

CAPÍTULO 85

DOI: 10.4322/978-65-995353-8-3-085

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Tatiana Yoshida Minakami¹, Abílio José de Oliveira Neto², Daniel Soares de Araújo³,
Fabriny Carezolli Medeiros de Assis⁴, Katryne Alves de Castro⁵, Kívyá Barbosa
Rodrigues⁶, Larissa Cristina dos Santos Camargos⁷, Lauren Soares Luz⁸, Vithoria
Maria Bernieri Iffert⁹, Nathalia Gomes Agulhon¹⁰, Radmila Ferreira Monteiro¹¹,
Samara Pires Coelho¹², Sérgio Parreira Batista¹³, Willian Bori borges¹⁴

¹Universidade de Rio Verde, (tatiminakami@gmail.com)

²Universidade de Rio Verde, (abilioneto014@gmail.com)

³Centro Universitario Alfredo Nasser, (danielpequi@hotmail.com)

⁴Universidade de Rio Verde, (fabrinycaresolli@hotmail.com)

⁵Universidade de Rio Verde, (katrynecastro089@gmail.com)

⁶Universidade de Rio Verde, (kbrs2@hotmail.com)

⁷Universidade de Rio Verde, (larissacristinacamargos@hotmail.com)

⁸Universidade de Rio Verde, (laurensuluz@hotmail.com)

⁹Universidade de Rio Verde, (vithoriabernierii@gmail.com)

¹⁰Universidade de Rio Verde, (nathagulhon22@gmail.com)

¹¹Universidade Evangélica do Goiás, (radmilamontf2@gmail.com)

¹²Universidade de Rio Verde, (pirescsamara@gmail.com)

¹³Universidade de Rio Verde, (sergio14_@outlook.com)

¹⁴Universade de Rio Verde, (willianborbe@hotmail.com)

Resumo

Objetivo: O presente estudo tem por objetivo analisar os impactos da terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foram utilizados os bancos de dados: *US National Library of Medicine* (PUBMED) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences* (LILACS) e *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS). Para seleção dos estudos elegíveis foram utilizados os unitermos: “teraía de reposição hormonal” AND “saúde da mulher” AND “menopausa”. A busca foi compreendida nos idiomas português, inglês e

espanhol e que estivessem entre os anos de 2000 e 2022. Não foram considerados estudos que não se relacionavam com a temática ou que não contemplavam o período analisado. **Resultado E Discussão:** A TRH, embora não totalmente desprovida de riscos, surgiu com o propósito de aliviar sintomas e de agir preventivamente, e reduzir assim o aparecimento de doenças. Ademais, os hormônios esteroides sexuais femininos incluem principalmente os estrogênios e a progesterona. Entre as vias de administração, a oral apresenta como vantagens o menor custo, a maior facilidade de administração. A TRH está diretamente ligada à prevenção de fraturas osteoporóticas, sintomas da peri-menopausa, no humor e muitos outros aspectos. Conclusão: A menopausa é um período fisiológico normal da vida da mulher, todavia representa uma fase de intensa modificação e peculiaridades que atingem aspectos físicos e psicológicos, que, de forma direta, interfere na qualidade de vida. Portanto, deve-se voltar especial atenção para esse tema, especialmente no que se refere ao tratamento, onde a TRH toma posição de destaque por conta da sua eficiente aplicabilidade.

Palavras-chave: Terapia de reposição hormonal; saúde pública; menopausa.

Área Temática: Saúde Pública

E-mail do autor principal: tatiminakami@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A Reposição Hormonal é uma terapia realizada com estrógenos, o qual representa um grupo de substâncias derivadas da aromatização de andrógenos precursores, progestógenos que em certo número advém da progesterona sinteticamente alterada e associações, as quais vem sendo usadas no controle de manifestações vasomotoras e urogenitais decorrentes do decréscimo de produção de esteroides, tendo em base seus princípios, a mesma também auxilia no rejuvenescimento da pele, na manutenção da libido, melhora da qualidade de vida e atua como adjuvante no controle da depressão associada à menopausa (SILVA, 2019).

Nos anos 70, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) foi severamente condenada pelo sugerido aumento de risco de câncer de mama e endométrio em mulheres expostas. Nos anos subsequentes, criticaram-se a natureza e a magnitude desse risco, pois a maioria dos efeitos negativos relacionava-se a uso de estrógenos sem oposição de progestógenos. A partir de então, o uso da combinação foi avaliado em diversos estudos observacionais que sugeriram inúmeros benefícios da suplementação hormonal: prevenção de doença cardiovascular, osteoporose e declínio cognitivo (WANNMACHER; LUBIANCA, 2004).

