Endocrinologia e Medicina Estética

Edição V

Capítulo 9

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E SEUS EFEITOS NO ENVELHECIMENTO NA POPULAÇÃO FEMININA

BEATRIZ GONÇALVES GARCIA DE SOUSA[1]
CAMILA RAFAELLE SILVA LIMA[1]
HELLEN MAYARA RESENDE DE SOUZA[1]
RAFAEL JOAQUIM PRAXEDES DA SILVA[1]
RAQUEL FABIANA CARDOSO FARIA[1]
STELLA ANTUNES BERIGO[1]
THALES ANDRADE DIAS PEREIRA[1]
WALID CALED KADRI[1]

[1] Discente – Curso de Medicina da Universidade São Francisco

Palavras-chave: *Estrogênios; Menopausa; Terapia de Reposição Hormonal*

DOI 10.59290/978-65-6029-226-0.9

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural e inevitável, sendo marcado por alterações físicas, biológicas, psicológicas, hormonais e sociais que ocorrem ao longo do tempo (ANTONIO *et al*., [s.d.]). No contexto feminino, esses diversos fatores associados a níveis hormonais diminuídos, principalmente de estrógeno e progesterona caracterizam o climatério, ocorrendo disfunção do metabolismo ósseo, sistema cardiovascular e funções cognitivas (SZABÓ *et al*., 2021). Sendo de suma importância o estudo de opções de tratamento com terapia de reposição hormonal nessa população.

Abordar a terapia de reposição hormonal e seus efeitos no envelhecimento na população feminina.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de fevereiro a março, por meio de pesquisas nas bases de dados: ex. PubMed, SCIELO, Lilacs e *UpToDate*. Foram utilizados os descritores: “terapia de reposição hormonal”, “estrogênios”, “osteoporose”, “doenças cardiovasculares” e “menopausa”. Desta busca foram encontrados 45 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2015 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: definições e conceitos importantes; efeitos dos hormônios no organismo; epidemiologia sobre terapia de reposição hormonal; efeitos benéficos e deletérios; fatores de risco e eficácia das opções disponíveis. Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: definições e conceitos importantes; efeitos dos hormônios no organismo; epidemiologia sobre terapia de reposição hormonal; efeitos benéficos e deletérios; fatores de risco e eficácia das opções disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estrogênio é um hormônio esteroide associado com os órgãos reprodutores femininos e está vinculado com o desenvolvimento de características sexuais destas. O Estrogênio ou estradiol é uma das possibilidades para reposição hormonal mais utilizadas e aprovadas pelos órgãos de saúde no mundo todo (DELGADO & LOPEZ-OJEDA, 2019).

Se mecanismo de funcionamento no organismo se baseia em sua forma livre ou ligada a proteínas carreadoras, como a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Os níveis de estrogênio no corpo são regulados pelo efeito de *feedback* negativo no hipotálamo e na glândula pituitária (hipófise). De modo sistêmico, ela irá atuar:

• Mamas: estimulando desenvolvimento do tecido da glândula mamária, durante a puberdade e gravidez desenvolvendo os ductos mamários e tendo funções para secretar leite materno na lactação pós-parto;

• Útero: ajudando a proliferar as células endometriais e na fase folicular do ciclo menstrual, engrossando o revestimento do endométrio;
• Ossos: na puberdade, este hormônio ajuda para o correto desenvolvimento dos ossos longos e na fusão das placas de crescimento epifisário. Além disso, na vida adulta, protege os ossos de modo a inativar a atividade excessiva dos osteoclastos, prevenindo assim, a osteoporose.
• Cardiovascular: o estrogênio pode afetar os lipídios do plasma de modo a aumentar os níveis do "colesterol bom" (HDL – lipoproteínas de alta densidade) e Triglicerídeos, reduz o "colesterol ruim" (LDL – lipoproteínas de baixa densidade) e o colesterol total. Na prática, reduz o risco de doença arterial coronariana a depender de um uso precoce em mulheres no período após a menopausa.

