



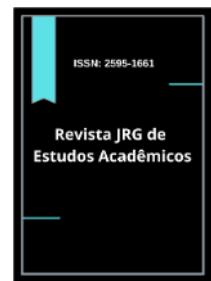
ISSN: 2595-1661

ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://periodicos.capes.gov.br/index.php/jrg)

# Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:  
<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



## Influência da terapia hormonal na saúde cardiovascular de mulheres na pós-menopausa

Influence of hormone therapy on cardiovascular health in postmenopausal women

DOI: 10.55892/jrg.v9i20.2960  
 ARK: 57118/JRG.v9i20.2960

Recebido: 12/01/2026 | Aceito: 16/02/2026 | Publicado on-line: 17/02/2026

**Laís Kethleen Martins Santos\***

<https://orcid.org/0009-0006-8033-145X>  
 <https://lattes.cnpq.br/0186231714506307>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: laiskethleen@gmail.com

**Adriano Dantas Hora\***

<https://orcid.org/0009-0002-0325-1422>  
 <https://lattes.cnpq.br/7033196223132417>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: adrileoorto@gmail.com

**Diana Maria de Sá Mota\***

<https://orcid.org/0009-0007-6590-0615>  
 <https://lattes.cnpq.br/4215357558529322>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: dianamariadesamota@gmail.com

**João Vitor Sabino Oliveira\***

<https://orcid.org/0009-0001-0227-7586>  
 <https://lattes.cnpq.br/7246737476570629>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: joavitorsabinoliveira@gmail.com



**Thayanne Reis Barbosa de Santana\***

<https://orcid.org/0009-0006-7178-2080>  
 <https://lattes.cnpq.br/4370399517186678>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: thayanne.reis@souunit.com.br

**Any Eduarda Nanes de Oliveira Farias\*\***

<https://orcid.org/0009-0004-5489-6209>  
 <https://lattes.cnpq.br/2231959528798598>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: any.eduarda@souunit.com.br

**Guilherme Caxico de Abreu\***

<https://orcid.org/0009-0009-0810-1280>  
 <https://lattes.cnpq.br/3318056100360589>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: caxicoprossional@gmail.com

**Victor Cunha Sandrin\***

<https://orcid.org/0009-0007-0110-8071>  
 <http://lattes.cnpq.br/7337357265532631>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: victorsandrin26@gmail.com

**Felipe Mendes de Andrade de Carvalho \*\*\***

<https://orcid.org/0000-0002-7360-7925>  
 <https://lattes.cnpq.br/3603630253289567>  
Universidade Tiradentes, SE, Brasil  
E-mail: felipe\_mendesdeandrade@hotmail.com

\* Graduando(a) em medicina pela Universidade Tiradentes.

\*\* Graduada em Biomedicina em 2021. Licenciada em Biologia em 2024. Mestre em Biotecnologia Industrial em 2023. Doutoranda em Biotecnologia Industrial pela Universidade Tiradentes.

\*\*\* Graduado em Biomedicina em 2017. Mestre em 2019 e Doutor em 2023 em Saúde e Ambiente pela Universidade Tiradentes.



## Resumo

A Doença Cardiovascular (DCV) é a principal causa de óbito em mulheres, com risco maior após a menopausa devido à queda do estradiol (E2). Diante disso, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) surgiu como alternativa para reduzir a mortalidade por DCV. O objetivo deste artigo é analisar os efeitos da TRH na saúde cardiovascular de mulheres na pós-menopausa, considerando benefícios e riscos na prevenção de DCV. Realizou-se revisão integrativa da literatura, por meio da análise de 386 artigos extraídos das bases PubMed e BVS, utilizando os descritores “hormone replacement therapy”, “cardiovascular diseases” AND “menopause”. Foram incluídos estudos originais, em inglês, publicados entre 2020 e 2025, com acesso gratuito, excluindo-se artigos duplicados, incompletos ou sem relação direta com o tema. Assim, 22 artigos foram analisados quanto à eficácia e aos riscos associados à TRH. A revisão indicou que o uso da TRH na menopausa apresenta complexidades, especialmente quanto ao risco cardiovascular. Embora possa melhorar a qualidade de vida e prevenir eventos cardíacos, com redução do colesterol LDL e da resistência à insulina, também há riscos relacionados a desfechos específicos, como tromboembolismo venoso (TEV). Além disso, os efeitos sobre a pressão arterial permanecem controversos. A idade é fator crucial, com benefícios comprovados em mulheres abaixo dos 60 anos, reduzindo em 44% o risco de Doença Coronária Aguda; porém, evidências recentes indicam que formulações específicas podem beneficiar também mulheres acima dessa faixa etária. A via transdérmica mostrou-se preferível, com menos efeitos adversos. Portanto, a TRH pode trazer benefícios cardiovasculares, especialmente quando iniciada precocemente, mas não é recomendada como estratégia primária de prevenção. A decisão deve ser individualizada, considerando fatores de cada paciente, para otimizar benefícios e minimizar riscos. Mais estudos são necessários para esclarecer essas variáveis.

