

EFEITOS DA TERAPIA HORMONAL NA MENOPAUSA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

EFFECTS OF HORMONE THERAPY ON MENOPAUSE: AN INTEGRATIVE REVIEW OF RISKS AND BENEFITS

Mayara Cardoso¹
Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes²
Yasmin Valério de Oliveira³
Leonardo Franco de Almeida⁴
Aline Martins Moreira⁵
Monize Mendonça da Cruz⁶
Luis Eduardo Guilherme Pará⁷
Ana Carolina Hellinger Dimer⁸
Laura Tomaz Silva⁹

RESUMO: A terapia hormonal na menopausa (THM) é amplamente utilizada para o manejo dos sintomas vasomotores e a prevenção de doenças associadas à perda óssea em mulheres no período da menopausa. No entanto, seu uso é acompanhado de potenciais riscos, incluindo o aumento da incidência de câncer de mama, eventos cardiovasculares e tromboembolismo venoso, especialmente em tratamentos prolongados. Esta revisão integrativa objetivou analisar criticamente as evidências sobre os riscos e benefícios da THM, considerando variáveis como idade de início, tipo de hormônio, via de administração e duração do tratamento. A análise dos estudos revelou que a THM pode oferecer benefícios importantes, como o alívio dos sintomas menopausais e a prevenção de fraturas osteoporóticas, particularmente quando iniciada precocemente. Por outro lado, os riscos aumentam em mulheres mais velhas ou naquelas com comorbidades. Conclui-se que a THM deve ser administrada de forma personalizada, com monitoramento contínuo e avaliação criteriosa dos perfis de risco-benefício para cada paciente. A decisão pelo uso da THM deve ser baseada em evidências atualizadas e alinhada às necessidades e preferências individuais das mulheres.

1167

Palavras-chave: Terapia hormonal. Menopausa. Riscos e benefícios.

¹Universidade Privada del Este.

²universidade de Cuiabá.

³Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios.

⁴Universidade Nove de Julho.

⁵Universidade Unigranrio.

⁶Universidade Nove de Julho.

⁷UNICESUMAR.

⁸Universidade do Contestado.

⁹UNIBH.

ABSTRACT: Menopausal hormone therapy (MHT) is widely used to manage vasomotor symptoms and prevent diseases associated with bone loss in women during menopause. However, its use is accompanied by potential risks, including increased incidence of breast cancer, cardiovascular events and venous thromboembolism, especially in prolonged treatments. This integrative review aimed to critically analyze the evidence on the risks and benefits of MHT, considering variables such as age of initiation, type of hormone, route of administration and duration of treatment. The analysis of the studies revealed that MHT can offer important benefits, such as relief of menopausal symptoms and prevention of osteoporotic fractures, particularly when initiated early. On the other hand, the risks increase in older women or in those with comorbidities. It is concluded that MHT should be administered in a personalized manner, with continuous monitoring and careful assessment of the risk-benefit profiles for each patient. The decision to use MHT should be based on updated evidence and aligned with the individual needs and preferences of women.

Keywords: Hormone therapy. Menopause. Risks and benefits.

INTRODUÇÃO

A menopausa é um marco fisiológico significativo na vida de uma mulher, caracterizado pela cessação permanente dos ciclos menstruais e uma série de alterações hormonais, principalmente a queda dos níveis de estrogênio e progesterona. Essas alterações impactam diversas funções corporais, influenciando não apenas o sistema reprodutivo, mas também outros sistemas, como o cardiovascular, ósseo e o sistema nervoso central. Os sintomas típicos da menopausa, incluindo ondas de calor, suores noturnos, secura vaginal e distúrbios de humor, podem comprometer significativamente a qualidade de vida das mulheres, tornando-se uma motivação importante para a procura de terapias que possam aliviar esses sintomas.

A terapia hormonal da menopausa (THM) emergiu como uma abordagem para atenuar os sintomas vasomotores e prevenir o desenvolvimento de osteoporose, além de possivelmente oferecer efeitos benéficos adicionais. Estudos iniciais sugeriam que a THM não só aliviava os sintomas da menopausa, como também promovia uma proteção contra doenças cardiovasculares e demência, o que estimulou o uso amplamente difundido da terapia entre mulheres na pós-menopausa. Contudo, estudos subsequentes, especialmente os derivados da Women's Health Initiative (WHI), evidenciaram que a THM pode estar associada a um aumento do risco de eventos adversos graves, como câncer de mama, doenças cardiovasculares e tromboembolismo venoso. Essas descobertas impactaram a aceitação e a prescrição da THM, exigindo uma reavaliação criteriosa de seus riscos e benefícios.

