Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i10.30830

SEGURANÇA CARDIOVASCULAR DA TERAPIA HORMONAL DA MENOPAUSA: INFLUÊNCIA DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO, FORMULAÇÃO E JANELA DE OPORTUNIDADE

CARDIOVASCULAR SAFETY OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY: INFLUENCE OF ADMINISTRATION ROUTE, FORMULATION AND WINDOW OF OPPORTUNITY

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LA TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA: INFLUENCIA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN, LA FORMULACIÓN Y LA VENTANA DE OPORTUNIDAD

Marianna Barbosa Sales[1]
Maria Eduarda Pontes de Freitas[2]
Letícia Ferreira de Oliveira[3]
Maria Eduarda Leonardo Barbosa[4]
Ênio Nazareth de Oliveira[5]
Ana Luiza dos Santos[6]

RESUMO: A terapia hormonal da menopausa (THM) é o tratamento mais eficaz para sintomas vasomotores, mas seus efeitos cardiovasculares dependem do perfil clínico, do momento de início, da formulação e da via de administração. Esta revisão analisou a segurança cardiovascular da THM em mulheres na peri e pós-menopausa. Foi realizada revisão integrativa, com relato estruturado conforme o PRISMA 2020, nas bases PubMed/MEDLINE e SciELO, considerando publicações de 18 de agosto de 2021 a 18 de agosto de 2026. A busca identificou 569 registros; após remoção de uma duplicata, triagem e leitura integral, 27 publicações compuseram a síntese. Os estudos mostraram resultados heterogêneos: regimes orais combinados e tibolona apresentaram sinais mais consistentes de tromboembolismo venoso, doença isquêmica e acidente vascular cerebral em coortes; a terapia transdérmica não demonstrou proteção cardiovascular universal. Ensaios e análises do Women's Health Initiative sugeriram neutralidade cardiovascular em mulheres sintomáticas de 50–59 anos, enquanto o risco aumentou em idades mais avançadas. Conclui-se que a THM não deve ser prescrita para prevenção primária cardiovascular; quando indicada para sintomas, exige estratificação individual de risco, decisão compartilhada e escolha criteriosa de dose, via e progestógeno.

Palavras-chave: Menopausa. Terapia hormonal. Doenças cardiovasculares.

[1] Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.
[2] Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.
[3] Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.
[4] Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.
[5] Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.
[6] Docente da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: Menopausal hormone therapy (MHT) is the most effective treatment for vasomotor symptoms, but its cardiovascular effects depend on clinical profile, timing of initiation, formulation, and route of administration. This review analyzed the cardiovascular safety of MHT in peri- and postmenopausal women. An integrative review was conducted and reported in a structured manner according to PRISMA 2020, using PubMed/MEDLINE and SciELO and covering publications from August 18, 2021, to August 18, 2026. The search identified 569 records; after removal of one duplicate, screening, and full-text assessment, 27 publications were included. Findings were heterogeneous: oral combined regimens and tibolone showed more consistent signals for venous thromboembolism, ischemic disease, and stroke in cohort studies, whereas transdermal therapy did not demonstrate universal cardiovascular protection. Trials and analyses from the Women's Health Initiative suggested cardiovascular neutrality in symptomatic women aged 50–59 years, while risk increased at older ages. MHT should therefore not be prescribed for primary cardiovascular prevention; when indicated for symptoms, it requires individualized risk stratification, shared decision-making, and careful selection of dose, route, and progestogen.

Keywords: Menopause. Hormone therapy. Cardiovascular diseases.

RESUMEN: La terapia hormonal de la menopausia (THM) es el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores, pero sus efectos cardiovasculares dependen del perfil clínico, del momento de inicio, de la formulación y de la vía de administración. Esta revisión analizó la seguridad cardiovascular de la THM en mujeres peri y posmenopáusicas. Se realizó una revisión integrativa, informada de forma estructurada según PRISMA 2020, en PubMed/MEDLINE y SciELO, considerando publicaciones del 18 de agosto de 2021 al 18 de agosto de 2026. La búsqueda identificó 569 registros; después de eliminar un duplicado, realizar la selección y evaluar los textos completos, se incluyeron 27 publicaciones. Los resultados fueron heterogéneos: los esquemas orales combinados y la tibolona mostraron señales más consistentes de tromboembolismo venoso, enfermedad isquémica y accidente cerebrovascular en cohortes, mientras que la terapia transdérmica no demostró una protección cardiovascular universal. Ensayos y análisis de la Women's Health Initiative sugirieron neutralidad cardiovascular en mujeres sintomáticas de 50–59 años, con aumento del riesgo a edades más avanzadas. La THM no debe prescribirse para prevención cardiovascular primaria; cuando está indicada para síntomas, requiere estratificación individual del riesgo, decisión compartida y selección cuidadosa de dosis, vía y progestágeno.

