

TERAPIA HORMONAL NA MENOPAUSA E OSTEOPOROSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Débora Del Bianco¹, Fernanda Veeck Sosa¹, Vinicius Cestari do Amaral¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p1608-1630>

Artigo recebido em 11 de Outubro e publicado em 21 de Novembro de 2025

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A osteoporose é uma doença caracterizada pela baixa densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura da mesma, com estrutura altamente porosa associada ao aumento da fragilidade óssea e consequente aumento do risco de fratura. Em virtude disso, é considerada um desafio para a saúde pública, acometendo principalmente mulheres na pós-menopausa, uma vez que neste período ocorre a diminuição da produção de estrogênio, hormônio que age no processo de remodelamento e reparação óssea, com significativa morbidade e mortalidade. Atualmente existem diversas substâncias que visam tratar a osteoporose, sendo substâncias análogas ou com ações análogas a estrogênios. No entanto, não existe consenso entre os estudos sobre qual a melhor alternativa terapêutica, bem como precisão na escolha clínica de acordo com as características individuais das pacientes. Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as terapias de reposição hormonal para osteoporose em mulheres menopausadas. Trata-se de uma revisão bibliográfica tipo sistemática, com análise de estudos que contemplem critérios de inclusão pré estabelecidos, janeiro de 2018 a dezembro de 2023. A base de dados utilizada para consulta foi o PubMed. Por meio dos resultados obtidos na presente revisão, espera-se uma melhor compreensão das diferentes terapias de reposição hormonal utilizadas na osteoporose no período de pós-menopausa. Por conseguinte, pode-se esperar também um aperfeiçoamento da prescrição médica dessas substâncias, o que possibilitaria uma elevação na qualidade de vida daqueles que utilizam a medicação para este fim. A terapia de reposição hormonal reduziu os níveis séricos de marcadores de reabsorção óssea, aumentou a densidade mineral e diminuiu os índices de fraturas osteoporóticas em comparação com o placebo. Esses resultados foram mais pronunciados quando a terapia foi administrada a mulheres com até 60 anos ou até 10 anos após a menopausa. Portanto, a prescrição deve ser individualizada, considerando os riscos e benefícios para cada paciente. É fundamental realizar novos estudos para correlacionar a eficácia da TRH com os outros tratamentos disponíveis na menopausa.

Palavras-chave: osteoporose, menopausa, pós-menopausa, terapia de reposição hormonal, revisão sistemática.

Menopausal Hormone Therapy and Osteoporosis: A Systematic Review

ABSTRACT

Osteoporosis is a disease characterized by low bone mineral density and deterioration of its microarchitecture, resulting in a highly porous structure associated with increased bone fragility and, consequently, an elevated risk of fractures. As a result, it is considered a public health challenge, predominantly affecting postmenopausal women, as this period is marked by a decrease in estrogen production, a hormone that plays a role in bone remodeling and repair, leading to significant morbidity and mortality. Currently, various substances aim to treat osteoporosis, including those that are analogous to or have similar actions to estrogens. However, there is no consensus among studies regarding the best therapeutic alternative, nor precision in clinical choices based on the individual characteristics of patients. Thus, this study aims to conduct a bibliographic review of hormone replacement therapies for osteoporosis in postmenopausal women. This is a systematic bibliographic review, analyzing studies that meet predetermined inclusion criteria from January 2018 to December 2023. The database used for consultation was PubMed. Through the results obtained in this review, it is expected to achieve a better understanding of the different hormone replacement therapies used for osteoporosis during the postmenopausal period. Consequently, it is also anticipated that this will lead to an improvement in the medical prescription of these substances, potentially enhancing the quality of life for those using medication for this purpose. Hormone replacement therapy has been shown to reduce serum levels of bone resorption markers, increase mineral density, and decrease the incidence of osteoporotic fractures compared to placebo. These results were more pronounced when therapy was administered to women aged up to 60 years or within 10 years after menopause. Therefore, prescriptions should be individualized, considering the risks and benefits for each patient. It is crucial to conduct further studies to correlate the efficacy of hormone replacement therapy with other available treatments during menopause.

Keywords: osteoporosis, menopause, post menopause, hormone replacement therapy, systematic review

Instituição afiliada – 1. UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA - CAMPUS JAÚ

Autor correspondente: Débora Del Bianco dehdelbianco@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A menopausa é um processo fisiológico pertencente ao envelhecimento natural feminino (GENAZZANI et al., 2021) (YANG et al., 2022), definido como o término permanente dos ciclos menstruais da mulher por 12 meses consecutivos, culminando no fim da fertilidade feminina. Esta condição resulta da depleção dos folículos primordiais nos ovários, o que ocasiona a diminuição da secreção de seus hormônios: estrogênio e progesterona. Assim, a redução da função ovariana impede a retroalimentação negativa sobre os hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), proporcionando a elevação das concentrações de, principalmente, FSH (LI et al., 2021).

