um tópico de investigação, especialmente em relação ao risco de doenças cardiovasculares. 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. Em mulheres histerectomizadas, a terapia é realizada unicamente com estrogênio (DO CARMO *et al.*, 2023; SOUSA *et al.*, 2024).

Unido a isso, outro ponto na indicação da TRH, independente se será combinada ou não, é o momento em que o tratamento deve ser iniciado, deve ocorrer dentro da “janela de oportunidade”, até 10 anos após a menopausa ou antes dos 60 anos, por causa do risco aumentado de mortalidade por doenças cardiovasculares. Em contrapartida, a realização da TRH em pacientes que possuem histórico de câncer de mama e/ou câncer de endométrio, cardiopatia grave, doença hepática grave, distúrbio de coagulação sanguínea, histórico de tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio prévio é contraindicada (SOARES *et al.*, 2025).

Portanto, a Terapia de Reposição Hormonal representa uma estratégia eficaz para o manejo dos sintomas da menopausa e a prevenção de certas condições, se a sua indicação for feita de forma individualizada e dentro da “janela de oportunidade”. A decisão entre a terapia combinada ou o estrogênio isolado considera fatores como a presença de útero, histórico clínico e os riscos associados. Por isso, a decisão pelo uso da TRH deve sempre ser pautada por avaliação médica criteriosa, respeitando as contraindicações e priorizando a segurança e qualidade de vida da paciente.

Benefícios Endócrinos da Terapia Hormonal

A terapia hormonal (TH) na menopausa oferece benefícios endócrinos bem estabelecidos, fundamentados em ensaios clínicos randomizados e diretrizes internacionais. Os principais benefícios incluem:

A TH é o tratamento mais eficaz para sintomas como fogachos e sudorese noturna, que afetam até 80% das mulheres na transição menopausal. Esses sintomas estão associados a piora da qualidade de vida, distúrbios do sono, irritabilidade e redução da capacidade funcional (FLORES *et al.*, 2021; GARTLEHNER *et al.*, 2022; GENAZZANI *et al.*, 2021). A TH reduz significativamente o risco de osteoporose e fraturas vertebrais, de quadril e não vertebrais. Meta-análises mostram reduções de 21% a 34% no risco de fraturas em mulheres pós-menopáusicas, tanto em grupos de baixo quanto alto risco. O benefício é observado com estrogênio isolado ou combinado com progestagênio (SARKAR *et al.*, 2021).

Estudos demonstram que a TH está associada à redução do risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, com diminuição estatisticamente significativa de novos diagnósticos em grandes ensaios como o WHI (SARKAR *et al.*, 2021). O uso local de estrogênio melhora sintomas como secura vaginal, dispareunia, urgência urinária e infecções recorrentes do trato urinário, restaurando a fisiologia urogenital (GARTLEHNER *et al.*, 2022; GENAZZANI *et al.*, 2021). A literatura indica que, quando iniciada precocemente após a menopausa (idealmente antes dos 60 anos ou até 10 anos após o início), a TH pode conferir redução do risco de doença coronariana e mortalidade geral, especialmente em mulheres saudáveis e sintomáticas. No entanto, esses benefícios são dependentes do tempo de início e perfil individual de risco (FLORES *et al.*, 2021; MANGIONE *et al.*, 2022).

Há evidências de diminuição do risco de câncer colorretal em mulheres que utilizam terapia combinada de estrogênio e progestagênio (GENAZZANI *et al.*, 2021). O estrogênio inibe a atividade de células estreladas hepáticas e a fibrogênese, além de promover benefícios metabólicos sistêmicos. É fundamental considerar os riscos associados, como aumento do risco de tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral, câncer de mama (especialmente com uso prolongado de estrogênio-progestagênio), e adaptar a escolha do tipo, dose, via de administração e duração da terapia ao perfil clínico da paciente (FLORES *et al.*, 2021; GARTLEHNER *et al.*, 2022; SARKAR *et al.*, 2021). O uso de doses baixas e preferencialmente por via transdérmica pode minimizar riscos tromboembólicos (MANGIONE *et al.*, 2022).

Em resumo, os benefícios endócrinos da terapia hormonal na menopausa incluem alívio sintomático, proteção óssea, melhora metabólica e potenciais efeitos favoráveis sobre risco cardiovascular e câncer colorretal, desde que criteriosamente indicada e monitorada conforme as melhores evidências disponíveis.

Riscos e Efeitos Adversos Associados à Terapia Hormonal

Embora eficaz, a terapia hormonal (TH) está associada a riscos significativos que exigem uma ponderação cuidadosa, entre os benefícios e seus potenciais efeitos adversos.