**Palavras-chave:** doenças cardiovasculares; menopausa; terapia de reposição hormonal.

## Abstract

*Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in women, with a higher risk after menopause due to the drop in estradiol (E2) levels. Therefore, Hormone Replacement Therapy (HRT) has emerged as an alternative to reduce CVD mortality. The objective of this article is to analyze the effects of HRT on the cardiovascular health of postmenopausal women, considering the benefits and risks in CVD prevention. An integrative literature review was conducted, analyzing 386 articles extracted from the PubMed and BVS databases using the descriptors "hormone replacement therapy," "cardiovascular diseases," and "menopause." Original studies in English, published between 2020 and 2025, with free access, were included, excluding duplicate, incomplete, or unrelated articles. Thus, 22 articles were analyzed regarding the efficacy and risks associated with HRT. The review indicated that the use of HRT in menopause presents complexities, especially regarding cardiovascular risk. Although it can improve quality of life and prevent cardiac events by reducing LDL cholesterol and insulin resistance, there are also risks related to specific outcomes, such as venous thromboembolism (VTE). Furthermore, the effects on blood pressure remain controversial. Age is a crucial factor, with proven benefits in women under 60, reducing the risk of acute coronary heart disease by 44%; however, recent evidence indicates that specific formulations may also benefit women above this age. The transdermal route has proven preferable, with fewer adverse effects. Therefore, HRT can provide cardiovascular benefits, especially when initiated early, but it is not recommended as a primary prevention strategy. The decision should be individualized, considering each*



*patient's factors, to optimize benefits and minimize risks. More studies are needed to clarify these variables.*

**Keywords:** cardiovascular diseases; menopause; hormone replacement therapy.

## 1. Introdução

A Doença Cardiovascular (DCV), altamente prevalente no contexto mundial, representa uma das principais causas de mortalidade atuais, com impacto crescente à medida que a população envelhece (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024). Como consequência das mudanças demográficas e sociais, a exemplo da expectativa de vida e da inserção no mercado de trabalho, a epidemiologia associada a tais doenças tem destacado mulheres na fase pós-menopausa como um importante grupo de risco (Johansson et al., 2024).

Caracterizado por modificações hormonais relevantes, incluindo a redução dos níveis de estrogênio e o aumento dos níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH), a menopausa traz consigo consequências fisiológicas significativas (Johansson et al., 2024). Essas flutuações hormonais desencadeiam fatores de risco cardiovasculares como o acúmulo de gordura visceral, que desempenha papel crucial na patogênese das DCVs e, com isso, uma elevação da quantidade de mulheres afetadas por estas (Khoudary et al., 2020).

Com o objetivo de atenuar os sintomas vasomotores característicos da menopausa, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem sido amplamente recomendada (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024). Este tratamento tem demonstrado boa eficácia na redução dos sintomas da menopausa, especialmente os vasomotores, sendo tal afirmação amparada por organizações como o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, a Sociedade Norte-Americana de Menopausa e a Sociedade de Endocrinologia (Mehta; Kling; Manson, 2021).

Apesar da eficácia da TRH, é persistente o debate sobre sua segurança em casos específicos, a exemplo da administração em mulheres acima dos 60 anos, sobretudo quando o tratamento não foi iniciado nos primeiros 10 anos após o fim do climatério (Khoudary et al., 2020). Ainda, evidências recentes mostram que a manutenção da terapia a base de estrogênio após os 65 anos pode representar fator redutor do risco de mortalidade cardiovascular em comparação às mulheres que nunca usaram ou interromperam o tratamento após essa idade (Baik; Baye; McDonald, 2024).

Diante das controvérsias nos resultados quanto à segurança, ao melhor ponto de início e aos riscos associados à Terapia de Reposição Hormonal, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos dessa terapêutica na saúde cardiovascular de mulheres pós-menopáusicas, considerando de forma equilibrada seus potenciais prós e contras, bem como as diferentes evidências disponíveis na literatura.

## 2. Metodologia

O presente trabalho consistiu em uma revisão integrativa da literatura, realizada a partir do método idealizado por Whittemore e Knalf, contemplando as recomendações do checklist PRISMA adaptado para revisões não sistemáticas com o objetivo de responder a pergunta norteadora: “Qual é a eficácia da terapia de reposição hormonal na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres após a menopausa comparada com a ausência de TRH?”.

A criação da questão de pesquisa se deu com a utilização da estratégia PICo, na qual a População (P) correspondeu a mulheres no período pós-menopausa, o Fenômeno



de Interesse (I) à eficácia da terapia de reposição hormonal na prevenção de doenças cardiovasculares, e o Contexto (Co) à ausência de terapia de reposição hormonal como comparação.