A idade média de sua ocorrência em nível mundial é de aproximadamente 50 anos (OLIVEIRA et al., 2016), havendo um período de transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo denominado climatério. Esse é caracterizado, na maioria das vezes, por sintomas físicos e psicológicos decorrentes de alterações bioquímicas e hormonais, sendo as principais manifestações os episódios súbitos de calor conhecidos como “fogachos” (principalmente na face, pescoço e parte superior do tronco e geralmente acompanhados de rubor facial, sudorese, palpitações, vertigens e fadiga muscular), além de alterações psíquicas e dos órgãos genitais, como secura vaginal, distúrbios do sono, da libido, do humor e do aumento na distribuição da gordura visceral (GENAZZANI et al., 2021) (OLIVEIRA et al., 2016). Ademais, os sintomas podem continuar durante o período pós-menopausa.

O aumento da reabsorção óssea, na condição de menopausa e pós-menopausa é resultante da diminuição nos níveis de estrogênio, que culmina na diminuição da formação e remodelação óssea, gerando como consequência a perda de sua densidade (OUYANG et al., 2021). Existem inúmeros mecanismos envolvidos nesta alteração, como por exemplo, o acúmulo e a indução do fator induzível por hipóxia 1-alfa (HIF1-alfa) na menopausa, fator necessário para a ativação dos osteoclastos, células responsáveis pela função osteolítica. Ademais, a diminuição do estrogênio está relacionada com o aumento de citocinas inflamatórias, que, entre outras consequências, colabora para o processo de inflamação óssea e osteoporose (MA et al., 2021). Tal processo fisiopatológico descreve o desenvolvimento da osteoporose.

Deste modo, o distúrbio esquelético progressivo e sistêmico é definido pela National Institutes of Health (NIH) como a perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura da mesma, associando-se a um maior risco de fraturas ósseas (HARA et al., 2021). Essas, geralmente, são as primeiras manifestações da osteoporose, que progride silenciosamente, sem a apresentação de outros sintomas (PINKERTON, 2020). Estima-se que, aproximadamente, 30 a 50% das mulheres a cima de 50 anos, em todo mundo, possuem osteoporose, dessas, 50% possuem um risco elevado de fraturas osteoporóticas e 15 a 20%, de fraturas de quadril (MA et al., 2021). Essas alterações podem afetar o desempenho profissional, pessoal e social, tendo grande impacto na qualidade de vida dessas mulheres.

Há várias alternativas, farmacológicas e não farmacológicas, que podem minimizar os impactos negativos do climatério. Entre as terapias farmacológicas estão incluídas as não hormonais e as hormonais. Terapia hormonal, também conhecida como terapia de reposição hormonal ou terapia hormonal da menopausa, utiliza substâncias análogas ou que possuem efeito análogo a hormônios humanos com o objetivo de aumentar a densidade e resistência óssea, reduzindo o risco de fraturas osteoporóticas, e aliviar os sintomas vasomotores e geniturinários da menopausa (OUYANG et al., 2021). Assim, há a diminuição da morbidade e mortalidade prematura e a garantia de uma melhor qualidade de vida para a mulher (FAUBION et al., 2022) (LIN et al., 2021).

Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as terapias de reposição hormonal para osteoporose em mulheres menopausadas. Além de compreender os tipos de terapia de reposição hormonal utilizados na osteoporose em mulheres menopausadas e avaliar os riscos e benefícios na utilização da terapia de reposição hormonal para osteoporose em mulheres menopausadas.

METODOLOGIA

Tratou-se de uma “revisão sistemática”, pois utilizou métodos para identificar, selecionar e avaliar, de forma crítica, pesquisas relevantes, coletando e analisando dados, através da revisão das diretrizes “PRISMA” (Principais Itens para relatar revisões Sistemáticas e Meta-Análises). Nesta revisão, os dados foram colhidos de forma

primária, ou seja, não se trata de atualização.

O uso do protocolo PRISMA como guia teve como objetivo refinar e aprimorar a descrição dos achados obtidos, para que os fatores mais relevantes associados à qualidade metodológica fossem devidamente revelados, de forma a apontar as necessidades para os estudos futuros nesta área do conhecimento (Moher et al., 2009). Dessa forma, o estudo foi realizado seguindo os 27 passos fundamentais do checklist (PAGE et al., 2023) e as 4 fases de pesquisa, a saber: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, ambos recomendados pelo PRISMA17.

O primeiro passo foi a formulação da pergunta de pesquisa PICO: “Qual a eficácia da Terapia de Reposição Hormonal em mulheres na pós menopausa, no tratamento e prevenção da osteoporose?”, sendo a população (P): mulheres pós-menopausa; intervenção (I): Terapia de Reposição hormonal; comparação (C): placebo; e desfecho (O): prevenção e tratamento da osteoporose.

Para essa a revisão sistemática, foi realizada uma primeira busca de artigos na base de dados PubMed usando a combinação das seguintes palavras chaves: (1) Osteoporosis treatment, (2) Hormone replacement therapy, (3) Post menopausal osteoporosis, (4) Bone density.

Os artigos encontrados na somatória das palavras-chave foram tabelados. Em seguida, uma nova seleção de artigos foi feita, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: (1) artigos presentes na plataforma PubMed, (2) artigos escritos na língua inglesa, (3) artigos selecionados a partir do ano de 2018 até 2023, (4) artigos classificados como ensaios clínicos randomizados ou ensaios clínicos. Já os critérios de exclusão utilizados foram: (1) artigos de revisão, comentários e opiniões, (2) artigos de avaliação clínica em animais, (3) artigos que não estivessem na plataforma PubMed, artigos ou que não estivessem na língua inglesa, (4) artigos que não se adequaram ao tema da pesquisa, (5) artigos que não utilizavam mulheres na pós-menopausa. Os trabalhos selecionados de acordo com os critérios de inclusão/exclusão foram tabelados. Assim, esses foram os artigos analisados quanto aos resultados e à qualidade metodológica.

