RESIC
Revista dos Seminários de Iniciação Científica
Edição Especial - Passos MG
2026

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA: BENEFÍCIOS E RISCOS — REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Ana Luísa Soares de Andrade Melo[1]; Julia Maria Pereira Freitas[1]; Cynara Maria Pereira[2]
[1]Discente do curso de Medicina, Centro Universitário Atenas, Passos, MG, Brasil.
[2]Docente do curso de Medicina, Centro Universitário Atenas, Passos, MG, Brasil.
Autor correspondente: Ana Luísa Soares de Andrade Melo. E-mail: meloanalu15@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A menopausa é definida, de forma retroativa, pela amenorreia por 12 meses consecutivos, na ausência de outras causas fisiológicas ou patológicas. Ocorre em mulheres entre 45 e 55 anos em aproximadamente 90% dos casos; quando esse processo ocorre entre 40 e 45 anos, é classificado como menopausa precoce. O período que antecede a menopausa é denominado transição menopausal e caracteriza-se por alterações progressivas no padrão menstrual decorrentes do declínio da função ovariana[1].

O principal mecanismo fisiológico envolvido na menopausa é a redução progressiva dos folículos ovarianos ao longo da vida reprodutiva. Estima-se que as mulheres nasçam com cerca de um a dois milhões de folículos, número que se reduz gradualmente até o início da puberdade. Durante a vida reprodutiva, ocorre redução contínua do número de folículos por meio da ovulação e da atresia folicular, levando, ao longo das décadas, ao esgotamento do estoque. Esse processo resulta na diminuição da secreção de inibina B, o que leva ao aumento dos níveis do hormônio folículo-estimulante (FSH) e à redução da produção estrogênica com o avanço da falência ovariana. Portanto, na pós-menopausa, observam-se níveis elevados de FSH, superiores a 30 UI/L, associados a níveis reduzidos de estradiol, inferiores a 30 pg/mL[1].

A queda dos níveis de estrogênio durante a transição menopausal está associada ao surgimento de manifestações clínicas características, sendo mais frequentes os sintomas vasomotores, como fogachos e sudorese noturna, que consistem em sensação súbita de calor predominantemente em face, pescoço e tórax, podendo estar associados a aumento da frequência cardíaca, distúrbios do sono e prejuízo da qualidade de vida. Estima-se que até 80% das mulheres apresentem sintomas vasomotores durante a transição menopausal e nos primeiros anos após a menopausa[1].

Além das manifestações clínicas imediatas, a menopausa está associada a impactos sistêmicos decorrentes da redução estrogênica, uma vez que o estrogênio exerce papel fundamental na manutenção da função cardiovascular, metabólica, óssea e neurológica, atuando na regulação vascular, no metabolismo lipídico e no equilíbrio do remodelamento ósseo. Dessa forma, a redução desse hormônio está relacionada ao aumento do risco cardiovascular, a alterações metabólicas e a maior suscetibilidade à perda de massa óssea, tornando essencial a compreensão dessas mudanças para o manejo clínico adequado[1].

A terapia de reposição hormonal (TRH) consiste na administração farmacológica de estrogênios e progestagênios, com o objetivo de compensar a redução fisiológica dos hormônios ovarianos durante a transição menopausal e a pós-menopausa, contribuindo principalmente para o alívio dos sintomas climatéricos e para a redução de riscos relacionados ao hipoestrogenismo[2].

Entre os estrogênios mais utilizados na prática clínica, destacam-se o estradiol, estruturalmente idêntico ao hormônio endógeno, e os estrogênios conjugados, disponíveis em diferentes formulações, como 17β-estradiol e valerato de estradiol. Os progestagênios utilizados na TRH incluem diferentes formulações sintéticas e naturais, como noretisterona, didrogesterona, drospirenona, acetato de nomegestrol, acetato de medroxiprogesterona e progesterona micronizada, sendo esta última estruturalmente idêntica à progesterona natural[1,2].