Os artigos foram extraídos das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed (U.S. National Library of Medicine) no mês de janeiro de 2025, utilizando os descritores DECS/MESH: *hormone replacement therapy, cardiovascular diseases e menopause*, com combinação através do operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão, foram considerados estudos originais, publicados na íntegra e com acesso gratuito, disponíveis na língua inglesa, no período de 2020 a 2025. Foram excluídos artigos duplicados, incompletos, sem relação direta com o objeto de estudo, além de resumos simples, capítulos de livros, fichas técnicas, relatos de experiência, TCC's, teses e dissertações.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em quatro etapas: identificação, remoção de duplicatas, triagem por títulos, resumos e leitura na íntegra. Inicialmente, todos os artigos identificados nas bases de dados foram exportados para o software Rayyan, utilizado para o gerenciamento das referências e exclusão de duplicidades. Em seguida, os títulos e resumos dos artigos remanescentes foram analisados de forma criteriosa, visando identificar aqueles que atendiam aos critérios de elegibilidade previamente definidos.

Nos casos em que o resumo não foi conclusivo para a definição da inclusão do estudo, foram aplicados os demais critérios. A amostragem final foi lida na íntegra e as informações coletadas foram organizadas de forma sistemática em um quadro sinóptico.

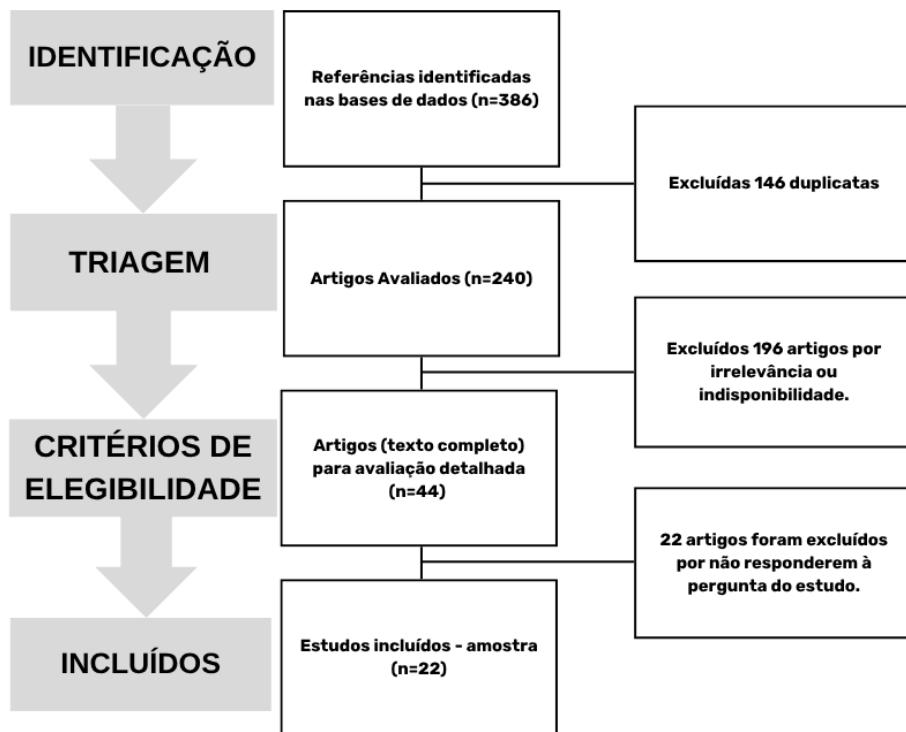
### 3. Resultados

A busca inicial nas bases de dados, antes da aplicação dos filtros e da remoção das duplicatas, resultou em um total de 6.442 artigos. Em seguida, foi realizada uma triagem, aplicando filtros pré-determinados, o que resultou na seleção de artigos das seguintes fontes: PUBMED (n=221) e BVS (n=165), totalizando 386 estudos analisados.

Após a triagem inicial dos títulos e resumos, os estudos foram avaliados segundo os critérios de inclusão e exclusão. Sendo assim, foram excluídas 146 duplicatas, 133 publicações não relacionadas ao tema central e 63 publicações não estavam em texto completo, selecionando, assim, 44 artigos para leitura na íntegra. Destes, 22 não abordaram a questão central do estudo, restando apenas 22 que atendiam aos critérios de elegibilidade estabelecidos, compondo assim a amostra final (**Figura 1**).



**Figura 1** - Fluxograma da seleção de estudos da revisão.



Fonte: Autores, 2025.

Nesse âmbito, a presente revisão integrativa incluiu 22 artigos com a premissa de avaliar a eficácia da terapia de reposição hormonal (TRH) na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres após a menopausa. A maioria desses artigos possui uma abordagem qualitativa, obtidos na língua inglesa, com origem em diversos países, como Brasil, Canadá, China, Coreia do Sul, Croácia, Eslovênia, Estados Unidos da América (EUA), Porto Rico, Reino Unido (UK) e Suécia.

Quanto aos tipos de estudo (**Quadro 1**), 5 são classificados como revisões sistemáticas, 6 são classificados como revisões narrativas, outros 4 são ensaios clínicos randomizados e 3 como ensaios clínicos observacionais, ainda sendo incluído um ensaio de alvo emulado, um estudo de caso-controle, um estudo de coorte observacional e um relatório estatístico.



**Quadro 1** - Distribuição de estudos segundo Autor/Ano, Título, Desenho do Estudo, País de Realização/Ano de Publicação.