Após a identificação, os artigos foram submetidos às etapas de triagem, no qual os critérios foram aplicados aos títulos dos trabalhos, elegibilidade, no qual houve

a leitura dos resumos e, por fim, inclusão, nos quais os artigos foram lidos na íntegra, determinando quais foram os selecionados para a revisão. Para cada artigo selecionado foram elaborados quadros. O quadro será organizado por ano do artigo, autores e variáveis analisadas em cada trabalho. Na fase seguinte ao levantamento bibliográfico, os quadros serão analisados, descritivo e semi-quantitativamente, para cada parâmetro observado, os quais estão demonstrados, a seguir, nos resultados. É importante ressaltar que, muitas vezes, os parâmetros analisados se sobrepõem em um mesmo artigo. Dessa forma, a somatória dos mesmos pode ser maior que o total, em alguns casos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 indica as combinações de palavras chaves e de operadores booleanos, utilizadas para a pesquisa bibliográfica na plataforma Pubmed, com a respectiva quantidade de artigos encontrados sem a utilização dos critérios de exclusão. A figura 1 ilustra a sequência de seleção dos artigos segundo a metodologia PRISMA. Por fim, a tabela 2 em anexo, demonstra os resultados encontrados durante o estudo, que comprovaram a eficácia da Terapia de Reposição Hormonal na menopausa no tratamento e prevenção da osteoporose.

TABELA 1

Descritores e operadores booleanos	n
"Hormone replacement therapy" AND "Osteoporosis treatment"	5080
"Hormone replacement therapy" AND "Post menopausal osteoporosis"	33
"Post menopausal osteoporosis" AND "Osteoporosis treatment"	17
"Hormone replacement therapy" AND "Bone density"	1717

Figura 1

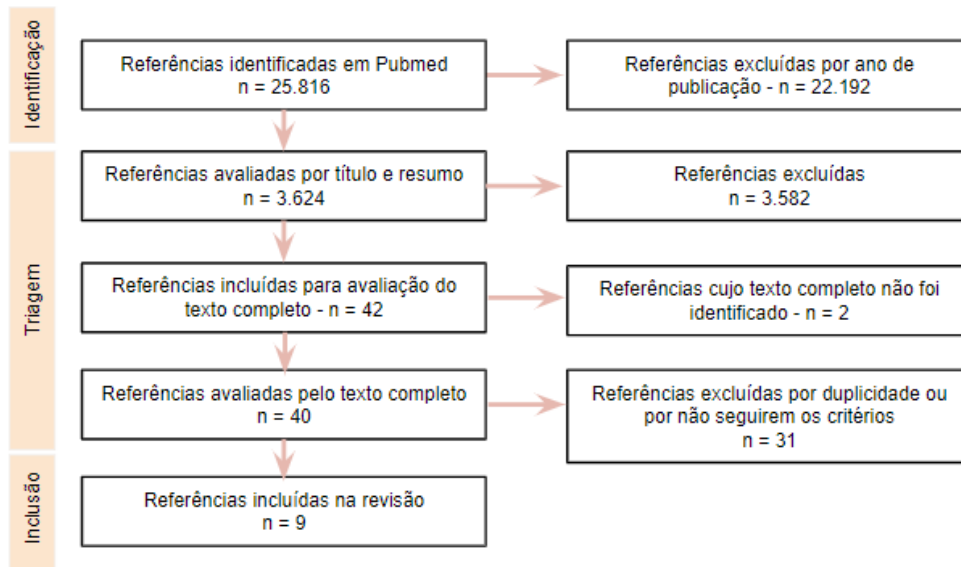


Tabela 2

Artigo	Autores	Tipo de Estudo	Intervenção	Resultados significativos	Principais variáveis analisadas
Effect of hormone replacement therapy on bone formation quality and mineralization regulation mechanisms in early postmenopausal women	Gamsjaeg e; Eriksen; Paschalis, 2021.	Ensaio clínico randomizado	Comparou-se 2 biopsias da crista ilíaca de 10 pacientes saudáveis pós-menopausa entre 45 e 55 anos de idade, que não faziam uso de nenhum medicamento que influenciava o metabolismo do cálcio. A primeira biópsia foi obtida no início do estudo e a segunda após 2 anos de tratamento com TRH cíclica (estradiol 2mg / acetato de noretisterona 1mg).	O estudo histomorfométrico mostrou redução na hiperatividade osteoclástica, evento característico da remodelação óssea em mulheres pós menopausa, com o uso da TRH.	Efeitos da redução de estrogênio pós menopausa na quantidade e qualidade óssea.
Bone protection for early menopausal women in China: standard or half-dose estrogen with progestin? A one-year prospective	Zhu et al., 2018.	Ensaio clínico randomizado	Participaram do estudo 123 mulheres pós-menopausa entre 40 e 60 anos que evoluíram espontaneamente para amenorreia entre 6 meses e 5 anos. Não participaram mulheres com condições que pudessem afetar o metabolismo ósseo. As	Não houve fraturas em nenhum dos grupos. As alterações percentuais da densidade mineral óssea não foram diferentes entre os grupos, mas houve aumento em todas elas na	Foram analisados a ocorrência de fraturas e o percentual de mudança da densidade mineral óssea da coluna lombar (L2 a L4), do colo femoral, quadril total e