Nas últimas décadas, a segurança da TRH tem sido amplamente questionada, principalmente após 2002, quando foram publicados os resultados do ensaio clínico conduzido pelo Women's Health Initiative (WHI). Os relatos desse estudo sugeriram que há mais riscos do que benefícios para a saúde da mulher com a utilização de estrogênio, isolado ou combinado a progestagênio[3], resultando em diminuição significativa na prescrição dessa terapia e em preocupações quanto à sua segurança.
Atualmente, reconhece-se que a escolha do esquema terapêutico deve ser individualizada, considerando fatores como idade, tempo desde a menopausa, presença de comorbidades e perfil de risco cardiovascular. Diferentes formulações hormonais, doses e vias de administração estão disponíveis, permitindo a adaptação do tratamento às necessidades específicas de cada mulher[1]. As diretrizes também reforçam o conceito de "janela de oportunidade", isto é, a terapia deve ser iniciada nos primeiros 10 anos após o início da menopausa e/ou antes dos 60 anos de idade, sendo indicada para o controle dos sintomas climatéricos em mulheres sintomáticas. Em contrapartida, o início tardio da terapia pode estar associado ao aumento do risco absoluto de eventos cardiovasculares e tromboembólicos[1].
Nesse contexto, é relevante reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do uso da TRH na menopausa. Assim, esta revisão da literatura tem como objetivo analisar as indicações, os benefícios e os riscos associados à TRH com base em evidências científicas recentes, contribuindo para a atualização do conhecimento e para a tomada de decisão clínica baseada em evidências.

MÉTODO

O presente trabalho utilizou como método a revisão integrativa da literatura (RI), considerada uma estratégia eficaz para identificar evidências no campo da saúde. A RI permite a busca, a avaliação crítica e a síntese de evidências sobre o tema de interesse[4], contribuindo para a exposição de múltiplas perspectivas e para a assimilação de trabalhos sobre temáticas relevantes, com repercussão direta na prática clínica.
Esta revisão obedeceu às seguintes fases: definição do tema e da questão norteadora; seleção de uma amostra relevante; escolha e investigação das pesquisas científicas; compreensão dos resultados obtidos; e apresentação da RI com a síntese do conhecimento produzido[4]. Na primeira fase, formulou-se a pergunta norteadora: "Quais são os benefícios e os riscos da TRH?". Na segunda fase, foram definidos os descritores, por meio da consulta à plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "HRT", "benefits" e "risks", combinados pelo operador booleano "AND". As bases de dados utilizadas foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a SciELO, a PubMed e a Open Evidence.
Os critérios de inclusão abrangeram estudos de caso-controle, de coorte, ecológicos e metanálises que descrevessem os riscos e/ou os benefícios da TRH, com texto completo disponível nos idiomas inglês, português ou espanhol. Foram excluídos artigos com acesso restrito ao texto completo, com metodologia defasada, que não abordassem a temática central, que não apresentassem medidas de associação claras e os estudos duplicados nas bases de dados.
Na terceira fase, a busca nas bibliotecas eletrônicas resultou em 98 artigos, selecionados a partir do título, do resumo e da conclusão. Foram mantidos os estudos que atendiam aos critérios de inclusão e eliminados os duplicados. Após essa triagem, os artigos foram analisados na íntegra, de forma crítica e independente, pelos autores, e as divergências foram solucionadas por consenso. Ao final dessa etapa, 10 estudos foram selecionados para compor a análise desta RI.