Palabras clave: Menopausia. Terapia hormonal. Enfermedades cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

A transição menopausal é acompanhada por alterações endócrinas, vasculares e metabólicas que se somam ao envelhecimento e podem modificar o risco cardiovascular. Após a menopausa, observou-se maior rigidez arterial, alterações no perfil lipídico, redistribuição da gordura corporal, piora da sensibilidade à insulina e aumento da prevalência de hipertensão. Esses fenômenos não significam que a menopausa seja uma causa isolada de doença

cardiovascular, mas justificam a avaliação de fatores de risco ao longo do curso de vida. A saúde cardiovascular no climatério deve, portanto, ser compreendida em conjunto com idade, tempo desde a menopausa, comorbidades, história reprodutiva, tabagismo, pressão arterial e risco aterosclerótico global (OLIVEIRA GMM, et al., 2024).

A terapia hormonal da menopausa (THM) permanece a intervenção mais eficaz para sintomas vasomotores e síndrome geniturinária, além de contribuir para a prevenção de perda óssea em mulheres selecionadas. Entretanto, a THM não foi desenvolvida como estratégia universal de prevenção primária cardiovascular. A controvérsia aumentou após os primeiros resultados dos ensaios da Women 's Health Initiative, que foram amplamente generalizados para mulheres mais jovens e sintomáticas, embora as participantes apresentassem idade média mais elevada e maior distância da menopausa. A interpretação atual exige distinguir efeitos sobre sintomas, marcadores intermediários e eventos cardiovasculares clínicos (THE 2022 HORMONE THERAPY POSITION STATEMENT ADVISORY PANEL, 2022; KIM Y, et al., 2025).

A hipótese do tempo ou "janela de oportunidade" propõe que o balanço entre benefícios e riscos pode ser mais favorável quando a THM é iniciada antes dos 60 anos ou dentro de dez anos do início da menopausa, especialmente em mulheres sem doença cardiovascular estabelecida. Essa hipótese não equivale a demonstrar prevenção de eventos em todas as usuárias: ensaios de prevenção primária não sustentam a indicação da THM para reduzir infarto, acidente vascular cerebral ou mortalidade cardiovascular em mulheres assintomáticas. Em idades mais avançadas ou quando existe doença aterosclerótica, tromboembolismo prévio ou múltiplos fatores de risco, a incerteza e o risco absoluto tendem a aumentar (HODIS HN e MACK WJ, 2022; CONTRERAS GARZA NY, et al., 2025).

Além do momento de início, a via de administração e a formulação podem alterar o perfil de risco. O estrogênio oral sofre primeira passagem hepática e pode modificar proteínas de coagulação, enquanto a via transdérmica tende a produzir menor impacto hepático; contudo, os estudos comparativos são predominantemente observacionais e sujeitos a confusão por indicação, dose, adesão e perfil de saúde. A escolha entre estradiol, estrogênios conjugados, tibolona e diferentes progestágenos também pode influenciar os desfechos. Por isso, não é metodologicamente adequado transformar a via transdérmica em sinônimo de segurança

cardiovascular, nem interpretar uma associação observada como efeito causal (D'COSTA Z, et al., 2025; HICKS A, et al., 2025).

A literatura recente apresenta resultados aparentemente contraditórios: algumas coortes sugerem redução de eventos em usuárias mais jovens ou em grupos com diabetes, doença renal crônica ou fatores de risco específicos, enquanto outras identificam aumento de acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso ou doença isquêmica com determinadas combinações. Essas diferenças podem decorrer da idade, do tempo desde a menopausa, do risco basal, da indicação clínica, da formulação, da via e do desenho do estudo. Assim, esta revisão teve como objetivo analisar a segurança cardiovascular da THM em mulheres na peri e pós-menopausa, com ênfase na via de administração, na formulação, no momento de início e na presença de comorbidades, sintetizando os resultados mais consistentes para a tomada de decisão clínica individualizada.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com relato estruturado conforme as recomendações do PRISMA 2020 para transparência na identificação, seleção e apresentação dos estudos (PAGE MJ, et al., 2021). A pergunta norteadora foi: em mulheres na peri ou pós-menopausa, como a via de administração, a formulação e o momento de início da THM se relacionam com eventos cardiovasculares, pressão arterial e tromboembolismo? Não foi realizada meta-análise devido à heterogeneidade dos desenhos, das populações, das exposições hormonais e dos desfechos.