Um dos riscos significativos associados à TH é o tromboembolismo venoso (TEV), condição incomum antes da menopausa, mas com incidência aumentada após esse período. Estima-se que o risco seja duas a três vezes maior entre mulheres pós-menopáusicas que utilizam a TH, especialmente durante o primeiro ano de tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

A via transdérmica não está associada ao aumento do risco de TEV, enquanto a administração oral de contraceptivos hormonais (COs)

apresenta maior incidência. Isso ocorre porque a via oral induz alterações pró-coagulantes, como resistência à proteína C ativada decorrente da redução da concentração sérica de proteína S, efeito atribuído à passagem do estrogênio pelo fígado e à diminuição da atividade fibrinolítica (OLIVEIRA *et al.*, 2024; KUCK. *et al.*, 2025).

O risco tromboembólico dos COs varia conforme a dose de estrogênio e o tipo de progestágeno utilizado. Formulações antigas, com altas concentrações de estrogênio (>50 µg de etinilestradiol), apresentam risco mais elevado em comparação com as formulações modernas. (OLIVEIRA *et al.*, 2024) Em mulheres hígdas, embora não exista um consenso absoluto sobre o contraceptivo oral (CO) ideal, os progestágenos de segunda geração constituem a opção preferencial para a maioria das pacientes. Deve-se destacar, contudo, que portadoras de trombofilia hereditária, tabagistas ou obesas apresentam risco elevado de tromboembolismo venoso (TEV) associado ao uso de COs. Devido a esse perfil de risco, a Organização Mundial da Saúde (OMS) contraindica o uso desses contraceptivos nessas populações (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

No que concerne ao risco cardiovascular aumentado, evidências demonstram que mulheres em TH com estrogênio isolado ou tibolona, mesmo sem doenças cardiovasculares prévias, apresentaram maior incidência de eventos adversos. Três estudos com mais de 28 mil mulheres confirmaram o aumento do risco de AVC associado à TH. O risco de acidente vascular cerebral é 23% maior em comparação com placebo ou nenhum tratamento. As diretrizes da *International Menopause Society* (2013) reforçam a importância de iniciar a TH antes dos 60 anos ou dentro de uma década após o início da menopausa. Considerando que o risco cardiovascular não persiste após a interrupção do tratamento (CHOO *et al.*, 2025; GU *et al.*, 2024).

Outro risco debatido frequentemente é o de neoplasias, principalmente câncer de mama e ovário. O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) redefiniu a percepção sobre a segurança da TH ao evidenciar que o regime combinado (estrogênio e progestágeno) está associado a um aumento na incidência de câncer de mama (CM) (MARTINS *et al.*, 2021). Embora o uso isolado de estrogênio demonstrou menor risco de desenvolvimento de CM em relação a terapia combinada. A administração isolada de estrogênio por período superior a cinco anos também pode elevar o risco de carcinomas mamários, porém esse aumento ocorre em proporção significativamente menor que na terapia combinada (MARTINS *et al.*, 2021).

Do ponto de vista fisiopatológico, os receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR) atuam como biomarcadores cruciais na carcinogênese mamária. A TH na menopausa estimula a expressão desses receptores, favorecendo o desenvolvimento de tumores predominantemente ER+ e PR+. Assim, os carcinomas mamários associados à TH exibem maior probabilidade de expressão e são majoritariamente classificados como luminais (MARTINS *et al.*, 2021). O aumento do risco de câncer de mama persiste por até 15 anos com o uso prolongado da terapia hormonal combinada, onde cinco anos de tratamento iniciados aos 50 anos elevam a incidência para 1 em cada 50 usuárias de terapia combinada contínua, 1 em cada 70 em terapia cíclica e 1 em cada 200 com estrogênio isolado, além de influenciar cerca de 10% na probabilidade de desenvolvimento da neoplasia mediado por alteração na densidade mamária (MARTINS *et al.*, 2021).

No câncer de ovário, tanto a terapia com Estrogênio isolado (TEE) quanto a terapia Estrogênio-progestogênio (TEP) estão associadas a um risco aumentado. Com destaque para o uso prolongado de estrogênio isolado, que apresenta o maior risco. A duração do tratamento é um

fator determinante, períodos inferiores a 5 anos não demonstram aumento significativo, enquanto o uso superior a 5 anos, especialmente além de 10 anos, eleva substancialmente o risco. Observa-se, contudo, que as práticas modernas de prescrição parecem estar mitigando progressivamente esse risco (XIANG *et al.*, 2024).