RESULTADOS

Efeitos cardiovasculares

Evidências recentes demonstram que os efeitos da TRH sobre o sistema cardiovascular variam conforme o momento de início do tratamento e as características do esquema terapêutico utilizado. Na

revisão sistemática com metanálise conduzida por Gu et al. (2024), que incluiu 33 ensaios clínicos randomizados envolvendo 44.639 mulheres na pós-menopausa, observou-se que a TRH não reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (RR = 0,96; IC95%: 0,85–1,09) nem os eventos cardiovasculares globais (RR = 0,97; IC95%: 0,82–1,14). Entretanto, os autores identificaram aumento significativo do risco de acidente vascular encefálico (RR = 1,23; IC95%: 1,08–1,41) e de tromboembolismo venoso (RR = 1,86; IC95%: 1,39–2,50), sugerindo possível efeito pró-trombótico associado à terapia hormonal. Houve, ainda, melhora significativa da função endotelial avaliada pela dilatação mediada por fluxo, indicando possível benefício vascular funcional[5]. A análise demonstrou que mulheres que iniciaram a terapia nos primeiros dez anos após a menopausa apresentaram menor frequência de mortalidade e de eventos cardiovasculares quando comparadas àquelas que a iniciaram tardiamente, reforçando o conceito de "janela de oportunidade". Contudo, os riscos de acidente vascular encefálico e de tromboembolismo venoso permaneceram elevados independentemente do momento de início da terapia[5].

Resultados distintos foram observados no estudo observacional retrospectivo de grande escala conduzido por Baik et al. (2024), que analisou dados de mais de 10 milhões de mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. Nesse estudo, o uso de estrogênio isolado após os 65 anos esteve associado à redução de 19% na mortalidade geral (HR ajustado = 0,81; IC95%: 0,79–0,82), além de redução do risco de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Os benefícios foram mais evidentes com doses baixas e com o uso de estradiol pelas vias transdérmica e vaginal, que apresentaram melhor perfil de segurança cardiovascular quando comparadas à via oral[6].

Evidências adicionais provenientes do seguimento prolongado dos ensaios clínicos randomizados do WHI, publicadas por Manson et al. (2017), demonstraram que o uso de terapia hormonal não esteve associado ao aumento da mortalidade por todas as causas ou por causas específicas, como a cardiovascular, após aproximadamente 18 anos de acompanhamento. Observou-se, também, tendência à menor mortalidade por todas as causas entre mulheres que iniciaram a TRH em idades mais precoces, particularmente entre 50 e 59 anos[7].

Efeitos metabólicos

Evidências recentes sugerem que a TRH pode exercer efeitos benéficos sobre o metabolismo glicídico, especialmente na progressão do pré-diabetes para diabetes mellitus tipo 2. No estudo de coorte retrospectivo conduzido por Shih et al. (2024), com dados da rede internacional TriNetX, foram avaliadas mulheres na perimenopausa com diagnóstico prévio de pré-diabetes, comparando-se usuárias e não usuárias de TRH. Após pareamento por escore de propensão, foram analisadas 6.566 participantes com características clínicas semelhantes. Durante seguimento de até 20 anos, observou-se menor incidência de diabetes no grupo que utilizou terapia hormonal (199 vs. 271 casos), correspondendo a redução aproximada de 30% no risco de desenvolvimento da doença (HR = 0,693; IC95%: 0,577–0,832). Resultado semelhante foi observado para o desfecho combinado de diabetes ou morte (HR = 0,686; IC95%: 0,582–0,809)[8].

Análises de subgrupos demonstraram que o efeito protetor da TRH não foi uniforme, sendo mais pronunciado em mulheres mais jovens e naquelas com menor índice de massa corporal (IMC), além de variar conforme a etnia. Mulheres obesas não apresentaram redução significativa do risco, o que sugere possível influência da resistência insulínica basal na resposta à terapia[8].

Efeitos cognitivos e emocionais

Os possíveis impactos da TRH sobre a cognição e o humor variam conforme o domínio avaliado e o tipo de formulação utilizada. No ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conduzido por Gleason et al. (2025), foram avaliadas 693 mulheres em pós-menopausa recente, com média de idade de 52 anos, randomizadas para estrogênios conjugados equinos por via oral (o-CEE), estradiol transdérmico (t-E2) ou placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos nos desfechos cognitivos ao longo de quatro anos de acompanhamento. A cognição global, avaliada pelo

Miniexame do Estado Mental Modificado, manteve-se semelhante entre os grupos, assim como os domínios cognitivos específicos, incluindo memória verbal, atenção auditiva, memória de trabalho, função executiva e velocidade de processamento[9]. Esses achados indicam que o início precoce da terapia hormonal não promoveu melhora nem prejuízo mensurável da função cognitiva no período avaliado.