A busca foi executada em 18 de agosto de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE e SciELO. O período elegível foi de 18 de agosto de 2021 a 18 de agosto de 2026. No PubMed, foram utilizados os termos MeSH e palavras livres relacionados a menopausa, terapia hormonal e doença cardiovascular, com filtros de idioma para inglês, português e espanhol. A estratégia completa foi:

PubMed/MEDLINE: ((menopause[MeSH Terms] OR menopaus*[Title/Abstract] OR perimenopaus*[Title/Abstract] OR postmenopaus*[Title/Abstract]) AND ("Hormone Replacement Therapy"[MeSH Terms] OR "Menopausal Hormone Therapy"[Title/Abstract] OR "hormone therapy"[Title/Abstract] OR "estrogen therapy"[Title/Abstract]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] OR cardiovascular[Title/Abstract] OR

stroke[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[Title/Abstract] OR thromboembol*[Title/Abstract] OR venous[Title/Abstract] OR coronary[Title/Abstract] OR mortality[Title/Abstract])) AND (2021/08/18:2026/08/18[dp]) AND (english[lang] OR portuguese[lang] OR spanish[lang])

SciELO: "terapia hormonal" menopausa cardiovascular, idioma português; o recorte de 18/08/2021 a 18/08/2026 foi aplicado na triagem, pois a interface não forneceu contagem reproduzível com filtro temporal.

Foram incluídos estudos em seres humanos com mulheres na peri ou pós-menopausa; exposição à THM sistêmica com estrogênio isolado, estrogênio associado a progestógeno, tibolona ou regimes equivalentes; e pelo menos um desfecho cardiovascular, como doença cardiovascular composta, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca, hipertensão, pressão arterial ou rigidez arterial. Foram aceitos estudos originais, revisões sistemáticas ou meta-análises e diretrizes/posicionamentos que apresentassem discussão diretamente relacionada à segurança cardiovascular. Foram excluídos estudos em animais ou in vitro, populações não relacionadas à menopausa, terapia exclusivamente vaginal sem desfecho cardiovascular sistêmico, trabalhos centrados apenas em câncer ou cognição, protocolos, cartas, editoriais, duplicatas e publicações fora do intervalo temporal.

A seleção ocorreu em duas etapas: leitura de títulos e resumos, seguida de leitura integral dos registros potencialmente elegíveis. Registros duplicados foram identificados pelo DOI, PMID ou combinação de título e primeiro autor. Para cada publicação incluída, foram extraídos autor, ano, país, desenho, tamanho amostral, idade ou tempo desde a menopausa, tipo e via da THM, desfecho cardiovascular e resultado principal. A síntese foi narrativa e organizada em quatro eixos: via de administração, formulação, janela de oportunidade e comorbidades. A qualidade das conclusões foi interpretada considerando o desenho do estudo, o controle de confundidores, a possibilidade de viés de indicação e a diferença entre associação observacional e efeito experimental.

A busca principal não incorporou a contagem da LILACS/BVS ao fluxograma porque, na data da execução, a interface do portal não disponibilizou exportação ou contagem estável que pudesse ser auditada e reproduzida. A opção por PubMed/MEDLINE e SciELO preservou o requisito de duas bases, incluindo obrigatoriamente o PubMed, e evitou atribuir ao estudo um

número não verificável. A LILACS/BVS foi utilizada apenas como conferência qualitativa do registro brasileiro do ELSA-Brasil, sem alterar as contagens do PRISMA. As diretrizes coreana e brasileira foram mantidas como fontes clínicas contextuais, e o artigo PRISMA 2020 como fonte metodológica; nenhum deles foi contado como estudo incluído na síntese.

RESULTADOS

A busca recuperou 555 registros no PubMed/MEDLINE e 14 no SciELO, totalizando 569 referências brutas. Uma duplicata, correspondente ao artigo do ELSA-Brasil indexado nas duas fontes, foi removida. Assim, 568 registros foram triados por título e resumo; 519 foram excluídos nessa etapa, sendo 506 do PubMed/MEDLINE e 13 do SciELO por estarem fora do intervalo temporal. Quarenta e nove textos completos foram avaliados, dos quais 22 foram excluídos: nove por apresentarem desfecho cardiovascular apenas indireto ou ausente, sete por população ou exposição não elegível e seis por tipo de publicação não elegível. Ao final, 27 publicações recuperadas na busca principal foram incluídas: 20 estudos originais, cinco revisões sistemáticas ou meta-análises, uma revisão focada em tempo e timing e um posicionamento clínico. As duas diretrizes clínicas usadas para contextualização e o artigo PRISMA 2020 não foram contabilizados nesse número. O fluxo de seleção é apresentado na Figura 1.