Autor/Ano	Título	Desenho de Estudo	País/Ano
Balasubramanian et al., 2020	Metabolomic Effects of Hormone Therapy and Associations With Coronary Heart Disease Among Postmenopausal Women	Ensaio clínico randomizado	EUA/2020
Benjamin et al., 2020	Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association	Relatório estatístico	EUA/2020
Gordon et al., 2020	The Effect of Perimenopausal Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone on Markers of Risk for Arterial Disease	Ensaio clínico randomizado	Canadá/EUA, 2020
Khoudary et al., 2020	Heart Fat and Carotid Artery Atherosclerosis Progression in Recently Menopausal Women: Impact of Menopausal Hormone Therapy. The KEEPS Trial	Ensaio clínico randomizado	EUA/2020
Khoudary et al., 2020	Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association	Revisão narrativa	EUA/2020
Kim et al., 2020	A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases	Revisão sistemática	Coreia do Sul/2020
Mehta; Kling; Manson, 2021	Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts	Revisão narrativa	EUA/2021
Shufelt; Manson, 2021	Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery	Revisão narrativa	EUA/2021
Vaisar et al., 2021	Perimenopausal Transdermal Estradiol Replacement Reduces Serum HDL Cholesterol Efflux Capacity but Improves Cardiovascular Risk Factors	Ensaio clínico randomizado	EUA/2021
Graham et al., 2022	Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins	Revisão sistemática	EUA/2022
Kim et al., 2022	Oral postmenopausal hormone therapy and genetic risk on venous thromboembolism: gene-hormone interaction results from a large prospective cohort study	Estudo de coorte observacional	EUA/2022
Morris; Talaulikar, 2022	Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia.	Revisão narrativa	UK/2022



Goldstajn et al., 2023	Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review	Revisão sistemática	Croácia/2023
Panay et al., 2023	Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice	Ensaio clínico observacional	UK/ 2023
Renke et al., 2023	Cardio-Metabolic Health and HRT in Menopause: Novel Insights in Mitochondrial Biogenesis and RAAS.	Revisão narrativa	Brasil/2023
Baik; Baye; Mcdonald, 2024	Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses	Ensaio clínico observacional	EUA/2024
Chen; Wu; Huang, 2024	Association between estrogen replacement therapy and heart failure in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática	China/2024
Johansson et al., 2024	Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial	Ensaio de alvo emulado	Suécia/2024
Kozak et al., 2024	Peripheral arterial disease in women	Revisão sistemática	Eslovênia/2024
Machuca; Rosales-Alvarez, 2024	Cardiovascular Disease in Women and the Role of Hormone Replacement Therapy	Revisão narrativa	Porto Rico/2024
Porterfield et al., 2024	Does hormone therapy exacerbate other venous thromboembolism risk factors?	Estudo de caso-controle	EUA/2024
Uddenberg et al., 2024	Menopause transition and cardiovascular disease risk	Ensaio clínico observacional	EUA/2024

Fonte: Autores, 2025.

#### 4. Discussão

A menopausa é um processo fisiológico marcado por mudanças relevantes na vida da mulher, com repercussões sistêmicas que incluem impacto importante sobre a saúde cardiovascular. A queda estrogênica contribui para alterações metabólicas e hemodinâmicas, influenciando perfil lipídico, distribuição de gordura corporal, pressão arterial e respostas inflamatórias, o que pode elevar o risco de doenças cardiovasculares (DCV) (Uddenberg et al., 2024). Entre os fatores de risco surgidos ou intensificados com a amenorreia permanente, destacam-se a piora do perfil lipídico e o acúmulo de gordura em compartimentos associados a maior risco cardiometabólico, como gordura epicárdica e pericárdica (Renke et al., 2023). Também há tendência ao ganho de peso e à elevação da pressão arterial, associadas à deficiência estrogênica e a mudanças no tônus vascular e no metabolismo energético (Khoudary et al., 2020).

Nesse cenário, a terapia de reposição hormonal (TRH) é amplamente utilizada para reduzir sintomas menopausais. Contudo, os resultados sobre seus efeitos cardiovasculares são heterogêneos: alguns estudos sugerem benefícios em grupos selecionados, enquanto outros apontam riscos relevantes, variando conforme idade,



tempo desde a menopausa, tipo hormonal, dose e via de administração (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024). Assim, a discussão contemporânea não se limita a “TRH é boa ou ruim”, mas a “para quem, quando, como e com qual formulação”.