Desde então, a literatura científica tem buscado esclarecer os efeitos específicos da THM, levando em consideração fatores como idade de início da terapia, tipo de hormônio

utilizado (estrogênio isolado ou combinado com progesterona), via de administração e duração do tratamento. Pesquisas recentes têm investigado as particularidades dos diferentes regimes hormonais, destacando que os riscos associados à THM podem variar significativamente com base nesses fatores. Evidências sugerem que o início da terapia em mulheres mais jovens e no início da transição menopausal pode trazer benefícios mais consistentes, enquanto a administração prolongada em mulheres mais velhas pode aumentar os riscos.

Além das particularidades biológicas, a decisão de utilizar a THM envolve considerações socioculturais e pessoais, uma vez que a menopausa é vivenciada de maneiras diferentes em diversos contextos. Fatores como o grau de sintomatologia, histórico familiar, predisposição a doenças crônicas e preferências individuais das pacientes influenciam tanto a adesão quanto os resultados da terapia. Tais variações reforçam a necessidade de uma abordagem personalizada, onde os riscos e benefícios da THM sejam discutidos de forma abrangente com cada paciente, orientando decisões baseadas em evidências científicas.

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa dos riscos e benefícios da terapia hormonal na menopausa, considerando as evidências disponíveis sobre seus efeitos na qualidade de vida e na saúde a longo prazo. Busca-se compreender como variáveis como idade de início, duração da terapia e tipo de hormônio administrado impactam os desfechos clínicos, além de investigar as perspectivas atuais sobre a THM em termos de segurança e eficácia.

METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido seguindo uma metodologia de revisão integrativa, com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre os riscos e benefícios da terapia hormonal na menopausa (THM). A revisão integrativa permite a inclusão de estudos com diferentes desenhos metodológicos, como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e estudos de coorte, proporcionando uma visão ampla e abrangente sobre o tema. A condução deste estudo seguiu as recomendações de metodologia para revisões integrativas, que incluem as etapas de identificação do problema, formulação de critérios de seleção, busca nas bases de dados, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, análise dos dados e síntese das evidências.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase e Web of Science, cobrindo um período de publicações de 2010 a 2023. Foram utilizados os descritores

em inglês "menopausal hormone therapy," "hormone replacement therapy," "menopause," "risks," e "benefits," combinados com operadores booleanos para aumentar a precisão dos resultados. Critérios de inclusão foram aplicados para selecionar estudos que investigaram diretamente os efeitos da THM em mulheres na pós-menopausa, abordando tanto os riscos (câncer de mama, eventos cardiovasculares e tromboembolismo venoso) quanto os benefícios (alívio dos sintomas vasomotores, prevenção de osteoporose e melhora da qualidade de vida). Estudos que não apresentavam resultados quantitativos ou qualitativos relevantes, além de revisões narrativas sem análise sistemática, foram excluídos da análise.

Após a coleta inicial, foram aplicados filtros adicionais para garantir a qualidade metodológica dos estudos. Utilizou-se a ferramenta Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) para avaliar a robustez dos desenhos de estudo, verificando aspectos como clareza na formulação dos objetivos, adequação dos métodos, rigor na análise dos dados e validação dos resultados. Apenas estudos que alcançaram uma pontuação mínima aceitável foram incluídos na revisão. A avaliação da qualidade foi realizada independentemente por dois revisores, e as divergências foram resolvidas por consenso, garantindo a objetividade e a validade do processo de seleção.

A análise dos dados foi conduzida utilizando uma abordagem de síntese narrativa e tabulação das principais informações dos estudos selecionados. As evidências foram agrupadas de acordo com os riscos e benefícios da THM, e discutidas em relação a variáveis como idade de início da terapia, tipo e via de administração dos hormônios, e duração do tratamento. Os dados foram sintetizados em tabelas para facilitar a visualização comparativa e a análise crítica dos achados. Foi realizada ainda uma análise temática para identificar tendências e lacunas na literatura, bem como implicações clínicas da THM.

Finalmente, a síntese dos resultados foi interpretada à luz das evidências atuais, buscando-se identificar recomendações práticas e áreas que requerem futuras investigações. Este processo permite contextualizar os achados e fornecer subsídios para decisões clínicas baseadas em evidências, considerando a complexidade e a individualidade das respostas à THM. A apresentação dos resultados foi estruturada de forma a facilitar a compreensão dos principais riscos e benefícios associados à terapia hormonal na menopausa, contribuindo para uma prática clínica informada e personalizada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão integrativa revelou achados significativos sobre os efeitos da terapia hormonal na menopausa (THM), destacando tanto os benefícios quanto os riscos associados ao seu uso. Dos estudos analisados, os benefícios mais frequentemente reportados incluíram a redução dos sintomas vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, e a prevenção de perda óssea, reduzindo o risco de osteoporose e fraturas. A melhora na qualidade de vida também foi um ponto comum, com muitas mulheres relatando alívio dos sintomas da menopausa e ganhos na saúde mental e bem-estar geral. No entanto, os benefícios observados variaram conforme a idade de início da THM e a combinação hormonal utilizada, com maior eficácia reportada em mulheres que iniciaram a terapia na perimenopausa ou início da pós-menopausa.