randomized trail			participantes foram distribuídas em 3 grupos. O grupo A recebeu 0,625mg de estrogênio equino conjugado (EEC) e 100mg de progesterona micronizada (PM). O grupo B recebeu 0,3mg de EEC e 100mg de PM. Já o grupo C recebeu 0,625mg de EEC e 10mg de diidrogesterona. As variáveis foram analisadas após 1 ano do tratamento.	coluna lombar (2,21%), colo femoral (2,66%), braços (4,16%) e quadril total (0,13%). Houve redução da fosfatase alcalina, cálcio sérico e fósforo sérico em todos os grupos, sem diferenças significativas entre eles.	braço. Também foram analisadas as concentrações de biomarcadores de renovação óssea (fosfatase alcalina, cálcio e fósforo séricos)
Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women	Douxflis et al., 2022.	Ensaio clínico randomizado	Participaram mulheres na pós-menopausa entre 40 e 65 anos com IMC entre 18 e 35. Essas foram distribuídas em grupos para tratamento oral e diário de 2,5mg, 5mg, 10mg ou 15mg de estetrol ou placebo por 12 semanas. Todas as mulheres não hysterectomizadas receberam 10mg de diidrogesterona diariamente por 14 dias após completarem o tratamento com estetrol ou placebo. Os exames foram colhidos antes do início do tratamento e após seu término (12 semanas)	O grupo que recebeu 2,5mg de E4 e o grupo controle (placebo) tiveram um aumento na média de osteocalcina se comparado a linha de base. Os grupos de 5, 10 e 15mg aumentaram em comparação ao placebo. Quanto ao CTX-1, houve diminuição em relação a linha de base nos grupos de 5, 10 e 15mg. Em relação ao placebo, a diminuição do CTX-1 ocorreu nos grupos de 10 e 15mg.	O metabolismo ósseo foi analisado através dos níveis séricos de osteocalcina e de CTX-1 (colopeptídeo C-terminal de colágeno tipo 1). Também foram analisados indicadores de hemostasia (como fatores anticoagulantes, fatores pró-coagulantes e marcadores de coagulação). Os níveis de SHBG (globulina ligadora de hormônio sexual), perfil lipídico e metabolismo de carboidratos também

					foram investigados.
Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability—results from the Women’s Health Initiative hormone therapy trials	LORENTZ Oet al., 2022.	Ensaio clínico randomizado	Analisou-se o risco de fratura em 25.389 mulheres <u>menopausadas</u> entre 50 e 79 anos de idade, em dois ensaios. O primeiro analisou o efeito de 0,625 mg/dia de Estrogênio equino conjugado (EEC) vs. placebo e o segundo comparou o efeito de 0,625 mg/dia de EEC e acetato de medroxiprogesterona (MPA) 2,5 mg/dia vs. placebo. As mulheres foram acompanhadas por um período médio de 4,3 anos ± 2,1 anos (média ± desvio padrão).	Os dois ensaios de terapia hormonal da Women's Health Initiative, reduziram o risco de fratura óssea independentemente do histórico de quedas e da probabilidade de risco de fratura estimada pelo FRAX. Assim, houve redução de 28% no risco de qualquer fratura e de 34% nas fraturas de quadril no grupo que utilizou a terapia hormonal.	Foram analisados os benefícios da terapia hormonal da menopausa na prevenção de fraturas e a possível relação com o histórico de quedas no último ano. Além dos seus fatores de risco clínico e a probabilidade de risco de fratura osteoporótica maior (MOF) previsto pelo FRAX.
Effects of ultra-low dose hormone therapy on biochemical bone turnover markers in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial.	PAIVA et al., 2022	Ensaio clínico randomizado	Aplicou-se terapia de reposição hormonal em dose ultrabaixa: 17β-estradiol 0,5 mg e acetato de noretisterona 0,1 mg em comprimido diário ou placebo por 24 semanas em 107 mulheres menopausadas selecionadas. Os exames foram colhidos antes e às 12 e 24 semanas de tratamento.	Mulheres que receberam terapia hormonal em dose ultrabaixa obtiveram reduções nos marcadores de reabsorção e formação óssea, indicando um efeito protetor ósseo. Dessa forma, após as 24 semanas houve diminuição de 21,5%, 30% e 33% respectivamente e nos níveis de NTX e CTX-1 e PINP. Não houve	Foram avaliados os efeitos da terapia hormonal em dose ultrabaixa versus placebo através de marcadores de formação óssea [propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo I (PINP) e fosfatase alcalina específica do osso (BSAP)] e de marcadores