### **TRH e saúde cardiovascular: idade, tempo de menopausa e via de administração**

A literatura tem investigado a TRH como estratégia para mitigar efeitos associados à queda do estradiol (E2) na menopausa, considerando que o estrogênio participa da manutenção da função endotelial, da regulação lipídica e de vias anti-inflamatórias (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024). Uma comparação entre estudos observacionais e ensaios clínicos evidenciou um padrão recorrente: estudos observacionais, frequentemente com mulheres mais jovens e com menor carga de comorbidades, indicam redução da incidência de DCV, enquanto ensaios clínicos randomizados, realizados com mulheres mais velhas e com maior tempo de menopausa (comumente >10 anos), não demonstram benefício cardiovascular consistente (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024). Essa discrepância alimenta a “Hipótese do Tempo”, ainda debatida, segundo a qual o estrogênio poderia exercer proteção vascular quando o endotélio está relativamente preservado; em contraste, na presença de aterosclerose estabelecida, seu potencial protetor seria limitado, podendo até favorecer eventos trombóticos e isquêmicos em determinados contextos (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024; Uddenberg et al., 2024).

Com base nessa hipótese e em evidências clínicas, recomendações atuais costumam apontar maior relação benefício-segurança quando a TRH é iniciada em mulheres com menos de 60 anos e/ou nos primeiros 10 anos após a menopausa, com menor incidência de efeitos adversos importantes nesse grupo (Mehta; Kling; Manson, 2021; Renke et al., 2023). Em populações mais jovens e saudáveis, a TRH foi associada à redução de risco para alguns desfechos coronarianos e diminuição de mortalidade geral em análises específicas. Por outro lado, em mulheres acima de 60 anos, alguns estudos identificaram aumento de risco para acidente vascular cerebral (AVC), reforçando que idade e tempo desde a menopausa são variáveis críticas na tomada de decisão (Goldstajn et al., 2023).

Apesar disso, evidências recentes sugerem que a discussão não deve ser encerrada apenas com o corte etário de 60 anos. Estudos vêm apontando que formulações específicas, sobretudo em baixas doses e por vias não orais (especialmente transdérmica e vaginal), podem apresentar perfil de risco cardiovascular mais favorável, inclusive em mulheres mais velhas, embora a indicação deva ser ainda mais criteriosa e individualizada (Baik; Baye; Mcdonald, 2024; Machuca; Rosales-Alvarez, 2024). Em um ensaio clínico analisando mulheres idosas, a monoterapia com estrogênio em baixa dose após os 65 anos foi associada à redução de mortalidade em comparação a nunca usar ou descontinuar a TRH após essa idade.

A redução foi atribuída ao decréscimo de comorbidades cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e tromboembolismo venoso (Baik; Baye; Mcdonald, 2024). Em contrapartida, dose média de estrogênio conjugado equino (CEE) por via oral não demonstrou benefício para desfechos cardiovasculares e, em algumas análises, associou-se a aumento de risco de doença cardíaca isquêmica e AVC (Baik; Baye; Mcdonald, 2024). Em relação a doenças coronarianas, o esquema CEE associado ao acetato de medroxiprogesterona (MPA) aparece como combinação mais problemática em determinados estudos, enquanto o uso isolado de CEE nem sempre apresenta a mesma magnitude de associação (Balasubramanian et al., 2020).



Outro eixo relevante é o papel do progestagênio/progesterona quando o útero está presente. A progesterona natural tem sido associada a perfil mais favorável do que algumas progestinas sintéticas, mas os resultados dependem do desfecho avaliado e do esquema combinado ao estrogênio (Baik; Baye; McDonald, 2024; Johansson et al., 2024; Chen; Wu; Huang, 2024). Em análises comparativas, combinações estrogênio-progestina podem reduzir risco para determinados desfechos (por exemplo, insuficiência cardíaca e tromboembolismo venoso em alguns contextos), enquanto estrogênio + progesterona mostrou benefício mais restrito em certas amostras. Isso reforça a necessidade de escolha individualizada, baseada em risco cardiovascular, risco trombótico, sintomas, idade, comorbidades e preferências da paciente.

No conjunto, os dados apontam tendência de maior segurança com doses mais baixas e com vias transdérmicas ou vaginal. A terapia com estradiol transdérmico e progesterona micronizada (frequentemente em regime intermitente) tem sido associada a melhora de função endotelial e de respostas fisiológicas ao estresse, ao passo que esquemas orais clássicos e tibolona foram relacionados a maior risco de eventos cardiovasculares em determinados subgrupos (Vaisar et al., 2021; Johansson et al., 2024; Baik; Baye; McDonald, 2024). Assim, embora a eficácia da TRH como prevenção de DCV não seja plenamente comprovada, há indícios de que a via e a formulação modifcam substancialmente o balanço risco-benefício (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024).

### **Acidente vascular cerebral**

O AVC é uma lesão neurológica aguda, de origem isquêmica ou hemorrágica, e representa um importante desfecho na avaliação de segurança da TRH. Dados epidemiológicos apontam carga relevante de mortalidade por AVC em mulheres e sugerem que a diferença em relação aos homens se torna mais significativa com o avanço da idade, o que reforça a menopausa como fator de risco potencial no envelhecimento feminino (Benjamin et al., 2020). Mulheres mais jovens tendem a apresentar menor incidência que homens da mesma faixa etária; com o envelhecimento, o risco aumenta, e a transição menopausal integra esse processo de vulnerabilidade.