Em contrapartida, efeitos favoráveis foram observados em relação ao humor. No mesmo estudo, as mulheres tratadas com o-CEE apresentaram melhora significativa nos escores de depressão e de tensão-ansiedade ao longo do tempo, quando comparadas ao grupo placebo ($p < 0,001$), efeito considerado clinicamente relevante após 48 meses de acompanhamento, enquanto o grupo que utilizou estradiol transdérmico não apresentou melhora significativa desses parâmetros. Além disso, ambos os grupos que utilizaram terapia hormonal apresentaram redução significativa dos sintomas vasomotores, incluindo as ondas de calor, reforçando a eficácia terapêutica conhecida da TRH para esse desfecho[9].

Resultados semelhantes quanto à ausência de benefícios cognitivos foram observados no ensaio clínico randomizado conduzido por Henderson et al. (2016), que avaliou 567 mulheres saudáveis em pós-menopausa precoce e tardia submetidas ao uso de estradiol oral ou placebo. Após duração média de tratamento de aproximadamente 57 meses, não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos em relação à memória verbal (diferença média padronizada −0,06; IC95%: −0,22 a 0,09; $p = 0,33$), às funções executivas ou à cognição global, tanto entre as mulheres que iniciaram a terapia tardiamente quanto entre as que a iniciaram precocemente, não se confirmando benefício cognitivo relacionado ao momento de início da terapia[10].

Riscos oncológicos

Os riscos oncológicos associados à TRH representam uma das principais preocupações na sua prescrição clínica e, por esse motivo, têm sido amplamente investigados, com resultados que variam conforme o tipo de câncer, a formulação hormonal e o tempo de exposição. Em relação ao câncer de mama, o estudo de caso-controle aninhado conduzido por Vinogradova et al. (2020), com dados das bases QResearch e CPRD, no Reino Unido, demonstrou que a TRH esteve associada a aumento do risco. Observou-se relação diretamente proporcional entre a duração do uso e o risco, mais elevado em terapias combinadas prolongadas, particularmente naquelas contendo medroxiprogesterona ou levonorgestrel. Em contrapartida, as formulações com estrogênio isolado ou associado à didrogesterona apresentaram menores aumentos relativos de risco[11].

No que se refere ao câncer de ovário, a metanálise conduzida por Xiang et al. (2024), que incluiu 51 estudos, evidenciou aumento discreto do risco associado ao uso de TRH, com risco relativo de 1,20 em estudos de coorte e odds ratio de 1,13 em estudos de caso-controle. Entretanto, essa associação não se manteve significativa nos estudos mais recentes, sugerindo redução do risco ao longo do tempo, possivelmente relacionada a mudanças nas formulações hormonais. O risco foi mais pronunciado com o uso prolongado, especialmente superior a 10 anos, e com estrogênio isolado, além de maior associação com o subtipo histológico seroso[12].

Por outro lado, em relação ao câncer de endométrio, o ensaio clínico randomizado conduzido por Barakat et al. (2006) avaliou mulheres previamente tratadas cirurgicamente por neoplasia endometrial em estágios iniciais e não identificou aumento significativo do risco de recorrência ou de mortalidade com o uso de estrogênio isolado em comparação ao placebo. As taxas de recorrência foram baixas e semelhantes entre os grupos (2,3% no grupo estrogênio versus 1,9% no grupo placebo), e a sobrevida livre de progressão em três anos foi elevada (94,8%)[13]. Esses achados sugerem que, em contextos específicos e selecionados, a terapia estrogênica pode ser considerada relativamente segura após o tratamento do câncer endometrial inicial, embora com limitações relacionadas ao encerramento precoce do estudo e ao baixo número de eventos.