A progesterona também é um hormônio esteroide endógeno, produzida pelo córtex adrenal e gônadas. Além disso, também é secretada pelo corpo lúteo ovariano nas primeiras semanas da gravidez e depois pela placenta (CABLE & GRIDER, 2023). Este hormônio é derivado do colesterol e possui inúmeras funções no organismo humano, entre as quais podemos citar sua importância durante os ciclos menstruais durante a menacme e, na menopausa, por sua vez, como já sabemos há um tempo, tem um efeito protetor, por exemplo, estimulando a atividade osteoblástica e promovendo proteção endometrial em caso de TRH combinada (SELBAC *et al.*, 2018).

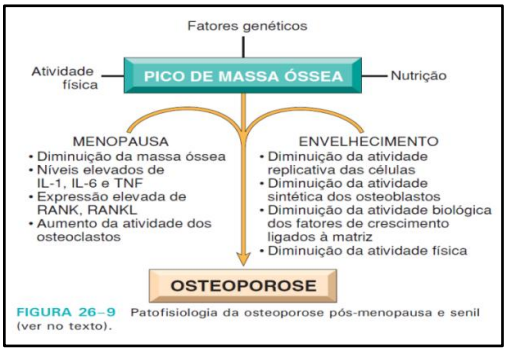
Por isso dentre as opções de terapia de reposição hormonal, o método combinado torna-se tão interessante, partindo do princípio de que não há fatores de risco que desencorajem sua escolha por reduzir sua eficácia ou segurança à paciente (SOUSA *et al.*, 2024)

Inicialmente, sabe-se que os níveis de estradiol na fase folicular variam entre 40 e 80 pg/ml, no pico pré-ovulatório 80 a 300 pg/ml, na fase lútea de 100 a 150 pg/ml, caindo para 40 pg/ml antes da menstruação. No ciclo regular de 28 dias, o nível médio é de 80 pg/ml. Na menopausa, o estradiol permanece abaixo de 40 pg/ml. Com essa queda, observa-se alterações no metabolismo ósseo, ajudando no desenvolvimento da osteoporose, doenças cárdio-vasculares e alterações cognitivas.

Osteoporose

A osteoporose é uma doença caracterizada pela perda progressiva de tecido ósseo, sendo definida pela Organização Mundial da Saúde como uma densidade mineral óssea igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem. Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida, com uma mortalidade de cerca de 200 mil mortes anuais decorrentes da patologia. Entre seus fatores de risco, como tabagismo e sedentarismo, a menopausa está entre suas principais causas, pois a redução fisiológica dos níveis de estrogênio nesse período acelera esse processo **(Figura 9.1)**.

Figura 9.1 Demonstração da patologia da osteoporose pós menopausa e senil



Fonte: ROBBINS e COTRAN, Patologia

O estrogênio tem efeito na atividade dos osteoclastos, osteoblastos e osteócitos, atuando como um agente antirreabsortivo, pois reduz o número e função dos osteoclastos, através de vias como o sistema ativador do receptor

RANKL, porém aumentam os osteoblastos, responsáveis pela síntese de matriz óssea. Com a menopausa, tem-se uma inversão dessa fisiologia devido a diminuição deste hormônio, que gera redução da massa óssea a curto prazo e aumento de fraturas a longo prazo e redução.

Dessa forma, observa-se que existe o benefício com o uso da terapia de reposição hormonal, pois irá repor o estrogênio, e sua consequência é o aumento da densidade óssea.

Cognição

Durante a menopausa as alterações hormonais podem causar diversos efeitos sobre as funções cognitivas do cérebro, a maioria das mulheres relata dificuldades em áreas como memória verbal, atenção, raciocínio, velocidade de processamento, planejamento, concentração e humor. Em estudos recentes foram descobertas evidências que revelam a importância do estrogênio na função cognitiva. Receptores de estrogênio foram encontrados em diversas áreas do cérebro, em especial no prosencéfalo basal. Sendo essa região responsável pela inervação colinérgica do hipocampo, além disso, o estrogênio estimula a síntese de neurotransmissores como acetilcolina e glutamato que são fundamentais na regulação da memória e do aprendizado, foi elucidado também um impacto significativo na síntese de serotonina e dopamina, que são fundamentais para o humor e para cognição. Mulheres com ansiedade e depressão na menopausa podem apresentar melhora do quadro com a TRH, pois com a reposição há o restabelecimento hormonal refletindo nos neurotransmissores. O Estrogênio é responsável também por estimular as sinapses, contribuindo para a regulação de genes que influenciam na sobrevida e neuroplasticidade neuronal.