Em estudo de alvo emulado realizado na Suécia com ampla amostra de mulheres na menopausa em uso de TRH, observou-se elevada proporção de eventos cardiovasculares no seguimento, incluindo eventos neurológicos. A tibolona mostrou associação mais forte com aumento de risco para infartos cerebrais e outros desfechos isquêmicos, enquanto outras modalidades apresentaram padrões distintos, como aumento de doenças cardíacas e tromboembolismo venoso sem incremento proporcional de infartos cerebrais em alguns esquemas (Johansson et al., 2024). Esses achados reforçam que “TRH” não é uma categoria homogênea: diferentes formulações podem alterar a probabilidade de AVC de modos diversos.

Por outro lado, estudos com estradiol transdérmico associado à progesterona micronizada, em mulheres de 45 a 60 anos na perimenopausa ou início da pós-menopausa, indicaram melhora em marcadores inflamatórios vasculares, pressão arterial e rigidez arterial variáveis que se relacionam ao risco de AVC (Gordon et al., 2020). Em paralelo, estudos com mulheres idosas demonstraram que certas combinações, especialmente estrogênio isolado em baixa dose, associaram-se à redução de mortalidade geral e diminuição de desfechos cardiovasculares; porém, esses efeitos não foram uniformes para todas as combinações, e os resultados variaram conforme dose e via (Baik; Baye; McDonald, 2024). A convergência entre estudos recentes está menos na afirmação de benefício universal e mais na defesa da individualização: o que parece seguro e potencialmente benéfico para um grupo pode ser inadequado para outro.



A via de administração é especialmente relevante para o AVC. Evidências sugerem que estrogênios orais, por sofrerem metabolismo de primeira passagem hepática, impactam mais triglicerídeos e fatores de coagulação, favorecendo risco trombótico e, consequentemente, risco de AVC em certos perfis (Mehta; Kling; Manson, 2021). Em contraste, vias transdérmica e vaginal parecem associar-se a menor risco relativo, inclusive em esquemas que, por via oral, apresentaram pior perfil de segurança (Baik; Baye; McDonald, 2024). Há ainda resultados sugerindo que, quando combinada à progesterona, a via oral pode não reproduzir o mesmo padrão de risco observado com estrogênio oral isolado, possivelmente por efeitos moduladores sobre lipídios e coagulação; entretanto, a explicação fisiopatológica exata para essa diferença permanece incompletamente descrita (Mehta; Kling; Manson, 2021; Baik; Baye; McDonald, 2024). Portanto, para prevenção e segurança, especialmente em mulheres com fatores de risco para AVC, a via transdérmica tende a ser preferida quando a TRH é indicada, sempre com avaliação individual.

### Pressão arterial

A pressão arterial é outra variável central na relação entre menopausa, TRH e risco cardiovascular. Estudos indicam que a TRH pode influenciar a pressão de maneira distinta conforme formulação e via de administração: a via oral tem sido associada a maior risco de hipertensão, enquanto a via transdérmica tende a não produzir impacto significativo nos níveis pressóricos (Vaisar et al., 2021). Essa diferença é clinicamente relevante porque a hipertensão é um dos principais fatores de risco modificáveis para AVC e doença coronariana.

Em ensaio clínico com mulheres perimenopáusicas e pós-menopáusicas precoces, a combinação de estradiol transdérmico com progesterona micronizada intermitente demonstrou melhora da sensibilidade barorreflexa em repouso e sob estresse, além de redução de pressão arterial diastólica, sugerindo benefício sobre regulação autonômica e hemodinâmica (Gordon et al., 2020). Outro achado importante foi a prevenção da redução da dilatação mediada por fluxo (FMD), medida relacionada à função endotelial e frequentemente prejudicada com o envelhecimento. A manutenção da FMD sugere preservação vascular, o que pode reduzir risco cardiovascular a médio e longo prazo (Vaisar et al., 2021). Assim, quando a TRH é necessária por sintomas e não há contraindicações, o estradiol transdérmico associado à progesterona micronizada aparece como opção com potencial efeito protetor sobre variáveis hemodinâmicas e endoteliais em grupos selecionados, especialmente em fases mais precoces da transição menopausal.

### Lipídios

Alterações lipídicas constituem um dos mecanismos mais discutidos no elo entre menopausa e risco cardiovascular. Em geral, a TRH pode elevar HDL e reduzir LDL, mas também pode aumentar triglicerídeos e fatores de coagulação, favorecendo estado de hipercoagulabilidade em determinados esquemas — sobretudo quando há efeito hepático mais pronunciado (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024). Assim, embora mudanças no LDL e HDL possam parecer favoráveis, o aumento de triglicerídeos e de marcadores pró-trombóticos pode limitar o benefício global, especialmente em pacientes com risco trombótico elevado.

A via transdérmica tem ganhado destaque por apresentar efeito metabólico e hemostático mais favorável, justamente por evitar a primeira passagem hepática. Em análises plasmáticas de mulheres na pós-menopausa, o estradiol transdérmico foi



associado a redução de LDL e resistência à insulina, além de mudanças na funcionalidade do HDL, com melhora de marcadores ligados ao efluxo de colesterol e ao transporte reverso, mecanismo essencial para remoção de colesterol periférico e metabolização hepática (Vaisar et al., 2021). Em alguns estudos, não houve aumento significativo da quantidade total de HDL, mas houve aumento no tamanho das partículas, o que pode aprimorar o transporte reverso de colesterol e, potencialmente, reduzir risco de DCV (Vaisar et al., 2021).