Tipos e vias de administração

A diversidade de formulações disponíveis para a TRH exige compreensão detalhada de seus componentes, vias de administração e esquemas terapêuticos. Devido à ampla variedade de hormônios, doses e regimes, recomenda-se evitar a generalização dos efeitos terapêuticos, uma vez que diferentes combinações apresentam perfis distintos de eficácia e segurança[1].

A escolha da via de administração exerce influência direta sobre a farmacocinética e os efeitos metabólicos da terapia. As principais vias utilizadas são a oral, a transdérmica e a vaginal. A via oral está associada ao efeito de primeira passagem hepática, no qual o estrogênio é inicialmente metabolizado no fígado, promovendo alterações na síntese proteica hepática e podendo aumentar o risco tromboembólico. Em contraste, a via transdérmica permite absorção direta para a circulação sistêmica, reduzindo o impacto hepático inicial e apresentando menor associação com eventos tromboembólicos. Já a via vaginal apresenta absorção sistêmica mínima e é especialmente indicada para o tratamento local da síndrome geniturinária da menopausa. No que se refere às doses, recomenda-se a utilização da menor dose eficaz para o controle sintomático, com ajuste gradual conforme a resposta clínica individual[1,2].

Além das diferenças relacionadas às vias, as formulações hormonais apresentam particularidades clínicas relevantes. Os estrogênios podem ser administrados por via oral ou transdérmica; com o uso oral, os efeitos adversos mais comuns são náuseas, cefaleia e sensibilidade mamária, além de maior risco de tromboembolismo venoso e de litíase biliar[2]. Por outro lado, as formulações transdérmicas apresentam menor impacto sobre os fatores de coagulação e o perfil lipídico, além de menor risco de eventos tromboembólicos, sendo frequentemente consideradas para mulheres com fatores de risco cardiovascular, enxaqueca ou tabagismo. Entre as suas limitações, destacam-se possíveis irritações cutâneas e a necessidade de adesão adequada ao uso regular[2].

A administração de progestagênios é fundamental em mulheres com útero preservado, com o objetivo de prevenir a hiperplasia endometrial induzida pelo estrogênio. Esses hormônios podem ser administrados por via oral ou combinados ao estrogênio em formulações únicas, sendo a progesterona micronizada uma das opções mais utilizadas. Em casos de intolerância aos progestagênios, a associação de estrogênio com moduladores seletivos do receptor de estrogênio, como o bazedoxifeno, pode representar alternativa terapêutica adequada para a proteção endometrial[2].

Além das vias tradicionais, avanços tecnológicos têm possibilitado o desenvolvimento de sistemas inovadores de liberação hormonal, com potencial para melhorar a eficácia e a segurança terapêutica. A revisão sistemática conduzida por Bostani Khalesi et al. (2025) demonstrou que sistemas transdérmicos, como adesivos e géis, são capazes de manter níveis hormonais mais estáveis e de reduzir o risco de tromboembolismo em aproximadamente 30% quando comparados à via oral. Sistemas intravaginais, como anéis e comprimidos vaginais, mostraram-se eficazes no tratamento de sintomas geniturinários, com absorção sistêmica inferior a 1%, o que contribui para menor exposição sistêmica e redução de riscos. Outras abordagens emergentes incluem sistemas de liberação prolongada, como implantes hormonais e dispositivos vaginais, que favorecem a adesão ao tratamento devido à menor necessidade de administração frequente. Tecnologias mais recentes, como nanopartículas e hidrogéis bioadesivos, têm sido investigadas por sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade dos fármacos e melhorar o direcionamento terapêutico, embora ainda sejam necessários estudos adicionais para avaliar sua segurança a longo prazo[14].