Maiores concentrações de estradiol em mulheres anteriores à menopausa, ainda com atividade ovariana, foram associadas à melhor desempenho cognitivo. Apesar da TRH trazer benefícios cognitivos principalmente quando iniciada próxima da menopausa, estudos também apontam que quando iniciada tardiamente podem estar associadas a um risco de declínio cognitivo, e a doenças demenciais. A TRH pode variar de acordo com a dose, via de tratamento (transdérmica, oral), o tempo de uso e as características individuais de cada mulher, como fatores de risco, antecedentes pessoais, fatores genéticos e ambientais, a TRH apresenta ganhos e resultados positivos para a cognição, porém, é de suma importância que a TRH seja individualizada e personalizada para cada paciente de acordo com as particularidades, para uma melhor valorização da utilização dela.

Doenças Cardiovasculares e Seus Riscos

No campo das doenças cardiovasculares, sabe-se que a terapia hormonal durante a menopausa (THM) é uma prática que vem demonstrando diversos benefícios, que, de forma geral, sobrepõem-se aos riscos. Segundo Hodis e Mack (2022), a THM tende a reduzir a mortalidade geral e as doenças cardiovasculares quando se inicia antes de que se completem 60 anos ou até 10 anos após a menopausa, já que, de acordo com Martin *et al* (2023), atua como cardioprotetor significativo quando administrada precocemente.

Outra vantagem é a prevenção da aterosclerose somada à melhora do perfil lipídico: o estudo de Callejon *et al* (2009) feito com mulheres brasileiras pós-menopáusicas mostra que o tratamento com estradiol transdérmico, mesmo que de forma superficial, causou diminuição nos níveis de colesterol total, LDL e triglicérides. Martin *et al* (2023), à luz da Hipótese do tempo de exposição, também sugere que a THM iniciada logo após a menopausa pode impedir a progressão da aterosclerose.

Com terapia transdérmica de estrogênio, ainda segundo o autor, há menor risco de tromboembolismo venoso (TEV) do que com medicamentos de via oral. Isso porque, como demonstrado por Callejon *et al* (2009), essa via evita o efeito de primeira passagem hepática, o que pode minimizar os riscos de eventos trombóticos.

Por fim, uma série de estudos associa a THM à prevenção de outras condições relacionadas ao envelhecimento. Hodis e Mack (2022), por exemplo, defendem que ela não apenas possui efeito cardiovascular, mas também pode prevenir osteoporose, diabetes e aumentar a qualidade de vida. Callejon *et al* (2009), por sua vez, demonstra como o tratamento impactou a função hepática, reduzindo as enzimas hepáticas, o que, apesar de ainda não ser totalmente compreendido, pode ter efeitos bastante positivos.

Todavia não se podem ignorar os problemas. Estudos derivados da *Women's Health Initiative* (WHI) indicam que o risco excessivo de doença arterial coronariana (DAC) com a terapia combinada de estrogênio e progestina está principalmente restrito a mulheres pós-menopáusicas mais velhas ou que estão há mais de 10 anos pós-menopausa, o que é explicado pela Hipótese do tempo de exposição. Além disso, a THM está associada a um aumento do risco de Tromboembolismo endovenoso. Embora o risco absoluto seja pequeno, especialmente na terapia oral. Esse risco pode ser maior em mulheres com obesidade, idade avançada ou presença do fator V Leiden (MARTIN *et al*, 2023)

Ainda há nesse sentido a análise dos ensaios da *Women's Health Initiative* (WHI), que mostrou um pequeno aumento do risco de AVC com a THM, independentemente da idade ou do tempo desde a menopausa. No entanto, a terapia com estrogênio transdérmico não demonstrou esse risco adicional (MARTIN *et al*, 2023).

Vale destacar que, de acordo com Martin *et al* (2023), mulheres que iniciam a THM após 10 anos da menopausa podem ter um risco aumentado de doença arterial coronariana (DAC). Esse aumento pode estar relacionado à progressão avançada da aterosclerose, tornando a terapia menos eficaz e possivelmente prejudicial.

Por último, a combinação de estrogênio e progestina pode elevar discretamente o risco de câncer de mama. No entanto, esse risco é comparável ao de outros medicamentos usados na prevenção de DCV, como estatinas e aspirinas (HODIS & MACK, 2022).