Cabe ainda ressaltar que estudos recentes indicam um aumento significativo do risco de demência em mulheres que iniciam a terapia hormonal após os 65 anos, particularmente com o uso de estrogênios equinos conjugados orais (oCEE) e acetato de medroxiprogesterona (KUCK *et al.*, 2025).

Em síntese, a prescrição da terapia hormonal na menopausa demanda uma análise minuciosa entre o controle eficaz dos sintomas, frente aos riscos documentados de neoplasias, eventos tromboembólicos e alterações cognitivas. Especialmente em pacientes idosas ou portadoras de comorbidades. A transitoriedade dos riscos após a descontinuação do tratamento reforça que os benefícios da TH podem superar suas adversidades quando implementada em janelas terapêuticas adequadas e em mulheres com indicações precisas, respaldadas por avaliação individualizada e critérios clínicos bem estabelecidos (KUCK *et al.*, 2025; CHOO *et al.*, 2025).

Perspectivas Futuras e Abordagens Personalizadas no Tratamento

A menopausa representa uma das etapas da vida de uma mulher, marcada pela queda progressiva dos níveis de estrogênio e progesterona, o que acarreta não apenas sintomas físicos e emocionais, mas também repercussões metabólicas e cardiovasculares de longo prazo. Nas últimas décadas, a terapia hormonal de reposição (THR) ou terapia hormonal da menopausa (THM) consolidou-se como a principal estratégia no alívio dos sintomas como distúrbios do sono, disfunção sexual e sintomas do trato geni-

turinário e na prevenção da perda óssea. (MADSEN *et al.*, 2023).

Os debates sobre seus riscos e benefícios, trouxeram cautela à prescrição, além de estimular a busca por tratamentos mais individualizados, embora avanços significativos tenham sido alcançados nas últimas duas décadas para identificar combinações hormonais capazes de minimizar riscos e maximizar benefícios. Atualmente, observa-se uma tendência crescente em direção à personalização da terapia, com perspectivas futuras que unem avanços biomédicos, tecnologia digital e maior protagonismo feminino no cuidado com a saúde (MUKHERJEE *et al.*, 2025).

Personalização Baseada no Perfil Biológico: No futuro, a decisão sobre iniciar ou não a THR deixará de ser pautada apenas pela idade ou intensidade dos sintomas, uma vez que uso de biomarcadores permitirá identificar quais mulheres apresentam maior benefício e menor risco. Testes genômicos ainda não fornecem variantes geneticamente validadas para guiar a escolha da THR, mas estudos em larga escala já buscam identificar sinais que possam permitir essa personalização no futuro (WANG *et al.*, 2022). A avaliação do perfil cardiovascular e metabólico continua sendo determinante hoje: a via transdérmica parece apresentar risco tromboótico significativamente menor em mulheres com fatores predisponentes, em comparação com as formas orais.

Tecnologia Digital e Monitoramento Contínuo: A digitalização da saúde tende a promover profundas transformações no acompanhamento da menopausa, já que com o apoio de dispositivos digitais, será possível monitorar em tempo real parâmetros fisiológicos, como pressão arterial, glicemia e ritmo cardíaco. Esses dados poderão ser analisados automaticamente, permitindo ajustes individualizados da terapia e a

elaboração de relatórios integrados que facilitem a comunicação entre paciente e equipe multiprofissional, além do aprimoramento o seguimento das pesquisas com base nesses dados. Com o uso estratégico da inteligência artificial, é possível aprimorar a qualidade da assistência, tornar os tratamentos mais eficazes e oferecer às mulheres maior autonomia para vivenciarem a transição da menopausa de forma segura e resiliente. O acompanhamento contínuo tem o potencial de aumentar a segurança da prescrição, possibilitar a detecção precoce de efeitos adversos e garantir intervenções mais rápidas e precisas, resultando em uma experiência terapêutica mais eficaz e personalizada. Nesse contexto, dispositivos digitais surgem como uma ferramenta promissora, capaz de transformar o manejo da menopausa ao oferecer soluções individualizadas, eficientes e baseadas em evidências, beneficiando tanto as pacientes quanto os profissionais de saúde. Integração com o Conceito de Envelhecimento Saudável: O tratamento da menopausa tende a se expandir para além do simples controle de sintomas imediatos. As novas abordagens vislumbram a terapia hormonal de reposição como parte de uma estratégia mais ampla de prevenção do envelhecimento acelerado, contemplando a manutenção da densidade mineral óssea, a redução do risco de fraturas, a preservação da saúde cognitiva e a promoção do bem-estar psicológico. O equilíbrio hormonal desempenha um papel relevante nesse processo, podendo contribuir para a diminuição de quadros de ansiedade e depressão frequentemente associados à menopausa. Nesse contexto, destaca-se a importância da prevenção das fraturas de fragilidade relacionadas à osteoporose, que exercem um impacto profundo na qualidade de vida. Essas fraturas podem resultar em dor crônica, limitação da mobilidade, perda de autonomia e maior demanda aos serviços de saúde, além dos efeitos físicos, re-