No Brasil, como em um número crescente de países do mundo, as mulheres já vivem, em média, quase um terço das suas vidas na fase pós-menopausa. Neste contexto, o debate sobre os possíveis benefícios e efeitos indesejáveis da terapia de reposição hormonal sobre a saúde e a qualidade de vida assumiu grande relevância em anos recentes (ARANHA *et al.*, 2004).

Além disso, a terapia hormonal na menopausa tem o estrogênio como principal componente reconhecido para o tratamento dos sintomas, seja sob a forma de estrogênios equinos conjugados (CEEs), estrogênios conjugados sintéticos, 17 β -estradiol micronizado, estriol, valerato de estradiol ou hemi-hidrato de estradiol. Em mulheres com um útero intacto a progesterona (hidroxiprogesterona, progesterona micronizada ou acetato de medroxiprogesterona (MPA) também deve fazer parte da TH (ABREU *et al.*, 2021).

A TRH, embora não totalmente desprovida de riscos, surgiu com o propósito de aliviar sintomas e de agir preventivamente, e reduzir assim o aparecimento de doenças. A decisão de uma mulher em usar essa terapia é um processo complexo determinado pela recomendação de seu médico, o risco individual de doenças, as atitudes frente à menopausa, aos valores, sintomas e ao meio ao qual a mulher pertence. A terapêutica hormonal tem passado, nos últimos anos por dúvidas e incertezas, em consequência de diversas publicações relacionadas a seu uso e desta forma, torna-se importante analisar as vantagens e desvantagens dessa terapia, uma vez que surge de tempos em tempos, uma literatura contraditória a esse respeito (GIACOMINI; APARECIDA; MELLA, 2006).

A terapêutica hormonal tem passado, nos últimos anos por dúvidas e incertezas, em consequência de diversas publicações relacionadas a seu uso e desta forma, torna-se importante analisar as vantagens e desvantagens dessa terapia, uma vez que surge de tempos em tempos, uma literatura contraditória a esse respeito. Estudos voltados para este contexto tornam-se de grande valia, pois reúne informações importantes, atualizadas e pertinentes sobre aplicabilidade, riscos e também os benefícios associados a reposição hormonal em mulheres. Portanto, o objetivo desta revisão é analisar os impactos da terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa.

2 MÉTODO

O presente estudo é uma revisão integrativa. Foi utilizado os bancos de dados: PubMed (US National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) de dados científicos até 22 de Março de 2022, em inglês, português e estanho, com estudos publicados entre os anos de 2000 e 2022.

2.1 Estratégia de pesquisa

Foi utilizado os unitermos para ir de encontro à temática, IRC e ND, com um desenho prospectivo: “Terapia de Reposição Hormonal” AND “mulher” AND “menopausa”. Utilizou-se

o operador booleano “AND” para a procura dos artigos. Para complementar as buscas nas bases de dados, revisamos todas as referências dos artigos selecionados e dos artigos de revisão.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: estudo original e não original, publicado em periódico com corpo editorial, publicados na íntegra, entre os anos de 2000 e 2022 e que estivessem nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram excluídos, editoriais, comentários, cartas aos editores, resumos, estudos qualitativos, estudos que relataram apenas uma análise transversal, ensaios, estudos que relataram método de pesquisa ou validação de instrumento e estudos de acompanhamento que não tiveram um grupo de comparação.

2.3 Seleção e extração dos artigos

Após a aplicação dos critérios adotados, a seleção dos estudos ocorreu em três etapas: 1ª etapa - leitura dos títulos; 2ª etapa - leitura dos resumos dos artigos selecionados na 1ª etapa; e 3ª etapa - leitura na íntegra dos artigos selecionados na 2ª etapa.

Dos 40 artigos obtidos na busca inicial, 33 deles foram selecionados após a leitura dos títulos (1ª etapa) e, dentre estes, 09 foram excluídos após a leitura dos resumos (2ª etapa), já que não atendiam integralmente aos critérios de inclusão.

Permaneceram, portanto, para leitura na íntegra (3ª etapa), 24 artigos, dentre os quais, excluiu-se 14 artigos, que estavam em desacordo com os critérios de inclusão, alcançando o total de 10 trabalhos.

A cada fase, caso houvesse divergências, um segundo autor era solicitado a julgar, e a decisão final era tomada por consenso ou maioria. Após a seleção dos estudos, os dados de interesse foram registrados em planilha padronizada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Hormônios sexuais femininos, características e funções

A hipófise é uma glândula endócrina, localizada na base do cérebro ligada ao hipotálamo, fisiologicamente ela é dividida em duas porções distintas, a hipófise anterior também chamada de adenohipófise, e hipófise posterior ou neurohipófise, deve-se ressaltar a adenohipófise por conta de seu desempenho nas funções metabólicas do organismo humano, especialmente na fisiologia feminina, destacando-se a secreção dos hormônios gonodotrópicos, folículoestimulante e luteinizante, que controlam o crescimento ovariano e suas atividades

hormonais (SILVA, 2019).