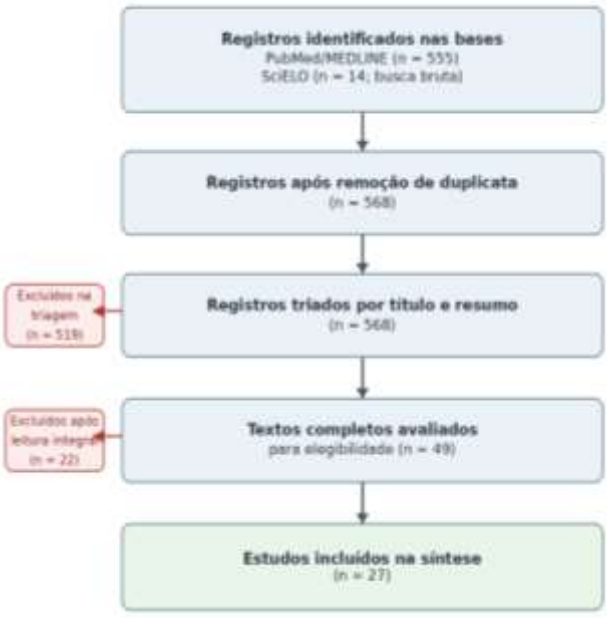


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.

Fonte: *elaboração própria, conforme PRISMA 2020.*

Os estudos originais incluíram coortes nacionais da Coreia do Sul, Suécia, França, Canadá, Taiwan, Estados Unidos e Brasil, além de um ensaio randomizado de curta duração e uma continuação de ensaio clínico. A diversidade dos dados é importante: coortes com prescrição registrada permitem comparar regimes e vias em populações grandes, mas são vulneráveis ao viés de usuária saudável e à confusão por indicação; ensaios randomizados controlam melhor a causalidade, porém frequentemente foram desenhados para outros desfechos e apresentam menor representatividade clínica. A Tabela 1 resume os estudos mais diretamente relacionados à pergunta desta revisão.

Estudo (ano)	Desenho e população	Exposição comparada	Resultado cardiovascular principal
Yoon et al. (2021)	Ensaio randomizado; 52 mulheres coreanas com hipertensão grau 1.	Gel transdérmico de estradiol, com ou sem progesterona micronizada, versus placebo por 12 semanas.	Não houve diferença entre grupos na pressão ambulatorial; estradiol associado à progesterona reduziu rigidez arterial dentro do grupo.
Madika et al. (2021)	Coorte prospectiva E3N; 49.905 mulheres menopausadas sem hipertensão na inclusão.	MHT oral ou transdérmica, por formulação e progestógeno, versus não uso.	MHT associou-se a aumento modesto de hipertensão incidente (HR 1,07); o sinal foi maior com estrogênio oral (HR 1,09) que com transdérmico (HR 1,03).
Ferreira-Campos et al. (2022)	Análise transversal do ELSA-Brasil; 2.138 mulheres com menopausa natural.	Nunca usou, uso passado ou uso atual de THM; 80,3% das usuárias atuais usavam via oral.	Uso atual associado a menor chance de hipertensão (OR 0,59; IC95% 0,41–0,85).
Kalenga et al. (2022)	Estudo comunitário; 328 mulheres pós-menopausadas, 55 usuárias de estrogênio isolado.	Estrogênio oral versus não oral (transdérmico ou vaginal) e não uso.	Uso oral associou-se a maior pressão sistólica e diastólica; a diferença na velocidade de onda de pulso perdeu significância após ajuste.
Sundell et al. (2022)	Estudo populacional caso-controle; 1.771.253 mulheres de 40–69 anos; 13.974 casos de embolia pulmonar.	MHT atual, por via, progestógeno e duração, versus não uso.	MHT atual associou-se a maior risco de embolia pulmonar (OR 1,15); o sinal ocorreu com uso oral, não com via transdérmica.
Kim et al. (2021)	Coorte do seguro nacional coreano; 58.060 mulheres pós-menopáusicas.	Usuárias e não usuárias, por regime e duração.	Não houve associação significativa com doença cardiovascular (HR 1,085; IC95% 0,899–1,310) ou diabetes tipo 2.