Embora estrogênios orais possam melhorar lipoproteínas, esse benefício pode ser compensado pelo aumento do risco trombótico. Evidências sugerem que estrogênios orais sem progestágenos podem melhorar lipoproteínas, glicemia e insulina, enquanto a adição de progestágenos atenua parte desses ganhos; a progesterona micronizada tende a causar menor impacto negativo quando comparada a progestinas sintéticas (Shufelt; Manson, 2021; Chen; Wu; Huang, 2024). Estudos em populações com doença coronariana, como o HERS, também demonstraram melhora lipídica, mas isso não necessariamente se traduz em redução de eventos clínicos, reforçando que o perfil lipídico é apenas uma parte do risco cardiovascular total (Vaisar et al., 2021).

Assim, a individualização da terapia, com preferência por via transdérmica e uso de progesterona micronizada quando necessária, tem sido proposta como estratégia para maximizar benefícios metabólicos e reduzir riscos trombóticos (Vaisar et al., 2021; Shufelt; Manson, 2021). A avaliação do risco global (pressão arterial, histórico familiar, presença de diabetes, obesidade, tabagismo, trombofilias, enxaqueca com aura e outros) permanece indispensável.

### **Tromboembolismo venoso**

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das principais preocupações de segurança na TRH e, historicamente, marcou a percepção pública e clínica após resultados iniciais da Women's Health Initiative (WHI), que sugeriram aumento do risco de TEV, incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda (Balasubramanian et al., 2020; Morris; Talaulikar, 2022). Esse período foi acompanhado por queda do uso de TRH e aumento de hesitação, especialmente em mulheres com sintomas intensos ou com risco trombótico prévio.

Evidências mais recentes, entretanto, demonstram que o risco tromboembólico não é uniforme. Ele depende da via, do tipo hormonal, do uso isolado ou combinado e de fatores individuais (genéticos e clínicos), como comorbidades, imobilização, cirurgias, câncer e condições hipercoaguláveis (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024; Morris; Talaulikar, 2022). Um estudo de caso-controle de grande amostra comparou TRH com outros fatores de risco estabelecidos para TEV e mostrou que condições não hormonais como câncer metastático, internação/cirurgia recente, trauma, alta carga de comorbidades e história de hipercoagulabilidade apresentaram razões de chance muito superiores às exposições hormonais (Porterfield et al., 2024). O uso hormonal recente aumentou o risco, mas em magnitude menor: o risco associado à TRH foi inferior ao observado com contraceptivos hormonais combinados, que apresentaram elevação bem mais acentuada (Porterfield et al., 2024). Esses achados sugerem que, embora a TRH aumente o risco em relação a não usuárias, ela não deve ser tratada, isoladamente, como contraindicação absoluta; a decisão deve considerar o conjunto do risco e os benefícios clínicos.

A suscetibilidade genética também é relevante. Em estudo de coorte, usuárias atuais de TRH apresentaram maior risco de TEV, com aumento semelhante no estrogênio isolado e risco maior no estrogênio combinado à progestina. Além disso, mulheres com



escore genético moderadamente elevado tiveram risco significativamente maior de TEV, sugerindo que ferramentas genéticas podem auxiliar na estratificação e na individualização da prescrição, especialmente em mulheres mais jovens e candidatas ao uso prolongado (Kim et al., 2022).

Quanto à via, há convergência robusta: estrogênio oral associa-se a maior risco de TEV do que a via transdérmica, e esse risco tende a aumentar quando associado a determinados progestágenos. A progesterona micronizada mantém perfil mais favorável entre opções progestagênicas, enquanto vias transdérmicas se associam a menor impacto em marcadores pró-trombóticos e inflamatórios, como proteína C-reativa, além de menor risco de TEV e, em alguns contextos, menor risco de AVC (Mehta; Kling; Manson, 2021; Shufelt; Manson, 2021; Machuca; Rosales-Alvarez, 2024). Importante destacar que a via transdérmica mantém eficácia comparável à via oral em vários desfechos não cardiovasculares (como saúde óssea), o que fortalece sua posição como alternativa preferencial em mulheres com risco trombótico aumentado ou fatores de risco cardiovascular.

O tipo de hormônio também importa: revisões sistemáticas sugerem maior segurança com estradiol e progesterona natural em comparação a estrogênios conjugados equinos e progestinas sintéticas específicas, incluindo derivados de norgestrel, e estudos longitudinais indicam menor incidência de TEV com combinações E2/P4 em comparação a esquemas CEE/MPA (Graham et al., 2022; Khoudary et al., 2020; Panay et al., 2023). Ainda assim, são necessários estudos de longo prazo e com diferentes perfis populacionais para consolidar conclusões definitivas.