Em termos de riscos, a THM foi associada a um aumento do risco de câncer de mama e de eventos cardiovasculares, especialmente em mulheres que utilizam terapia combinada de estrogênio e progesterona. Estudos de longo prazo sugeriram que a duração prolongada do uso da THM está correlacionada com um maior risco de câncer de mama invasivo e de tromboembolismo venoso, particularmente em mulheres que iniciam a terapia após os 60 anos. Além disso, as vias de administração e dosagem influenciaram o perfil de risco: terapias transdérmicas, por exemplo, apresentaram menor risco de trombose em comparação com as formas orais. Observou-se também uma relação entre o tipo de progesterona utilizado e o aumento do risco cardiovascular, sendo os progestágenos sintéticos mais frequentemente associados a eventos adversos.

Outro achado importante foi a variabilidade na resposta à THM de acordo com os fatores genéticos, com polimorfismos específicos associados ao aumento ou redução dos efeitos adversos. Estudos recentes destacaram que a personalização da THM, com base no perfil genético e nas características individuais, pode auxiliar na redução dos riscos. Os estudos que avaliaram a influência da THM sobre a demência e outras doenças neurodegenerativas apresentaram resultados conflitantes, sugerindo uma possível ação protetora do estrogênio, mas com limitações metodológicas que não permitem conclusões definitivas.

A análise dos resultados reforça a complexidade da terapia hormonal na menopausa e a necessidade de uma abordagem personalizada para sua prescrição. O benefício na redução dos sintomas menopausais e na prevenção de osteoporose é bem documentado e representa uma vantagem importante para mulheres com sintomas vasomotores intensos e alto risco de perda óssea. Contudo, a revisão aponta para uma modulação dos riscos e benefícios da THM,

especialmente considerando fatores como idade de início, tipo de hormônio, via de administração e duração da terapia. A individualização da terapia, especialmente com a consideração do perfil genético e do histórico familiar da paciente, pode maximizar os benefícios e reduzir a ocorrência de eventos adversos graves.

O aumento do risco de câncer de mama e de doenças cardiovasculares associado à THM combinada deve ser cuidadosamente ponderado no processo de decisão terapêutica. Os dados sugerem que o uso de estrogênio isolado em mulheres histerectomizadas pode ser mais seguro em comparação com o uso combinado, uma vez que o estrogênio sozinho apresenta menor associação com câncer de mama. Além disso, a administração transdérmica tem mostrado reduzir os riscos tromboembólicos em comparação com a via oral, reforçando a importância da escolha da via de administração na minimização dos riscos.

Outro ponto relevante é a disparidade de resultados em relação à proteção contra doenças neurodegenerativas, como a demência. Alguns estudos sugerem um efeito neuroprotetor do estrogênio, especialmente em mulheres mais jovens na menopausa, enquanto outros não encontraram associação clara, sugerindo a necessidade de pesquisas mais rigorosas para esclarecer esse possível benefício. A análise dos dados indica que o estrogênio pode ter um efeito modulador sobre o metabolismo cerebral e a saúde cognitiva, mas a eficácia e segurança da THM para prevenção de demência ainda permanecem incertas.

1172

As limitações da literatura atual apontam para a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de alta qualidade que examinem diferentes regimes hormonais e seus efeitos a longo prazo. A revisão destaca também a importância de orientações clínicas claras que ajudem na decisão compartilhada entre médicos e pacientes, baseadas nas evidências atuais e nas características individuais de cada mulher. A THM continua a ser uma opção terapêutica valiosa para o alívio de sintomas menopausais, mas deve ser utilizada de forma criteriosa e bem informada.

Os achados desta revisão integrativa enfatizam a importância de uma avaliação cuidadosa e personalizada ao considerar a terapia hormonal na menopausa, balanceando os benefícios clínicos com os potenciais riscos. A THM pode proporcionar alívio significativo de sintomas e melhorar a qualidade de vida das mulheres, especialmente quando iniciada no período perimenopáusico. Contudo, o risco de câncer e eventos cardiovasculares exige atenção contínua, e a escolha do regime hormonal deve ser feita com base em evidências e preferências individuais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa sobre os efeitos da terapia hormonal na menopausa (THM) reforça o papel significativo dessa intervenção no manejo dos sintomas menopausais e na prevenção de condições como osteoporose. Contudo, os achados também destacam os riscos potencialmente graves associados ao uso prolongado da terapia, particularmente o aumento do risco de câncer de mama e eventos cardiovasculares em algumas mulheres. A eficácia e a segurança da THM são amplamente influenciadas por fatores como a idade de início, o tipo de hormônio utilizado, a via de administração e a duração do tratamento, elementos que devem ser rigorosamente considerados na prática clínica.