Estudo (ano)	Desenho e população	Exposição comparada	Resultado cardiovascular principal
Kim et al. (2022)	Coorte prospectiva do Nurses' Health Study; 432 eventos de TEV.	Terapia hormonal oral e escore genético de risco trombótico.	Usuárias atuais tiveram maior risco de TEV (HR 1,9); o risco foi maior com estrogênio-progestógeno, sem interação multiplicativa significativa com o escore genético.
Chang et al. (2022)	Coorte retrospectiva de Taiwan; 14.586 pares pareados.	Estrogênio equino conjugado versus estradiol oral.	Estrogênio equino conjugado associou-se a maior risco de acidente vascular cerebral hemorrágico (HR 1,50; IC95% 1,04–2,17).
Jiang et al. (2023)	Análise secundária dos ensaios WHI; 9.332 mulheres hipertensas.	Estrogênio equino conjugado isolado ou associado a acetato de medroxiprogesterona versus placebo.	Pequeno aumento da pressão sistólica: +0,8 mmHg com estrogênio isolado e +1,6 mmHg com combinação no seguimento cumulativo.
Kantarci et al. (2024)	Continuação do KEEPS; 299 mulheres avaliadas 14 anos após a randomização.	Estrogênio equino oral ou estradiol transdérmico, ambos com progesterona, versus placebo.	Não houve diferenças de longo prazo em pressão, lipídios, glicemia ou resistência à insulina entre os grupos.
Baek et al. (2024)	Estudo caso-controle aninhado; 356.160 mulheres coreanas.	Estradiol, estrogênio-progestógeno e tibolona segundo idade e duração.	Alguns regimes iniciados em idade mais jovem associaram-se a menor risco de infarto ou AVC; o resultado não permite inferir proteção universal.
Johansson et al. (2024)	Emulação de ensaio-alvo em registros suecos; 919.614 mulheres.	Regimes orais e transdérmicos, tibolona e não início de THM.	Maior TEV com regimes orais combinados; tibolona elevou doença cardiovascular composta (HR 1,52; IC95% 1,11–2,08).
Yuk et al. (2024)	Coorte nacional coreana; 1.120.705 mulheres sem doença cardiovascular prévia.	Tibolona, estrogênio oral, estrogênio transdérmico e não uso.	Após ajuste, tibolona, estrogênio oral e transdérmico associaram-se a maior doença cardiovascular, impulsionada principalmente por AVC.

Estudo (ano)	Desenho e população	Exposição comparada	Resultado cardiovascular principal
Choo et al. (2025)	Coorte nacional coreana; 19.055 mulheres sem doença cardiovascular.	Nunca usou, uso passado ou uso atual de THM.	Uso atual associou-se a maior risco de AVC isquêmico (HR 2,98), especialmente estrogênio isolado e tibolona; o risco retornou ao basal após suspensão.
Rossouw et al. (2025)	Análise secundária de dois ensaios WHI; 27.347 mulheres.	Estrogênio equino conjugado isolado ou com medroxiprogesterona versus placebo, estratificado por sintomas e idade.	Efeito aterosclerótico aparentemente neutro entre mulheres sintomáticas de 50–59 anos; maior risco em mulheres com 70 anos ou mais.

Tabela 1. Síntese dos estudos originais centrais sobre THM e desfechos cardiovasculares.

Fonte: elaboração própria com base nos estudos incluídos.

A síntese evidencia que o efeito cardiovascular da THM não é uniforme. No eixo da pressão arterial, o ensaio de Yoon et al. (2021) não identificou diferença entre grupos na pressão ambulatorial, enquanto a análise do WHI encontrou aumento sistólico pequeno, porém estatisticamente significativo, em mulheres hipertensas tratadas com estrogênio equino conjugado isolado ou combinado (JIANG X, et al., 2023). A coorte E3N encontrou aumento modesto de hipertensão incidente, com sinal numericamente maior para estrogênio oral, o estudo comunitário canadense observou pressão mais alta entre usuárias de estrogênio oral e o ELSA-Brasil observou menor chance de hipertensão entre usuárias atuais (MADIKA AL, et al., 2021; KALENGA CZ, et al., 2022; FERREIRA-CAMPOS L, et al., 2022).

Os resultados relativos ao tromboembolismo e ao acidente vascular cerebral foram mais sensíveis à formulação. A coorte sueca encontrou maior risco de tromboembolismo com regimes orais combinados e com estrogênio oral isolado, além de sinal de maior doença isquêmica com tibolona ou estrogênio-progestógeno oral (JOHANSSON T, et al., 2024). O estudo populacional de embolia pulmonar encontrou associação com MHT oral, mas não com a via transdérmica (SUNDELL M, et al., 2022). Em mulheres coreanas, tibolona e estrogênio oral ou transdérmico foram associados a doença cardiovascular, sobretudo por AVC, e uma coorte posterior identificou aumento de AVC isquêmico em usuárias atuais, especialmente com estrogênio isolado e tibolona (YUK JS, et al., 2024; CHOO SP, et al., 2025). A coorte de Baek

et al. (2024) observou associações de menor risco de infarto e AVC em alguns regimes iniciados em idade mais jovem.