Os hormônios esteroides sexuais femininos incluem principalmente os estrogênios e a progesterona. São sintetizados a partir do colesterol em vários tecidos endócrinos, ligam-se a proteínas carreadoras e são levados pela corrente sanguínea até suas células-alvo. Afetam o desenvolvimento e o comportamento sexual e uma variedade de outras funções reprodutivas e não reprodutivas, por meio da ação em receptores nucleares modificando a expressão de genes específicos (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Dentre os hormônios sexuais, os estrógenos vêm recebendo maior atenção por serem compostos extremamente ativos biologicamente. Os estrógenos naturais 17β -estradiol (E2), estriol (E3), estrona (E1) e o sintético 17α -etinilestradiol (EE2), desenvolvido para uso médico em terapias de reposição, são os que despertam maior preocupação, tanto pela potência como pela quantidade contínua introduzida no ambiente. Estes hormônios possuem a melhor conformação reconhecida pelos receptores e, portanto, resultam em respostas máximas, sendo considerados como responsáveis pela maioria dos efeitos disruptores desencadeados pela disposição de efluentes (REIS FILHO; DE ARAÚJO; VIEIRA, 2006).

Ademais, os níveis normais de estrógenos circulantes implicam o adequado desenvolvimento e manutenção dos órgãos sexuais e a presença de características sexuais secundárias femininas. A progesterona, por sua vez, é um modulador chave das funções reprodutivas normais. Estas funções incluem a ovulação, desenvolvimento uterino e das glândulas mamárias, e a expressão neurocomportamental associada com a capacidade de resposta sexual (ABREU *et al.*, 2021).

Os hormônios são responsáveis pela integração da atividade de sistemas orgânicos. As mulheres em idade reprodutiva produzem todas as classes de esteroides sexuais, estrógenos, progestinas e androgênios. A maturação e a diferenciação do epitélio do colo uterino dependem da ação hormonal do estrogênio e progesterona, determinando o predomínio de células de determinado grau de diferenciação, de acordo com a faixa etária e a fase do ciclo menstrual da mulher. Para tanto, o diagnóstico da menopausa é clínico, amenorreia por um ano, com sinais de hipoestrogenemia e níveis séricos elevados de hormônio folículo-estimulante (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

3.2 Terapia de Reposição Hormonal

A TRH consiste fundamentalmente na reposição de estrogênios, estes são empregados em doses capazes de manter níveis plasmáticos suficientes para avaliar os sintomas vasomotores, reverter a atrofia urogenital e prevenir a osteoporose. Os estrogênios empregados

são: estradiol, conjugados equíneos, estriol e promestrino (CELSON; GEBARA; ANDRADE, 2008).

Entre as vias de administração, a oral apresenta como vantagens o menor custo, a maior facilidade de administração, bem como a possibilidade de ajuste de dose e interrupção sempre que for necessário. Os estrogênios, quando administrados por via oral, são metabolizados no fígado e excretados pela urina e bile. Na passagem pelo fígado, inibe a lipase hepática, estimulando a síntese do HDL-colesterol. Portanto, a via oral proporciona incremento do HDL-colesterol, melhorando, assim, o perfil lipídico (FONSECA, 2021).

O estrógeno e o progestogênio são mais prescritos em forma de comprimido e são amplamente distribuídos, tais como: Cicloprimogyna® , Dilena® , Prefest® , Premelle Ci- clo®. Os diferentes efeitos dos hormônios vão depender de sua natureza, da dose de administração e do tempo de uso, como também as respostas podem diferir de acordo com a natureza de cada paciente (OLIVEIRA; CHAVES, 2011).

Quando a opção para redução da sintomatologia do climatério e o uso de suplementação de TRH, deve-se levar em conta que todas as mulheres tem históricos médicos divergentes e que a resposta ao tratamento é individual, o que resulta na necessidade de diferentes doses de TRH. Assim, deve-se chamar atenção para o fato de que a reposição hormonal, quando realizada, deve sempre ser exclusiva para cada mulher. Portanto, a decisão de opção por esse tratamento dependerá da aceitação da paciente, sendo que ela deve ser esclarecida sobre todos os seus efeitos positivos e negativos (GRINGS *et al.*, 2009).