DISCUSSÃO

No Brasil, estima-se que, anualmente, cerca de 2,5 a 3 milhões de mulheres entrem na menopausa, considerando a idade média de ocorrência entre 48 e 50 anos e a distribuição etária da população feminina; além disso, aproximadamente 30 milhões de mulheres estão vivenciando o climatério[15-17]. Esses dados evidenciam a importância de compreender e orientar corretamente as mulheres que

passam por essa fase fisiológica, para que tenham boa qualidade de vida, principalmente aquelas que necessitam da TRH. Dessa forma, esta RI buscou identificar os benefícios e os riscos do uso da TRH.
Em relação aos efeitos cardiovasculares, observou-se que a TRH é benéfica para a função vascular, mas não se mostrou eficaz na redução da mortalidade e dos eventos cardiovasculares. Ademais, apresentou risco trombótico, com aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVE) e de tromboembolismo venoso. Embora o início precoce proporcione melhores efeitos cardiovasculares, ele não elimina o efeito pró-trombótico, como demonstrado por Gu et al. (2024)[5]. Contudo, no estudo de Baik et al. (2024), o uso de estrogênio isolado em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos esteve relacionado à redução da mortalidade geral e de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial, com melhores resultados para doses mais baixas e para as vias transdérmica e vaginal[6]. As divergências entre os dois estudos podem resultar de diferenças metodológicas, do tempo de tratamento analisado, das características da amostra e do controle de vieses. Ainda assim, esses estudos, juntamente com o seguimento prolongado do WHI[7], corroboram o papel da "janela de oportunidade", reforçando os benefícios do início precoce da terapia.
Os efeitos metabólicos foram outro aspecto importante na análise desta RI. De acordo com Shih et al. (2024), o uso da TRH foi eficaz na redução da progressão do pré-diabetes para o diabetes mellitus tipo 2 em mulheres na perimenopausa[8]. Entretanto, esse efeito não foi uniforme, sendo mais evidente em mulheres mais jovens, brancas e com IMC inferior a 29,9 kg/m², o que evidencia a etiologia multifatorial da doença, que depende de fatores genéticos, ambientais, biológicos e metabólicos[18]. Dessa maneira, o efeito metabólico protetor da TRH parece restringir-se a um subgrupo específico de mulheres, que podem se beneficiar desse tratamento.
Os estudos conduzidos por Henderson et al. (2016) e por Gleason et al. (2025) relataram que o uso da TRH não trouxe benefícios nem prejuízos à função cognitiva de mulheres na menopausa, a curto ou a médio prazo, sem alterações na memória verbal, na atenção auditiva, na memória de trabalho, na função executiva ou na velocidade de processamento[9,10]. Contudo, o estudo de Gleason et al. (2025) observou melhora significativa do humor, principalmente em relação à depressão e à tensão-ansiedade, nas mulheres em uso da TRH. Esse efeito benéfico foi encontrado nas mulheres que utilizaram estrogênios conjugados equinos por via oral, e não no grupo do estradiol transdérmico, o que demonstra que a formulação e a via de administração influenciam os resultados[9]. Esse estudo também demonstrou redução dos sintomas vasomotores, benefício já conhecido da TRH. Dessa forma, a terapia pode ser utilizada sem risco de comprometer a função cognitiva das mulheres, fator importante para a manutenção do tratamento.
Estima-se a ocorrência de cerca de 781 mil novos casos de câncer por ano no triênio 2026–2028 no Brasil[19], o que reflete a alta prevalência dessa doença no país e a configura como importante problema de saúde pública. Nesse contexto, o risco de desenvolver algum tipo de câncer está entre as principais preocupações das mulheres quanto ao uso da TRH, sendo o fator mais frequente e relevante na decisão sobre a terapia[20]. O estudo de Vinogradova et al. (2020) observou aumento de casos de câncer de mama em mulheres que iniciaram a terapia recentemente e naquelas que a utilizaram por mais tempo, principalmente com terapia combinada. As formulações com estrogênio isolado, tibolona e estradiol associado à didrogesterona apresentaram menores riscos. Observou-se, ainda, diferença no risco conforme a idade: embora os intervalos de confiança sejam amplos, as mulheres mais jovens (50 a 59 anos) apresentaram menores chances, o que pode decorrer do menor tempo de uso da terapia. Diferença semelhante foi notada em relação ao IMC, uma vez que mulheres com IMC inferior a 25 kg/m² apresentaram maior aumento do risco associado ao uso prolongado[11].
Em relação ao câncer de ovário, a metanálise de Xiang et al. (2024) demonstrou risco aumentado de desenvolvimento da doença quando a terapia é realizada com estrogênio isolado, em comparação à terapia combinada de estrogênio e progestagênio. Ademais, observou-se diminuição gradual da associação ao longo dos anos, sugerindo redução do risco, atribuída pelos autores a mudanças nas