A comparação entre moléculas também merece cautela. O estrogênio equino conjugado esteve associado a maior risco de AVC hemorrágico do que o estradiol oral em uma coorte de Taiwan (CHANG WC, et al., 2022). Em outro conjunto de dados coreano, a combinação estrogênio-progestógeno não se associou a aumento de doença cardiovascular, enquanto tibolona apresentou sinal desfavorável e o tipo de progestógeno pareceu modificar a estimativa (YUK JS, et al., 2025). Em mulheres com maior predisposição trombótica, a terapia oral elevou o risco de TEV, mas não foi observada interação multiplicativa estatisticamente significativa com o escore genético, indicando que a avaliação clínica não deve ser reduzida a um único marcador (KIM J, et al., 2022).

DISCUSSÃO

O principal resultado desta revisão é a ausência de um efeito cardiovascular único para a THM. A associação depende simultaneamente de idade, tempo desde a menopausa, risco cardiovascular basal, doença preexistente, dose, molécula, progestógeno, via e duração. A heterogeneidade não é um detalhe estatístico: ela altera o risco absoluto e a interpretação clínica. A THM pode ser razoável para sintomas em uma mulher saudável e jovem, mas inadequada como prevenção cardiovascular ou como estratégia de redução de risco em uma mulher mais velha com doença aterosclerótica.

A janela de oportunidade é sustentada por um padrão, não por uma regra absoluta. A análise contemporânea dos ensaios WHI mostrou neutralidade do risco aterosclerótico entre mulheres sintomáticas de 50–59 anos, ao passo que as estimativas foram desfavoráveis para mulheres com 70 anos ou mais (ROSSOUW JE, et al., 2025). Hodis HN e Mack WJ (2022) interpretam o tempo de início como modificador potencial da resposta vascular, mas não eliminam a necessidade de avaliar risco individual. A revisão de mulheres que iniciaram THM após 60 anos ou dez anos de menopausa também concluiu que os dados são limitados e não sustentam o início tardio para prevenção cardiovascular (CONTRERAS GARZA NY, et al., 2025).

A via transdérmica aparece frequentemente como opção a considerar em mulheres com risco aumentado de tromboembolismo, por evitar a primeira passagem hepática. Todavia, essa

conclusão deve ser expressa como preferência clínica potencial em cenários selecionados, e não como prova de proteção cardiovascular. A coorte sueca identificou diferenças entre regimes, o estudo de embolia pulmonar não encontrou aumento com a via transdérmica e a coorte coreana encontrou sinal de doença cardiovascular também com estrogênio transdérmico; em todos, o risco observado pode refletir quem recebeu cada formulação (SUNDELL M, et al., 2022; JOHANSSON T, et al., 2024; YUK JS, et al., 2024). A revisão sobre mulheres com maior risco de TEV recomenda interpretar o risco conforme via, dose, trombofilia, obesidade, imobilidade e antecedente pessoal, mantendo a decisão compartilhada (HICKS A, et al., 2025).

A formulação e o progestógeno também impedem uma análise binária de "THM segura" versus "THM perigosa". O uso de estrogênio equino conjugado apresentou risco maior de AVC hemorrágico que o estradiol em uma coorte, enquanto o tibolona mostrou associação desfavorável em diferentes bases. Por outro lado, alguns regimes com estradiol ou combinações específicas não mostraram aumento de eventos, e a continuação do KEEPS não demonstrou benefício ou dano cardiometabólico tardio após quatro anos de tratamento iniciado no início da menopausa (CHANG WC, et al., 2022; KANTARCI K, et al., 2024; YUK JS, et al., 2025). A interpretação deve evitar extrapolar uma molécula, uma dose ou um estudo para todas as formas de THM.

A hipertensão ilustra a importância de combinar desfechos intermediários e eventos clínicos. Um aumento médio de 1–2 mmHg na pressão sistólica pode ter relevância populacional, mesmo que não aumente o número de anti-hipertensivos usados; por outro lado, uma associação transversal com menor hipertensão pode refletir seleção de mulheres mais saudáveis para receber THM (MADIKA AL, et al., 2021; KALENGA CZ, et al., 2022; FERREIRA-CAMPOS L, et al., 2022; JIANG X, et al., 2023). O ensaio de Yoon et al. (2021) sugere que o estradiol transdérmico, com ou sem progesterona micronizada, não piorou a pressão ambulatorial em curto prazo. Dessa forma, pressão arterial controlada não constitui contraindicação automática, mas deve ser acompanhada antes e durante o tratamento.