3.3 Benefícios da terapia de reposição hormonal

A TRH está diretamente ligada à prevenção de fraturas osteoporóticas, já que os estrógenos estão supostamente ligados a uma melhoria da densidade óssea em vários sítios anatômicos, bem como da resistência óssea a fraturas (POLONINI; RAPOSO; BRANDÃO, 2011).

Ademais, a terapia com estrogênio é comprovadamente muito eficaz na mitigação dos sintomas da peri-menopausa que, para muitas mulheres, resulta em melhorias significativas na qualidade de vida. Somado a isso, alguns estudos relacionaram a terapia hormonal com benefícios cognitivos. O tipo de estrogênio e progesterona poderiam influenciar nos resultados: 17b-estradiol, delta 8,9 dehidroestrone e levonorgestrel podem melhorar o aprendizado e a memória, enquanto estrone, o etinilestradiol, progesterona natural e vários progestágenos sintéticos (acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrone) (ABREU *et al.*, 2021).

Além disso, o receio de ganhar peso com a reposição hormonal constitui uma das maiores causas de má aderência e abandono da TRH, entretanto a maioria dos estudos mostra o contrário, as usuárias ganham menos peso e gordura corporal que as não usuárias. Estudos concluem que não existem evidências de que a TRH com estrógeno isolado ou combinado com progestágeno acarrete modificação no peso corporal (PADINI, 2014).

Existem evidências de que os estrogênios também exercem influência sobre o humor, potencializando o efeito de substâncias antidepressivas. As mulheres sofrem muito mais de depressão que os homens. Contudo, durante o ciclo de vida, um dos períodos de maior risco para a depressão é a perimenopausa, quando o estado hormonal encontra-se caótico. Sendo a progesterona antagonista do estrógeno em alguns tecidos, é provável que ela neutralize os efeitos positivos deste hormônio sobre o humor das mulheres (CAMARGOS; NASCIMENTO, 2009).

No que diz respeito à quantidade de ferro presente no corpo da mulher, os resultados das pesquisas indicam que a reposição hormonal manteve os estoques de ferro normais. A manutenção do estado férrico em níveis normais pode ser considerada um efeito benéfico da TRH, uma vez que em casos normais ou baixos protegem as mulheres menopausadas do estresse oxidativo. Há relatos, ainda, de que a ausência de estresse oxidativo conduz à diminuição do risco de desenvolvimento de doenças cardíacas e de câncer em mulheres pré-menopausadas e menopausadas (RÉSIO *et al.*, 2003).

Além dos benefícios citados, é interessante observar que o perfil de estilo de vida das usuárias de TRH difere em várias maneiras das não usuárias. Por exemplo, usuárias de TRH são, em análise populacional, mais magras, com maior nível educacional, exercitam-se e ingerem álcool com maior frequência, fatores estes ligados a um maior risco de câncer de mama e a um menor risco de doenças cardiovasculares. A TRH também é mais frequentemente usada por mulheres que já passaram por histerectomia e ooforectomia, condições associadas a maiores riscos de osteoporose e menores riscos de câncer de mama. Usuárias em longo prazo são pacientes com maior capacidade de adesão a terapêuticas, o que, por si só, já é associado a melhores condições de saúde (POLONINI; RAPOSO; BRANDÃO, 2011).

3.4 Riscos associados à Terapia de Reposição Hormonal

A utilização da terapia de reposição hormonal tem sido relacionada com aumento do risco de Tromboembolismo Venoso (TEV). Este risco com a TRH supõe ser maior em mulheres com história pessoal ou familiar de trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar, assim

como presença de severas veias varicosas, obesidade, cirurgia, trauma, câncer, ou permanência no leito por longo período (OLIVEIRA; CHAVES, 2011).

Vale salientar que o TEV é o principal efeito colateral da TRH, pois aumenta o risco de fenômenos tromboembólicos em duas vezes aproximadamente e este risco é incrementado pela obesidade, trombofilia, idade superior a 60 anos, cirurgia e imobilização. Estudos têm mostrado que o risco de TEV é maior entre usuárias de TRH por via oral, a qual é a mais usada atualmente, do que em não usuárias, ou usuárias por via não oral (GELATTI *et al.*, 2015).

Além disso, a progesterona associada ao estrogênio pode ser o principal fator da influência do risco de câncer de mama, já que o pico da atividade mitótica na mama ocorre durante a fase lútea do ciclo menstrual. Dados recentes mostram que a estrogenerioterapia isolada não aumenta o risco para o câncer da mama em mulheres após a menopausa, enquanto que a terapia combinada estroprogestativa aumenta o risco em 26% comparado ao placebo (OLIVEIRA; CHAVES, 2011).