				mudança significativa nos índices de BSAP.	de reabsorção óssea [telopectídeo C do colágeno tipo I (CTX-I) e N-telopectídeo reticulado do tipo I colágeno (NTX)]
Fracture recurrence in hip fracture with menopausal hormone therapy versus risedronate: a clinical trial	Park <i>et al.</i> , 2021.	Ensaio clínico randomizado	Participaram 225 mulheres na pós-menopausa com 55 anos ou mais, após suas primeiras fraturas de quadril por trauma de baixa energia (idade média de 74,7 anos). Ocorreu randomização em bloco, no qual um grupo recebeu Estradiol percutâneo gel (0,1%, 1,5g) combinado a progesterona micronizada oral (100mg) diariamente e outro recebeu risedronato oral (35mg) semanalmente. Todos os participantes também receberam 950 mg de citrato de cálcio oral, duas vezes ao dia. A monitorização ocorreu por 4 anos.	A incidência de nova fratura foi de 8,63 e 12,86 a cada 100 pessoas por ano nos grupos risedronato e MHT, respectivamente. A densidade mineral óssea lombar aumentou 10,5% e 7,5% nos respectivos grupos (sem diferença significativa). A reabsorção óssea diminuiu em ambos os grupos, sem diferença clinicamente significativa entre os grupos.	Fraturas ósseas foram avaliadas através de radiografias laterais da coluna torácica e lombar semestralmente. A DMO foi obtida por absorciometria de raio-x de dupla energia e a reabsorção óssea pela dosagem de N-telopectídeo de colágeno tipo 1 (NTx) sérica, também semestralmente.
Effects of E2/P4 oral capsules on bone turnover in women with vasomotor symptoms	McClung <i>et al.</i> , 2022.	Ensaio clínico randomizado	Administrou-se E2/P2 diário via oral em diferentes doses (1/100 e 0,5/100 (mg/mg)) ou placebo para 157 mulheres com menos de 5 anos desde o último período menstrual com sintomas vasomotores por 12 meses	Ocorreu alteração em relação a linha de base em todos os marcadores com ambas as doses de E2/P2. Parece haver efeito dose-dependente nos marcadores de	Foram analisados os níveis séricos de marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina específica do osso e propeptídeo N-terminal do

				reabsorção óssea.	procolágeno tipo I) e reabsorção óssea (telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I) a cada 6 meses
Analysis of low-dose estrogen on callus BMD as measured by pQCT in postmenopausal women	Jäckle <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado	Pacientes do sexo feminino, com idade média de 70 anos, que apresentavam uma única fratura de rádio distal, foram distribuídas em dois grupos. O primeiro grupo foi submetido à aplicação de um emplastro transdérmico contendo 4 mg de estradiol por um período de 4 semanas antes do procedimento cirúrgico. Após esse intervalo, os níveis de estrogênio foram avaliados. O grupo controle, por sua vez, recebeu um emplastro de placebo correspondente.	O estudo revelou que, ao contrário dos modelos pré-clínicos, o tratamento com estrogênio em mulheres pós-menopausa não melhorou a cicatrização de fraturas ósseas nem influenciou a formação de calosidades. Embora o estrogênio transdérmico tenha aumentado os níveis hormonais equivalentes às mulheres na pré-menopausa, não houve impacto significativo na densidade mineral óssea (DMO), medida por pQCT. Esses resultados divergem das conclusões obtidas em modelos pré-clínicos, que indicam benefícios do estrogênio na cicatrização óssea.	A densidade mineral óssea total, assim como a densidade óssea cortical, foi medida por meio de tomografia computadorizada quantitativa específica (pQCT) antes da cirurgia e seis semanas após o procedimento.
Discontinuation of	Sheedy <i>et al.</i> , 2023.	Ensaio clínico	Estudo que observou 961 participantes	A DMO total do quadril no início	A densidade mineral óssea



hormone therapy and bone mineral density: does physical activity modify that relationship?		randomizado	foram divididos em 3 grupos de acordo com o uso da TRH e da atividade física auto relatada. Um grupo de pessoas que nunca utilizaram TRH e que não utilizam atualmente, o segundo grupo corresponde a pacientes que já utilizaram TRH mas que descontinuaram o uso atualmente. E o terceiro grupo engloba pacientes que já utilizaram e continuam utilizando a TRH.	e final do estudo foi mais alta em pacientes que utilizavam a TRH no início do estudo e que não cessaram o seu uso. O grupo de pacientes que descontinuaram o uso da TRH tiveram perda da DMO no quadril total de - 0,021gm/cm ² . Pacientes que nunca utilizaram TRH apresentaram perda de - 0,012gm/cm ² . A atividade física não diminuiu a perda óssea em nenhum grupo analisado.	das regiões totais do quadril e do colo do fêmur, foram avaliadas através da absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) em 2 visitas, uma no início do estudo e outra ao final. Os níveis de pressão arterial total e PA média de caminhada foram medidas em todas as avaliações, os valores de intensidade do equivalente metabólico (MET) foram organizadas de acordo com horas e semanas relatadas pelos pacientes (MET-horas/semana).
--	--	-------------	---	---	---

A terapia hormonal, terapia de reposição hormonal ou terapia hormonal da menopausa consiste na administração de hormônios análogos aos produzidos pelos ovários (ROZENBERG et al., 2020) de modo mais fisiológico possível (GERSH; LAVIE, 2020) e tornou-se uma opção eficaz para o manejo das variáveis sintomas que podem surgir na pós-menopausa (SHUFELT; MANSON, 2021). Neste contexto, deve ser considerado também o benefício adicional exercido sobre a saúde óssea, através do aumento de sua densidade mineral e proteção contra fraturas (ROZENBERG et al., 2020). Também há a melhora de outros sintomas, com destaque para os decorrentes da atrofia

urogenital, como a dispareunia (CHEN et al., 2023). Existem outros efeitos benéficos exercidos pela terapia, como: redução do risco de carcinoma colorretal, efeitos antidepressivos, diminuição da resistência à insulina, e melhora do perfil lipídico (HENES; HÜBNER, 2020). Todavia, estes não constituem critério de indicação própria, portanto, a TRH não deve ser indicada como tratamento para tais quadros. Dessa forma, segundo a Sociedade Europeia de Menopausa e Andropausa (EMAS), a TRH está indicada para mulheres com menos de 60 anos e que iniciaram a menopausa em até 10 anos, na ausência de contra-indicações (ROZENBERG et al., 2020).