Em populações com comorbidades, os dados sugerem hipóteses de benefício, mas não justificam prescrição preventiva. Entre mulheres com diabetes ou pré-diabetes, a THM esteve associada a menor risco de AVC isquêmico em dados coreanos, e em uma análise conjunta de coortes o benefício foi observado entre mulheres brancas, não entre mulheres negras (SONG DK, et al., 2025; YOSHIDA Y, et al., 2022). Em mulheres com doença renal crônica, a THM

associou-se a menores riscos de eventos cardiovasculares maiores, falência renal e mortalidade, mas os grupos diferiam substancialmente antes do ajuste (CHO S, et al., 2025). Esses resultados devem gerar investigação e estratificação, não a recomendação de THM para prevenção de eventos.

As sínteses secundárias convergem em três pontos: os benefícios sintomáticos são mais consistentes que os cardiovasculares; o risco depende do contexto clínico; e os dados são insuficientes para recomendar THM como prevenção primária. A meta-análise sobre insuficiência cardíaca encontrou associação que precisa ser interpretada à luz dos desenhos incluídos, e a revisão cardiovascular reforça a necessidade de estimar o risco aterosclerótico antes da prescrição (ARAYICI ME, et al., 2024; GU Y, et al., 2024; D'COSTA Z, et al., 2025). Diretrizes internacionais e brasileiras recomendam decisão individualizada, menor dose eficaz, reavaliação periódica e não utilização da THM para prevenção cardiovascular em mulheres assintomáticas (THE 2022 HORMONE THERAPY POSITION STATEMENT ADVISORY PANEL, 2022; KIM Y, et al., 2025; OLIVEIRA GMM, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão respondeu ao objetivo proposto ao evidenciar que a segurança cardiovascular da terapia hormonal da menopausa não é uma propriedade fixa do tratamento, mas resulta da interação entre via de administração, formulação, momento de início e perfil de risco individual. Da síntese das 27 publicações analisadas emergem três conclusões centrais. Primeiro, a THM não deve ser prescrita com finalidade de prevenção cardiovascular primária, independentemente da via ou da formulação utilizada. Segundo, os regimes orais combinados e a tibolona concentraram os sinais mais consistentes de tromboembolismo venoso, doença isquêmica e acidente vascular cerebral, o que justifica cautela adicional nessas combinações quando indicadas para controle de sintomas. Terceiro, a via transdérmica, embora associada a menor risco tromboembólico em parte dos estudos, não configura proteção cardiovascular universal e deve ser submetida ao mesmo processo de estratificação de risco aplicado às demais formulações.

A chamada janela de oportunidade confirma-se como um padrão clinicamente relevante: os ensaios e as análises do Women's Health Initiative indicaram neutralidade cardiovascular mais provável entre 50 e 59 anos, com risco crescente em idades mais avançadas. Esse padrão,

contudo, não substitui a avaliação individualizada de comorbidades, tempo desde a menopausa, trombofilia e demais fatores de risco cardiovascular. Diante desse conjunto de evidências, a prescrição da THM, quando indicada para sintomas vasomotores, deve ser sempre precedida de estratificação de risco, sustentada pela menor dose eficaz, pela via mais adequada ao perfil da paciente e por reavaliação periódica, em processo de decisão compartilhada entre médico e paciente.

Esses achados reforçam, portanto, que a discussão clínica sobre a THM deve abandonar a dicotomia entre "terapia segura" e "terapia perigosa" e adotar, em seu lugar, uma lógica de risco individualizado: a mesma terapia pode ser apropriada para uma mulher e contraindicada para outra, a depender exclusivamente do contexto clínico em que é prescrita.

REFERENCES

ARAYICI ME, et al. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Risk of Heart Failure in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Clinical and Observational Studies. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2024;33(10):e70029. doi:10.1002/pds.70029.

BAEK JK, et al. Hormone replacement therapy and myocardial infarction and stroke in postmenopausal Korean women. Climacteric, 2024;27(4):406-412. doi:10.1080/13697137.2024.2354728.

BAIK SH, et al. Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. Menopause, 2024;31(5):363-371. doi:10.1097/GME.0000000000002335.

CHANG WC, et al. Menopausal hormone therapy with conjugated equine estrogen is associated with a higher risk of hemorrhagic stroke than therapy with estradiol: a retrospective population-based cohort study. Maturitas, 2022;165:72-77. doi:10.1016/j.maturitas.2022.07.009.

CHO S, et al. Potential benefits of hormone replacement therapy on cardiovascular and kidney outcomes in postmenopausal women with chronic kidney disease. Journal of Nephrology, 2025;38(2):491-501. doi:10.1007/s40620-024-02099-z.

CHOO SP, et al. Menopausal Hormone Therapy and the Risk of Stroke: A Nationwide Cohort Study. Yonsei Medical Journal, 2025;66(7):429-437. doi:10.3349/ymj.2024.0053.