## 5. Conclusão

A análise integrada da literatura indica que a TRH não deve ser prescrita com a finalidade exclusiva de prevenção primária de doenças cardiovasculares. Seu papel principal permanece o tratamento de sintomas menopausais, com possível benefício cardiovascular em grupos selecionados, sobretudo quando iniciada precocemente (nos primeiros 10 anos após a menopausa) e em mulheres com menos de 60 anos e baixo risco trombótico, conforme parte das evidências disponíveis (Mehta; Kling; Manson, 2021; Renke et al., 2023). Fatores como idade, tempo desde a menopausa, via de administração, dose, tipo de estrogênio e escolha do progestagênio/progesterona (quando necessário) são determinantes para o balanço risco-benefício.

Há tendência consistente de melhor perfil de segurança com estradiol por via transdérmica e com progesterona micronizada, quando indicada, além de preferência por doses mais baixas e monitoramento clínico adequado. Em contraste, a via oral, especialmente com determinadas formulações e em pacientes com maior risco, associa-se a maior probabilidade de TEV e, em alguns cenários, de AVC, reforçando o papel decisivo da via de administração e da escolha do esquema terapêutico (Machuca; Rosales-Alvarez, 2024; Mehta; Kling; Manson, 2021).

Por fim, a heterogeneidade dos estudos, diferenças metodológicas e vieses potenciais impedem consenso absoluto sobre riscos e benefícios em todas as populações. Por isso, recomenda-se abordagem individualizada, baseada em estratificação de risco, com discussão compartilhada entre profissional e paciente, considerando sintomas, comorbidades, histórico pessoal e familiar, riscos trombóticos, preferências e objetivos de cuidado.



## Referências

- 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*, 4 abr. 2024. DOI: 10.1097/GME.0000000000002335.
- BALASUBRAMANIAN, R. et al. Metabolomic effects of hormone therapy and associations with coronary heart disease among postmenopausal women. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, v. 13, n. 6, p. e002977, 2020.
- BENJAMIN, E. J. et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 139, n. 10, p. 56–528, 5 mar. 2020.
- CHEN, Z.; WU, C.; HUANG, Z. Association between estrogen replacement therapy and heart failure in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine*, v. 181, p. 107909, 19 fev. 2024.
- EL KHOUDARY, S. R. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 142, n. 25, 30 nov. 2020.
- EL KHOUDARY, S. R. et al. Heart fat and carotid artery atherosclerosis progression in recently menopausal women: impact of menopausal hormone therapy: the KEEPS trial. *Menopause*, v. 27, n. 3, p. 255–262, mar. 2020.
- GOLDŠTAJN, M. Š. et al. Efeitos da terapia de reposição hormonal transdérmica versus oral na pós-menopausa: uma revisão sistemática. *Arquivos de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 307, n. 6, p. 1727–1745, 2023.
- GORDON, J. L. et al. The effect of perimenopausal transdermal estradiol and micronized progesterone on markers of risk for arterial disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 5, p. e2050–e2060, 2020.
- GRAHAM, S. et al. Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins. *Gynecological Endocrinology*, v. 38, n. 11, p. 891–910, nov. 2022.
- JOHANSSON, T. et al. Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial. *BMJ*, v. 387, p. e078784, 27 nov. 2024.
- 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*, v. 29, n. 3, p. 293–303, 2022.
- KIM, J. E. et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Scientific Reports*, v. 10, p. 20631, 26 nov. 2020.
- KOZAK, M. et al. Peripheral arterial disease in women. *Vasa*, 17 jul. 2024.



MACHUCA, J. N.; ROSALES-ALVAREZ, C. P. Doença cardiovascular em mulheres e o papel da terapia de reposição hormonal. *Cureus*, v. 16, n. 9, p. e69752, 2024.

MEHTA, J.; KLING, J. M.; MANSON, J. E. Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: current concepts. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 564781, 26 mar. 2021.

MORRIS, G.; TALAULIKAR, V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reproductive Health*, v. 29, n. 1, p. 33–41, 27 dez. 2022.

PANAY, N. et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*, v. 172, p. 23–31, jun. 2023.

PORTERFIELD, L. et al. Does hormone therapy exacerbate other venous thromboembolism risk factors? *Menopause*, v. 31, n. 2, p. 123–129, 2024.

RENKE, G. et al. Cardio-metabolic health and HRT in menopause: novel insights in mitochondrial biogenesis and RAAS. *Current Cardiology Reviews*, v. 19, 6 fev. 2023.

SHUFELT, C. L.; MANSON, J. E. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease: the role of formulation, dose, and route of delivery. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 106, n. 5, p. 1245–1254, 23 abr. 2021.

UDDENBERG, E. R. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk. *Maturitas*, v. 185, p. 107974, 1 jul. 2024.

VAISAR, T. et al. Perimenopausal transdermal estradiol replacement reduces serum HDL cholesterol efflux capacity but improves cardiovascular risk factors. *Journal of Clinical Lipidology*, v. 15, n. 1, p. 151–161.e0, jan.–fev. 2021.