A história da terapia hormonal teve início em 1942, com a aprovação do uso de estrogênios equinos conjugados, isolados da urina de éguas gestantes, para o tratamento dos sintomas decorrentes da menopausa pela Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos nos Estados Unidos da América (Food and Drug Administration – FDA – EUA) (ZIEL et al., 1975). Assim, em 1960, a estrogenoterapia isolada era utilizada em todas as mulheres menopausadas, não apenas para o controle dos sintomas vasomotores e geniturinários, mas como fator de proteção cardiovascular. Na década de 1970, um estudo relacionou a terapia prolongada com câncer de endométrio (ZIEL et al., 1975) (LUNDBERG; WU; WENGER, 2020). Posteriormente, em 1980 descobriu-se que a combinação com progestinas (substâncias com efeito análogo ao da progesterona nos tecidos alvos) levaria a um efeito protetor no endométrio. No final da década de 1990, observou-se o ápice de seu uso quando estudos sugeriram uma proteção contra doenças coronarianas, demência e osteoporose com o uso da estrogenoterapia (BARRETT-CONNOR et al., 1997).

A partir de 2002, pesquisas realizadas pela Women's Health Initiative (WHI), demonstraram que a TRH poderia levar ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, eventos tromboembólicos e câncer de mama, o que gerou descontinuidade no tratamento. No entanto, nesse mesmo estudo, as mulheres tinham em média 63 anos de idade, o que atualmente pode ser considerado como um viés (ROSSOUW et al., 2002; LUNDBERG, WU e WENGER, 2020).

Análises subsequentes identificaram a “hipótese do tempo”, na qual há benefícios cardiovasculares quando a terapia é iniciada dentro dos 10 primeiros anos do início da menopausa, e prejuízos quando iniciadas após esse período ou em mulheres

com mais de 60 anos de idade, uma vez que o risco de eventos adversos é considerado menor entre mulheres de 50 a 59 anos (MANSON et al., 2013). A partir de então, surgiu-se o conceito de individualização, estabelecendo-se critérios para seu uso, como idade da paciente, tempo de início da menopausa, manifestações clínicas, comorbidades e doses (PARDINI, 2014; PINKERTON, 2020; GENAZZANI et al., 2021)

A TRH é utilizada, geralmente, sem causar efeitos adversos por até 3 a 5 anos ou em mulheres com até 60 anos de idade. Nessas pacientes, quando existem sintomas exacerbados ou manifestações clínicas significativas, a descontinuidade da TRH se dá através da retirada gradativa ou administração de doses baixas por via transdérmica (LI et al., 2021).

Durante toda a terapia, exames ginecológicos anuais devem ser realizados a fim de rastrear contra indicações e identificar o benefício da intervenção. Ao contrário da maioria das reposições endócrinas, não visa recuperar os níveis laboratoriais de estrogênio e progesterona, que estão fisiologicamente baixos pela condição, mas sim controlar os sintomas que trazem prejuízos na qualidade de vida. (HENES; HÜBNER, 2020).

A TRH é composta por estrogênios naturais e sintéticos, progestágenos (como a progesterona micronizada e a didrogesterona), TSEC (Tissue-Selective Estrogen Complex), composto por estrogênio equino conjugado e bazedoxifeno, além de esteróides sintéticos com ação análoga a estrogênios, progesterona e andrógenos de forma mista. A disponibilidade das últimas 2 substâncias citadas altera de acordo com o país (ROZENBERG et al., 2020; CHEN et al., 2023). Atualmente, existem diversas opções de tratamento, além daquelas utilizadas nos estudos de WHI (2002), com diferentes esquemas, doses e vias de administração disponíveis, o que permite minimizar possíveis efeitos colaterais e individualizar a prescrição (SHUFELT; MANSON, 2021).

Assim, pode-se utilizar monoterapias com progesterona em casos de transição precoce, a fim de tratar disfunções menstruais, estrogênio isoladamente, utilizado na pós-menopausa em mulheres histerectomizadas, ou também, regimes sequenciais ou combinados de estrogênio-progesterona, empregados em mulheres com o útero preservado, uma vez que o progestágeno reduz o risco de câncer de endométrio. O regime sequencial utiliza estrogênio contínuo ou em pausas e progesterona em ciclos e

é indicado para mulheres que desejam conservar o sangramento similar ao menstrual, enquanto o regime de combinação contínua utiliza ambos ininterruptamente e é prescrito para aquelas mulheres que não possuem este desejo (ROZENBERG et al., 2020; CHEN et al., 2023).