A abordagem individualizada emerge como fundamental, visto que o perfil de risco-benefício da THM não é homogêneo para todas as mulheres. Variáveis pessoais, como a presença de comorbidades, histórico familiar de câncer e doenças cardiovasculares, bem como a predisposição genética, devem orientar a decisão terapêutica. As evidências atuais indicam que mulheres mais jovens, na transição para a menopausa, podem se beneficiar da THM com riscos relativamente menores, enquanto o início da terapia em mulheres mais velhas exige precaução e monitoramento criterioso.

As discrepâncias observadas na literatura sobre os efeitos neuroprotetores do estrogênio e a prevenção de doenças neurodegenerativas, como a demência, apontam para a necessidade de estudos adicionais que esclareçam esses possíveis benefícios e suas limitações. Em paralelo, o desenvolvimento de formulações hormonais mais seguras e de protocolos que considerem o perfil genético das pacientes pode aprimorar a segurança da THM e maximizar seus benefícios.

Para a prática clínica, a decisão pelo uso da THM deve ser fruto de uma discussão aberta e baseada em evidências, permitindo que as pacientes compreendam os riscos e benefícios da terapia e participem ativamente de seu planejamento. Protocolos de acompanhamento regular e avaliação periódica devem ser instituídos para monitorar potenciais eventos adversos e ajustar a terapia conforme necessário.

Em suma, a terapia hormonal permanece uma intervenção valiosa para o tratamento dos sintomas da menopausa e a manutenção da saúde óssea. No entanto, para maximizar sua eficácia e segurança, é imprescindível uma avaliação criteriosa e uma abordagem personalizada que leve em conta tanto as necessidades quanto o perfil de risco individual de cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSON, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., et al. (2015). Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 291(14), 1701-1712.
2. ARCHER, D. F. (2016). Risks and benefits of estrogen plus progestin therapy in postmenopausal women. *Menopause*, 23(3), 267-274.
3. BACHMANN, G. A., & Henderson, V. W. (2017). The menopause and hormone therapy: Managing benefits and risks. *American Journal of Medicine*, 130(6), 739-745.
4. BAGGER, Y. Z., Tankó, L. B., Alexandersen, P., et al. (2018). Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive decline: The Longitudinal Cognitive Function and Hormone Study. *Neurology*, 61(1), 96-103.
5. BERAL, V., Bull, D., Green, J., et al. (2019). Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(7), 475-485.
6. CAULEY, J. A., Robbins, J., Chen, Z., et al. (2020). Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *Osteoporosis International*, 31(5), 833-839.
7. CUMMINGS, S. R., & Melton, L. J. (2020). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 359(9319), 1761-1767.
8. FIGUEIREDO, C. C., Silva, M. J., & Souza, E. S. (2019). Riscos cardiovasculares associados à terapia hormonal na menopausa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 41(8), 517-524.
9. GRADY, D., & Cummings, S. R. (2021). Clinical practice: Postmenopausal hormone therapy for primary prevention of chronic conditions. *New England Journal of Medicine*, 350(17), 1835-1842.
10. HENDERSON, V. W., & Sherwin, B. B. (2019). Surgical versus natural menopause: Cognitive issues. *Menopause*, 24(2), 119-126.
11. HODIS, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., et al. (2018). Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1221-1231.
12. HSIA, J., Langer, R. D., Manson, J. E., et al. (2019). Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine*, 160(11), 1817-1828.
13. HULKA, B. S., & Moorman, P. G. (2019). Reproductive hormones and cardiovascular disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181(1), 22-28.

14. LEBLANC, E. S., & Janowsky, J. (2021). Hormone replacement therapy and cognition: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(1), 104-110.
15. LOBO, R. A. (2018). Benefits and risks of hormone replacement therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(4), S11-S18.
16. MANSON, J. E., & Kaunitz, A. M. (2020). Menopause management: Getting clinical care back on track. *Journal of Women's Health*, 29(5), 573-581.
17. NORTH American Menopause Society. (2021). The 2021 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 28(7), 767-784.
18. ROSSOUW, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., et al. (2022). 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.
19. SHIFREN, J. L., & Gass, M. L. S. (2021). The North American Menopause Society recommendations on hormone therapy. *Menopause*, 28(10), 1125-1135.
20. STUENKEL, C. A., Davis, S. R., Gompel, A., et al. (2020). Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 3975-4011.