percutem também no âmbito social e emocional, favorecendo o isolamento e intensificando sintomas psicológicos em mulheres pós-menopáusicas. Assim, a terapia de reposição hormonal passará a ser vista não apenas como uma solução para sintomas imediatos, mas como um instrumento de longevidade (CHARDÉ *et al.*, 2023).

Desafios Éticos e Acessibilidade: Apesar dos avanços, ainda existem desafios significativos a serem considerados. A falta de equidade no acesso às terapias personalizadas representa um dos principais obstáculos, principalmente em países em desenvolvimento, onde os recursos muitas vezes são escassos para a população geral. Além disso, é necessário atentar para os riscos de medicalização excessiva, que podem transformar a menopausa em um processo excessivamente patologizado. Soma-se a isso a questão ética do uso de dados digitais no monitoramento da saúde, que envolve preocupações com privacidade, segurança da informação e consentimento informado. Enfrentar esses dilemas será fundamental para garantir que os avanços realmente beneficiem a população feminina de maneira ampla e segura. O futuro da terapia hormonal de reposição na menopausa será marcado pela personalização, inovação farmacológica e integração tecnológica, sempre em sintonia com a autonomia feminina e a busca pela melhora da qualidade de vida. Mais do que aliviar sintomas, a terapia de reposição hormonal se consolidará como pilar de programas de longevidade saudável, articulando prevenção, qualidade de vida e cuidado integral. O grande desafio será equilibrar ciência, tecnologia e humanização, para garantir que cada mulher tenha tratamento que aumente sua longevidade, mas também que possam viver com mais saúde e bem-estar (NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2022).

CONCLUSÃO

A menopausa é um processo humano, que atravessa não apenas o corpo, mas a experiência da mulher. O climatério é entendido como um período de transição no qual as transformações hormonais se manifestam em sintomas físicos, emocionais e sociais, exigindo um olhar atento e integral, abrangendo desde a sua fisiopatologia, com a queda natural dos hormônios ovarianos, explicando manifestações como os fogachos e fragilidade óssea, até o âmbito socioeconômico e sua influência sobre o estilo de vida das mulheres. Ligado a isso, a epidemiologia mostra que cada mulher atravessa essa fase de forma única, influenciada por questões genéticas, estilo de vida, ambiente, contexto socioeconômico e até mesmo pela cultura em que está

inserida, demonstrando que a abordagem clínica deve considerar a individualidade de cada paciente, e, nesse caso, a terapia hormonal de reposição surge como uma ferramenta chave, capaz de devolver bem-estar, reduzir sintomas debilitantes e prevenir complicações, levando em conta essas particularidades. Nesse sentido, as perspectivas futuras sinalizam um avanço importante na direção da individualização terapêutica, com o uso de novas tecnologias, biomarcadores e estratégias mais seguras, mas também revelam desafios éticos e sociais.