Segundo a North American Menopause Society (NAMS - 2008) a terapia deve iniciar com a quantidade eficaz mais baixa. Pesquisas demonstraram que doses inferiores à padrão (0,625mg/dia de EEC) também possuem a capacidade de melhorar o padrão de vida das mulheres com menor propensão a efeitos colaterais (CHEN et al., 2023). Ademais, os fármacos estão disponíveis em inúmeros tipos de preparações, como cremes, comprimidos, anéis vaginais, além de comprimidos orais, emulsões, loções, géis tópicos e adesivos transdérmicos (LI et al., 2021). Assim, a síndrome geniturinária da menopausa é melhor controlada por administração vaginal de estrogênios em doses baixas (TRÉMOLLIERES et al., 2022). Por sua vez, a administração via transdérmica não possui efeito de primeira passagem, o que diminui a repercussão sobre o metabolismo hepático e, conseqüentemente, sobre a coagulação e os biomarcadores inflamatórios, levando a um menor risco de eventos tromboembólicos e de acidente vascular cerebral (ROZENBERG et al., 2020; SHUFELT; MANSON, 2021; CHEN et al., 2023). Contudo, a terapia combinada oral é preferível em sintomas de androgenização, hipercolesterolemia ou para melhor controle de sangramento (HENES; HÜBNER, 2020).

Os benefícios dessa terapia incluem, além da melhora dos distúrbios da menopausa como os sintomas vasomotores e urogenitais e osteoporose, a diminuição do risco cardiovascular, redução do risco de câncer retal e de colo uterino, atraso no aparecimento e diminuição do risco de Alzheimer. Outras vantagens compensatórias são a melhora nas alterações de humor, nos distúrbios do sono e na disfunção sexual, o que promove um aumento na qualidade de vida e uma diminuição na mortalidade geral (PARDINI, 2014; GENAZZANI et al., 2021). Além disso, o estrogênio oral em monoterapia melhora o perfil lipídico, índice glicêmico e nível de insulina. No entanto, a adição de progestágeno possui efeito atenuante na melhora das lipoproteínas, sendo a progesterona micronizada a que menos possui esta ação (SHUFELT; MANSON, 2021).

Alguns dos riscos classificados como grau A de evidência, ou seja, cuja

comprovação permanece inalterada ao longo do tempo e que possui base em estudos de maior consistência, compreendem aumento do risco de tromboembolismos e suas consequências, aumento no risco de câncer ou hiperplasia endometrial na estrogenerapia isolada. Também há a possibilidade de sangramento uterino anormal, relacionado principalmente a má adesão, e elevação da mortalidade por câncer de pulmão. Na mama, pode ocorrer aumento no percentual de sua densidade, dor e/ou tumor (PARDINI, 2014; LIN et al., 2021; TRÉMOLLIERES et al., 2022).

O câncer de mama (CM) possui variadas apresentações, baseadas em aspectos moleculares e histológicos que norteiam o manejo terapêutico, dividindo-se em três grupos: Câncer de mama com expressão de receptor hormonal de estrogênio (ER+) ou de progesterona (PR+), CM com expressão de receptor epidérmico humano 2 (HER2 +) e CM triplo negativo (TNBC) caracterizado por ser não positivo para os anteriormente citados (ER -, PR -, HER2-). (BARZAMAN et al., 2020)

Observou-se um maior risco do uso de terapia de reposição hormonal para cânceres de mama com receptor hormonal positivo, além de uma maior recorrência nesses casos. Assim, terapias alternativas são necessárias para não prejudicar seu prognóstico. (POGGIO et al., 2022)

Os benefícios superam os riscos se a terapia hormonal for introduzida no início da menopausa, com doses gradativas até a regulação efetiva dos sintomas, a menos que haja o desenvolvimento de contraindicações relativas e/ou absolutas como câncer de mama, de ovários e/ou de endométrio, doenças benignas de mama, vulva, vagina e colo de útero, algumas doenças oculares (decorrentes de ataque isquêmico transitório), histórico de doença cardiovascular, tromboembolismo venoso, endometriose, algumas doenças hepáticas, enxaqueca, obesidade e sangramento uterino anormal idiopático. Portanto, é necessária uma avaliação completa do histórico do paciente com suas características físicas, mentais e sociais atuais, para que a terapia de reposição hormonal seja corretamente prescrita (PARDINI, 2014; HENES; HÜBNER, 2020; GENAZZANI et al., 2021; WANG et al., 2023).

Dessa forma, uma das indicações clínicas da terapia de reposição hormonal (TRH) é a prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa. Esta possui diversos fatores etiológicos que levam a ativação excessiva dos osteoclastos e consequente

aumento da reabsorção óssea, como sedentarismo, inflamação crônica e, principalmente, declínio de estrogênio. Dessa forma, a terapia hormonal com estrogênio combinado à progesterona ou isolado mostrou-se eficaz na manutenção da absorção intestinal e renal de cálcio e, de forma especial, no reestabelecimento da homeostase entre osteoblastos e osteoclastos em mulheres menopausadas, contribuindo na profilaxia de fraturas ósseas (LEVIN; JIANG; KAGAN, 2018; SCHROEDER et al., 2023). Recomenda-se que o rastreamento para a osteoporose inicie aos 50 anos através da densitometria óssea, medida por absorciometria de raios X de dupla energia (DXA). Os resultados são aplicados nos escores T e, posteriormente, analisados pelo modelo FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), em conjunto ao histórico e risco de fraturas individuais. A terapia é indicada quando $-1 \leq T \leq -2,5$ na presença de história anterior ou atual de fratura por fragilidade ou risco aumentado indicado pelo FRAX. Se $T \leq -2,5$, a prescrição deve ser iniciada independente dos fatores acima. (SCHROEDER et al., 2023)