Ademais, o risco de acidente vascular cerebral (AVC) aumenta exponencialmente com o avançar da idade. A TRH pode ser responsável por 1 caso adicional em 10.000 mulheres que iniciaram o tratamento antes dos 50 anos de idade, 2 casos para mulheres entre 55 e 60 anos e 7 casos para mulheres com idade superior a 65 anos. O risco de AVC, além da idade, também pode ser dependente da dose, da via de administração do estrógeno e da associação com progestágenos. A via não oral em alguns estudos está associada a um menor risco de AVC (PARDINI, 2014).

4 CONCLUSÃO

A TRH é uma terapia que se apresenta envolta de muitos questionamentos e críticas, toda via, com base nas evidências atuais disponíveis, nota-se que é uma terapia eficaz e segura, desde que realizada com cautela, devidamente acompanhada por um profissional qualificado e dentro dos limites evidenciados pela ciência. Frente aos riscos estabelecidos, a TRH só deve ser indicada em tratamento de curto prazo para controle sintomático de alterações vasomotoras e geniturinárias. Os resultados dos estudos contemporâneos fundamentam tal decisão. A menopausa é um período fisiológico normal da vida da mulher, representando uma fase de intensa modificação e peculiaridades que atingem aspectos físicos e psicológicos, que, de forma direta, interfere na qualidade de vida. Portanto, deve-se voltar especial atenção para esse tema, especialmente no que se refere ao tratamento, onde a TRH toma posição de destaque por conta da sua eficiente aplicabilidade.

REFERÊNCIAS

- ABREU, I. et al. Uso de estrogênio e progesterona na terapia hormonal pós-menopausa: revisão sistemática de sua influência no domínio cognitivo. **Research Society and Development**, v. 2021, p. 1–12, 2021.
- ARANHA, R. N. et al. Análise de correspondência para avaliação do perfil de mulheres na pós-menopausa e o uso da terapia de reposição hormonal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 1, p. 100–108, 2004.
- CAMARGOS, A. L.; NASCIMENTO, E. DO. Terapia de reposição hormonal e desempenho cognitivo na terceira idade. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 26, n. 4, p. 437–443, 2009.
- CELSONO, O.; GEBARA, E.; ANDRADE, J. P. DE. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arquivos brasileiros de cardiologia**. São Paulo. Vol. 91, no. 1 supl. 1 (jul. 2008), p. 1-23, 2008.
- FONSECA, A. M. *et al.* Esquemas de terapia de reposição hormonal no climatério. **Revista da Associação Médica Brasileira [online]**, v. 47, n. 2, 2009.
- GELATTI, G. T. *et al.* Via de administração da reposição hormonal utilizada por mulheres pós-menopausa e a sua relação com os fatores de risco cardiovasculares apresentados. **Revista Biomotriz**, v.9, n. 1, p. 138–149, 2015.
- GIACOMINI, D. R.; APARECIDA, E.; MELLA, C. Reposição Hormonal: vantagens e desvantagens. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 27, n. 1, p. 71-92, 2006.
- GRINGS, A; *et al.* Riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na menopausa. **Rev. bras. anal. clin**, p. 231-234, 2009.
- OLIVEIRA, J. *et al.* Padrão hormonal feminino : menopausa e terapia de reposição Female hormone pattern : menopause and replacement therapy. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 3, p. 198–210, 2016.
- OLIVEIRA, J. P. DE; CHAVES, A. C. P. O uso da terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa. **Infarma**, v. 23, n. 9/12, p. 15–22, 2011.
- PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa Hormone replacement therapy in menopause. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 2, p. 10, 2014.
- POLONINI, H. C.; RAPOSO, N. R. B.; BRANDÃO, M. A. F. A terapia de reposição hormonal e a saúde da mulher no climatério: riscos e benefícios. **Revista de APS**, v. 14, n. 3, p. 354–361, 2011.
- REIS FILHO, R. W.; DE ARAÚJO, J. C.; VIEIRA, E. M. Hormônios sexuais estrógenos: Contaminantes bioativos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 817–822, 2006.

RÉSIO, M. P. Z. *et al.* Efeito da terapia de reposição hormonal sobre o estado férrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 295–300, 2003.

SILVA, M. M. DA; BUENO, R. G. P. DE C. Evidências Contemporâneas Sobre O Uso Da Terapia De Reposição Hormonal. **Brazilian journal of health review**, v. 2, n. 2, p. 925-969, 2019.

WANNMACHER, L.; LUBIANCA, J. Terapia de reposição hormonal na menopausa: Evidências atuais. **Ministério da Saúde**. Brasília-DF, 2004.