Diante das evidências, conclui-se que a THM apresenta benefícios significativos para saúde cardiovascular, como a prevenção da aterosclerose e a melhora do perfil lipídico quando iniciada precocemente. Além disso, sua ação protetora se estende a outras condições associadas ao envelhecimento, como osteoporose e diabetes mellitus 2. Contudo os riscos como tromboembolismo e possível aumento da incidência de câncer de mama deve ser ponderados individualmente, considerando fatores como idade, janela de oportunidade para TH e comorbidades associadas. A escolha da via de administração, com destaque para terapia transdérmica, pode minimizar alguns efeitos adversos. Por conseguinte, a THM deve ser cuidadosamente indicada com base em uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios para cada paciente.

CONCLUSÃO

Após todas as análises apresentadas, conclui-se que a terapia de reposição hormonal apresenta pontos positivos na sintomatologia atrelada ao envelhecimento. Ao repor os principais hormônios perdidos nessa etapa, princi-

palmente uma associação entre estrógeno e progesterona durante a janela de oportunidade, nota-se que alterações ósseas, distúrbios cárdio-vasculares e alterações na cognição diminuem, garantindo melhor qualidade de vida para as pacientes.

Deste modo, ao introduzir terapias de reposição de hormônios, torna-se possível garantir maior qualidade de vida na população feminina, principalmente após o aumento da longevidade. Vale destacar ainda, que a THM deve ser cuidadosamente indicada com base em uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios para cada paciente. Para isso, é imprescindível mais estudos que viabilizem e corroborem positivamente para tais terapias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONIO, C. *et al*. Autores. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/-pdf/v4/4_n4_229_pt.pdf>. Accesso em: 8 mar. 2025.

CABLE, JK.; GRIDER, MH. Physiology, Progesterone. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/-NBK558960/>. Acessado em:05 Mar. 2025

CALLEJON, DR. *et al*. Estradiol Transdérmico e Perfil Lipídico: Efeitos em um Grupo Específico de Mulheres Brasileiras Pós-menopausadas. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, v.93, p. 617–622, 2009. DOI:10.1590/S0066-782X2009001200010.

CAMARGOS, AL.; NASCIMENTO, E. Terapia de Reposição Hormonal e Desempenho Cognitivo na Terceira Idade. Estudos de Psicologia (Campinas), v. 26, n. 4, p. 437–443, dez. 2009.

CAMBIOS EN LA PRODUCCIÓN HORMONAL POR EL ENVEJECIMIENTO: MedlinePlus enciclopedia médica. Disponível em: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/004000.htm>.

CASTELO-BRANCO, C. et al. Spanish Post-menopausal Women's Viewpoints on Hormone Therapy. Maturitas, v. 56, n. 4, p. 420–428, abr. 2007.

DELGADO, BJ.; LOPEZ-OJEDA, W. Estrogen. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/>.

GRODSTEIN, F. Estrogen and cognitive function. UpToDate. Editors:Robert L Barbieri, MDWilliam F Crowley, Jr, MD. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/estrogen-and-cognitive-function?search=terapia%20de%20-reposi%C3%A7%C3%A3 %20hormonal%20cognitivo&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_-type=default&display_rank=2#H2,Section. Acesso em: 03 Mar. 2025

HODIS, HN.; MACK, WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. The Cancer Journal. v. 28, p.208-223, 2022. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000591

KATHRYN AM, MD., ROSENSON, RS. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-and-cardiovascular-risk. Acessado em: 05 Mar. 2025

LIMA, HC.; AZEVEDO, GR.; SCHAYDER, AN.; BICUDO, JA.; Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 7, n. 10, p. 01-03, 2024. Implicações da terapia hormonal da menopausa: novos horizontes e perspectivas terapêuticas. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, p. 01-03, 2024. DOI:10.34119/bjhrv7n10-046

PRIOR, JC. *et al*. Spinal Bone Loss and Ovulatory Disturbances. New England Journal of Medicine, v. 323, p. 1221–1227, 2023.

SOUSA, JKS, et al. Avanços na Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa: Eficácia e Segurança. Brasilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, p. 2234-2244, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024

SZABÓ, R. *et al*. Hormone Replacement Therapy and Aging: A Potential Therapeutic Approach for Age-Related Oxidative Stress and Cardiac Remodeling. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2, p. 1–9, 2021.