CONTRERAS GARZA NY, et al. Cardiovascular outcomes of menopause hormone therapy initiated in women aged ≥60 years or ≥10 years post-menopause: a systematic review of the literature. Post Reproductive Health, 2025;31(3):173-183. doi:10.1177/20533691251341713.

D'COSTA Z, et al. Cardiovascular Risk Associated with Menopause and Menopause Hormone Therapy: A Review and Contemporary Approach to Risk Assessment. Current Atherosclerosis Reports, 2025;27(1):100. doi:10.1007/s11883-025-01343-6.

FERREIRA-CAMPOS L, et al. Hormone therapy and hypertension in postmenopausal women: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2022;118(5):905-913. doi:10.36660/abc.20210218.

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, 2024;24(1):60. doi:10.1186/s12905-023-02788-0.

HICKS A, et al. Safety of menopause hormone therapy in postmenopausal women at higher risk of venous thromboembolism: a systematic review. Climacteric, 2025;28(5):497-509. doi:10.1080/13697137.2025.2503874.

HODIS HN, MACK WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. Cancer Journal, 2022;28(3):208-223. doi:10.1097/PPO.0000000000000591.

JIANG X, et al. The association of hormone therapy with blood pressure control in postmenopausal women with hypertension: a secondary analysis of the Women's Health Initiative clinical trials. Menopause, 2023;30(1):28-36. doi:10.1097/GME.0000000000002086.

JOHANSSON T, et al. Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial. BMJ, 2024;387:e078784. doi:10.1136/bmj-2023-078784.

KALENGA CZ, et al. The Association Between Route of Post-menopausal Estrogen Administration and Blood Pressure and Arterial Stiffness in Community-Dwelling Women. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022;9:913609. doi:10.3389/fcvm.2022.913609.

KANTARCI K, et al. Cardiometabolic outcomes in Kronos Early Estrogen Prevention Study continuation: 14-year follow-up of a hormone therapy trial. Menopause, 2024;31(1):10-17. doi:10.1097/GME.0000000000002278.

KIM J, et al. Oral postmenopausal hormone therapy and genetic risk on venous thromboembolism: gene-hormone interaction results from a large prospective cohort study. Menopause, 2022;29(3):293-303. doi:10.1097/GME.0000000000001924.

KIM JE, et al. Effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases and type 2 diabetes in middle-aged postmenopausal women: analysis of the Korea National Health Insurance Service Database. Menopause, 2021;28(11):1225-1232. doi:10.1097/GME.0000000000001848.

KIM Y, et al. The 2025 Menopausal Hormone Therapy Guidelines - Korean Society of Menopause. Journal of Menopausal Medicine, 2025;31(2):53-84. doi:10.6118/jmm.25103.

MADIKA AL, et al. Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: role of the route of estrogen administration and progestogens in the E3N cohort. Menopause, 2021;28(11):1204-1208. doi:10.1097/GME.0000000000001839.

OLIVEIRA GMM, et al. Brazilian Guideline on Menopausal Cardiovascular Health - 2024. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2024;121(7):e20240478. doi:10.36660/abc.20240478.

PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

ROSSOUW JE, et al. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Diseases in Women With Vasomotor Symptoms: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA Internal Medicine, 2025;185(11):1330-1339. doi:10.1001/jamainternmed.2025.4510.

SONG DK, et al. Impact of sex and menopausal hormonal therapy on cardiovascular diseases in people with diabetes or prediabetes. Scientific Reports, 2025;15(1):25450. doi:10.1038/s41598-025-01768-8.

SUNDELL M, et al. Pulmonary embolism in menopausal hormone therapy: a population-based register study. Climacteric, 2022;25(6):615-621. doi:10.1080/13697137.2022.2127352.

THE 2022 HORMONE THERAPY POSITION STATEMENT ADVISORY PANEL. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause, 2022;29(7):767-794. doi:10.1097/GME.0000000000002028.

YOON BK, et al. Effects of menopausal hormone therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal Korean women with grade 1 hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. Clinical Hypertension, 2021;27(1):18. doi:10.1186/s40885-021-00175-1.

YOSHIDA Y, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular events in women with prediabetes or type 2 diabetes: a pooled analysis of 2917 postmenopausal women. Atherosclerosis, 2022;344:13-19. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.016.

YUK JS, et al. Effect of menopausal hormonal therapy on cardiovascular risks in Korean postmenopausal women: a nationwide cohort study. BJOG, 2024;131(9):1306-1317. doi:10.1111/1471-0528.17803.

YUK JS, et al. Association of menopausal hormone therapy with risk of cardiovascular disease in Korean women. European Journal of Endocrinology, 2025;192(2):73-80. doi:10.1093/ejendo/lvae161.