Portanto, falar de menopausa e terapia hormonal é falar de saúde, autonomia e qualidade de vida. É reconhecer que cada mulher merece atravessar essa etapa com um suporte adequado e individualizado, para que o envelhecer não seja sinônimo de perda, mas sim de renovação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, J.M.P.; DAS NEVES, D.B.S. Instrumentos de Avaliação da Síndrome do Climatério: Uma Revisão Integrativa. *Revista Científica Integrada*, [S. l.], v. 6, n. 1, p. e-202322, 2023. DOI: <https://doi.org/10.59464/2359-4632.2023.3083>.
- BAZYAR, N. *et al.* Trends in age at natural menopause and menarche and related factors in Iran: results from a population-based study. *Scientific Reports*, [s. l.], v. 15, n. 1, 26 maio 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03435-4>.
- BEREK, J.S.; BEREK, D.L. *Berek & Novak's gynecology*. 16. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2019.
- BORGES, G.M.C. *et al.* Síndrome Metabólica e Menopausa: Uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [s. l.], v. 6, n. 10, p. 3637–3653, 25 out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p3637-3653>.
- CARNEIRO FILHO, T.R. *et al.* Terapia de Reposição Hormonal: Revisando as indicações, Riscos e Benefícios da Terapia de Reposição Hormonal em Diferentes Grupos de Pacientes. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 2595–2606, 2023.
- CARVALHO, A.Q.S.; SILVA, T.T.O.R. Impacto Psicológico do Climatério na Saúde Mental da Mulher. *Revista FT*, [s. l.], v. 29, ed. 142, 20 jan. 2025.
- CHOO, S.P. *et al.* Menopausal Hormone Therapy and the Risk of Stroke: A Nationwide Cohort Study. *Yonsei Medical Journal*, v. 68, n. 7, p. 429–437, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2024.0053>.
- COSTA, L.L.A.; DE OLIVEIRA, F.T.; VIEIRA, A.C.A. Benefits and indications of hormone therapy for women in menopause: An integrative literature review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 13, n. 5, p. e4313545789, 2024.
- DO CARMO, I.A. *et al.* Indicações e Contraindicações do uso de Terapia de Reposição Hormonal. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 24279–24286, 2023.
- FLORES, V.A.; PAL, L.; MANSON, J.E. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocrine Reviews*, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 720–752, 15 abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab011>
- FRITZ, M.A.; SPEROFF, L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- GARTLEHNER, G. *et al.* Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons. *JAMA*, [s. l.], v. 328, n. 17, p. 1747, 1 nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18324>.
- GENAZZANI, A.R. *et al.* Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. *Human Reproduction Update*, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 1115–1150, 18 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab026>.
- GU, Y. *et al.* The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 60, 2024. DOI: [10.1186/s12905-023-02788-0](https://doi.org/10.1186/s12905-023-02788-0).
- HALL, J. E.; GUYTON, A.C. *Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica*. 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, p. 1145, 2021
- KUCK, M.J.; HOGERVORST, E.A. consideration of the potential benefits and harms of menopausal hormone treatment. *PLoS Medicine*, [S. l.], v. 22, n. 4, p. e1004567, 10 abr. 2025.
- LOMBARDI, W. *et al.* Associação da Terapia de Reposição Hormonal e o Desenvolvimento do Câncer de Mama e de Endométrio. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 15292–15316, 2023.

MADSEN, T.E. *et al.* A review of Hormone and Non-hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. *International Journal of Women's Health*, [s. I.], v. 15, p. 825–836, 1 maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S379808>.

MANGIONE, C.M. *et al.* Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons. *JAMA*, [s. I.], v. 328, n. 17, p. 1740, 1 nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18625>.

MARTINS, S.C. *et al.* Terapia de Reposição Hormonal e Câncer de Mama: Uma Revisão de Literatura acerca da Influência do Tratamento Hormonal no Desenvolvimento Neoplásico. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 31, p. e-31206, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20210036>.

MELMED, S. *et al.* *Williams Textbook of Endocrinology*. 14. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.

MUKHERJEE, A.; DAVIS, S.R. Update on Menopause Hormone Therapy; Current Indications and Unanswered Questions. *Clinical Endocrinology*, 29 jan. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.15211>.

NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)*, v. 29, n. 7, p. 767–794, 1 jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.

OLIVEIRA, G.M.M. *et al.* Diretriz Brasileira sobre a Saúde Cardiovascular no Climatério e na Menopausa – 2024. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s. I.], v. 121, n. 7, 1 jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240478>.

SARKAR, M. *et al.* Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology Baltimore*, v. 73, n. 1, p. 318–365, 1 jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31559>.

SOARES, M.T. *et al.* Indicações e Benefícios da Terapia de Reposição Hormonal no Climatério. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, [s. I.], v. 25, p. e18115–e18115, 10 jan. 2025. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e18115.2025>.

SOUSA, J.K.S. *et al.* Avanços na Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa: Eficácia e Segurança. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [s. I.], v. 6, n. 1, p. 2234–2244, 31 jan. 2024.

VASCONCELOS, M.F.S.; PASSOS, S.G. Estudo sobre os efeitos da menopausa na saúde da mulher e intervenções terapêuticas. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, São Paulo, v. 7, n. 14, p. e141282, 2024. DOI: <https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.1282>.

WANG, X. *et al.* Genome-wide interaction analysis of menopausal hormone therapy use and breast cancer risk among 62,370 women. *Scientific Reports*, [s. I.], v. 12, n. 1, 13 abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10121-2>.

XIANG, H. *et al.* The risk of ovarian cancer in hormone replacement therapy users: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, n. 1414968, p. 1-16, jul. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414968>.