formulações e nos esquemas terapêuticos; o uso prolongado também se mostrou fator de risco[12]. Por fim, quanto ao câncer de endométrio, Barakat et al. (2006) evidenciaram que o uso de estrogênio isolado em mulheres submetidas a cirurgia por câncer de endométrio em estágios iniciais não aumentou significativamente o risco de recorrência ou de mortalidade. Entretanto, o estudo foi encerrado precocemente, resultando em amostra final pequena e, embora os dados indiquem segurança da TRH nessa população, são necessárias novas pesquisas com amostras mais adequadas[13].

No que diz respeito aos tipos e às vias de administração, é evidente que a TRH deve ser prescrita de forma individualizada, adequando-se ao estilo de vida e às condições clínicas de cada paciente, devido aos diferentes perfis de eficácia e segurança[1]. A via oral está associada ao efeito de primeira passagem hepática, o que aumenta o risco tromboembólico; a via transdérmica promove absorção sistêmica direta, o que reduz esse risco; e a via vaginal tem ação predominantemente local, com mínima absorção sistêmica. Os avanços tecnológicos descritos por Bostani Khalesi et al. (2025) mostraram-se promissores: sistemas transdérmicos, como adesivos e géis, mantêm níveis hormonais mais estáveis e reduzem o risco de tromboembolismo em comparação à via oral, enquanto os sistemas intravaginais, como anéis e comprimidos, são úteis para o alívio de sintomas geniturinários, com baixa absorção sistêmica. Novas tecnologias, como nanopartículas, hidrogéis e sistemas de liberação controlada, aumentam a biodisponibilidade e melhoram o direcionamento do fármaco, porém ainda carecem de dados de segurança a longo prazo[14]. Assim, os sistemas inovadores oferecem uma forma mais personalizada de administração, com bom equilíbrio entre eficácia, segurança e adesão ao tratamento, embora a ausência de dados de longo prazo ainda limite a confirmação de sua segurança.

Em síntese, esta RI evidencia a importância de um tratamento individualizado, que considere fatores como idade, genética, tempo de uso da terapia, comorbidades preexistentes, etnia, IMC e via de administração. Observaram-se, contudo, lacunas na literatura quanto a dados mais específicos sobre essas particularidades e a comparações diretas entre diferentes vias, doses e medicamentos. Dessa maneira, apesar de a TRH ter se mostrado eficaz no controle de aspectos metabólicos e do humor, ela ainda está associada a riscos cardiovasculares e oncológicos que dependem do perfil de cada paciente, o que torna necessários estudos mais amplos, focados nas particularidades de cada grupo, para orientar uma prática médica segura para todas as mulheres.

CONCLUSÃO

Esta RI reuniu 10 artigos selecionados sobre os riscos e os benefícios da TRH, cujos principais aspectos abordados foram os efeitos cardiovasculares, metabólicos, cognitivos e emocionais, os tipos e as vias de administração e os riscos oncológicos, especificamente para os cânceres de mama, de ovário e de endométrio.

As pesquisas demonstraram benefícios em relação aos fatores metabólicos, à função vascular e ao humor nas mulheres em uso da TRH. Entretanto, verificou-se risco trombótico, com aumento do risco de AVE e de tromboembolismo venoso, bem como aumento do risco de câncer de mama, modulado pela idade, pelo IMC, pela formulação e pelo tempo de uso. Em relação ao câncer de ovário, a associação com a terapia vem diminuindo ao longo do tempo, o que não significa que o risco esteja extinto. O estudo sobre câncer de endométrio, realizado em uma população específica, não demonstrou aumento de recidiva nem de mortalidade com o uso da TRH. Quanto aos desfechos cardiovasculares duros, os estudos mostraram-se controversos e dependentes das características das participantes, e não se observou alteração, benéfica ou maléfica, na função cognitiva das usuárias.

Os achados reforçam a importância da “janela de oportunidade”, evidenciando o benefício do início precoce da TRH em comparação ao início tardio. Observou-se, ainda, que as características clínicas, biológicas, metabólicas e genéticas das pacientes interferem diretamente no desfecho da terapia e que as vias e os tipos de administração influenciam a qualidade e a adesão ao tratamento, sendo necessária a análise crítica de todos esses fatores na prescrição[1].

Conclui-se, portanto, que a TRH deve ser prescrita de forma individualizada e centrada nas particularidades de cada paciente, sendo necessária a continuidade de estudos científicos voltados às características de cada grupo, com o intuito de reduzir os riscos dessa terapia e subsidiar a prática clínica.

Palavras-chave: Menopausa; Terapia de Reposição Hormonal; Climatério; Riscos Cardiovasculares; Revisão Integrativa.

REFERÊNCIAS

1. OLIVEIRA, G. M. M. et al. Diretriz Brasileira sobre a Saúde Cardiovascular no Climatério e na Menopausa – 2024. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 121, n. 7, e20240478, 2024.

2. HARPER-HARRISON, G.; CARLSON, K.; SHANAHAN, M. M. Hormone replacement therapy. *In*: STATPEARLS. **StatPearls**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.

3. ROSSOUW, J. E. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 288, n. 3, p. 321-333, 2002. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.

4. MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto – Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

5. 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**, London, v. 24, n. 1, p. 60, 2024.

6. BAIK, S. H.; BAYE, F.; McDONALD, C. J. Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. **Menopause**, New York, v. 31, n. 5, p. 363-371, 2024.

7. MANSON, J. E. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. **JAMA**, Chicago, v. 318, n. 10, p. 927-938, 2017.

8. SHIH, Y.-H. et al. Menopausal hormone therapy decreases the likelihood of diabetes development in peri-menopausal individuals with prediabetes. **Diabetes & Metabolism**, Paris, v. 50, n. 4, 101546, 2024. DOI: 10.1016/j.diabet.2024.101546.

9. GLEASON, C. E. et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS–Cognitive and Affective Study. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 12, n. 6, e1001833, 2015.

10. HENDERSON, V. W. et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. **Neurology**, Minneapolis, v. 87, n. 7, p. 699-708, 2016.

11. VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISLEY-COX, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **BMJ**, London, v. 371, m3873, 2020.

12. XIANG, H. et al. The risk of ovarian cancer in hormone replacement therapy users: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 15, 1414968, 2024.

13. BARAKAT, R. R. et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 24, n. 4, p. 587-592, 2006.

14. BOSTANI KHALESI, Z.; ABEDINZADE, M.; GOLSHEKAN, M. Innovative drug delivery systems for management of menopausal symptoms: a systematic review. **International Journal of Women's Health**, Auckland, v. 17, p. 5425-5438, 2025.

15. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Projeções da população do Brasil e Unidades da Federação**. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: https://www.ibge.gov.br. Acesso em: 21 abr. 2026.

16. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Climatério e menopausa**: diretrizes e recomendações. São Paulo: FEBRASGO, 2024. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br. Acesso em: 21 abr. 2026.

17. BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher**: princípios e diretrizes. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude. Acesso em: 21 abr. 2026.

18. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of care in diabetes – 2024. **Diabetes Care**, Arlington, v. 47, supl. 1, 2024. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care. Acesso em: 21 abr. 2026.

19. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2026**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa. Acesso em: 21 abr. 2026.

20. DISTLER, K. R. et al. Patients' concerns for hormone-replacement therapy for menopause. **Cureus**, San Francisco, v. 17, n. 11, e96709, 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12701761/. Acesso em: 21 abr. 2026.