O estudo Postmenopausal Estrogen or Progestin Interventions, um ensaio clínico randomizado que utilizou DXA, foi o primeiro a indicar que a DMO é preservada durante o uso da TRH. O WHI, por sua vez, confirmou a redução de ocorrência de fraturas em pacientes com baixa DMO (NA et al., 2023). Segundo TRÉMOLLIÈRES et al. (2022), a resposta à terapia é dependente da dose administrada e de diferenças interindividuais, mas não oscila conforme a via de administração e o regime adotado (estrogênio isolado ou conjugado).

Passados 12 a 18 meses do início do tratamento, os níveis de DMO mantêm-se proporcionais àqueles apresentados na pré-menopausa. E, apesar do efeito exercido em sua densidade e consequente prevenção de fraturas serem contínuos durante a terapêutica, após 5 anos da interrupção da TRH, a perda óssea torna-se equivalente àquelas que não utilizaram nenhuma terapia com efeito na remodelação óssea (LEVIN; JIANG; KAGAN, 2018; TRÉMOLLIÈRES et al., 2022). Não obstante, a TRH parece contribuir para a melhor consolidação de fraturas, uma vez que o declínio de estrogênio afeta de forma negativa a fase inflamatória inicial e o sistema imunológico, necessário para a correta cicatrização (THOMASIU; HADJI, 2019). Há indícios de que fatores como faixa etária, índice de massa corporal (IMC), história familiar ou pessoal de fraturas, tabagismo, consumo de cálcio ou uso anterior da TRH não modifiquem a eficácia da terapia. (NA et al., 2023)

A ausência de fraturas osteoporóticas não comprova a eficácia da TRH, uma vez que estes eventos possuem etiologias múltiplas e ocasionais (TRÉMOLLIÈRES *et al.*, 2022). Desta forma, para sua correta avaliação, a DMO deve ser medida na coluna lombar e quadril (colo femoral ou quadril total) com intervalos de 2 anos entre as coletas ou através da análise dos marcadores de formação (P1NP - propeptídeo N-terminal do colágeno tipo I) e reabsorção óssea (CTX - telopeptídeos C-terminal e NTX - N-terminal) quando a avaliação é necessária entre 3 e 6 meses. Portanto, a eficácia da TRH na microarquitetura óssea deve ter como parâmetro a ausência do declínio da densidade mineral óssea durante o tratamento da paciente (TRÉMOLLIÈRES *et al.*, 2022).

A diretriz NOF-2014 (National Osteoporosis Foundation) recomenda a substituição por outro fármaco com proteção óssea em casos de mulheres com alto risco de fratura que precisam descontinuar ou possuem contra indicações à TRH. Para essa condição, existem duas categorias principais de fármacos: os antirreabsortivos e os osteoanabólicos. Os antirreabsortivos previnem a progressão do prejuízo estrutural ósseo, elevando os níveis de sua densidade mineral, sendo compostos por, além da própria terapia hormonal, bifosfonatos, anticorpo monoclonal para o ativador do receptor do ligante kappa-B nuclear (denosumabe/DEN) e moduladores seletivos do receptor de estrogênio - SERMs (raloxifeno). Este último, possui atividade óssea vertebral, mas não contribui na melhora da DMO e no conseqüente risco de fraturas não vertebrais.

Já os osteoanabólicos, hormônios sintéticos da paratireóide (teriparatida/TPTD e abaloparatida/ABL), são capazes de reverter a deterioração da microarquitetura óssea e seu uso é indicado em tratamentos de curta duração, com uso subsequente de um medicamento antirreabsortivo (LEVIN; JIANG; KAGAN, 2018; HARA *et al.*, 2021; TIAN *et al.*, 2021; WILLEMS *et al.*, 2022).

Além disso, pode-se utilizar, também, bifosfonatos em conjunto com ISRS (inibidores seletivos da recaptção da serotonina), a fim de contribuir com a prevenção da osteoporose e tratar os sintomas vasomotores da menopausa (LEVIN; JIANG; KAGAN, 2018). Atividades físicas, suplementações e outras mudanças no estilo de vida auxiliam na prevenção e aperfeiçoam a terapia (SCHROEDER *et al.*, 2023).

Assim como a TRH, as opções medicamentosas acima também são passíveis de

contraindicações e/ou efeitos colaterais significativos. Desse modo, o raloxifeno pode levar a acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo venoso (TEV) e câimbras nos membros inferiores. Já os bifosfonatos possuem efeitos colaterais que englobam anormalidades no tecido ósseo, fraturas atípicas do fêmur, necrose avascular de mandíbula e efeitos gastrointestinais que podem levar a necessidade do uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), prejudiciais a manutenção óssea. (LEVIN; JIANG; KAGAN, 2018).

Considerando a osteoporose uma condição crônica, são necessários tratamentos sequenciais e de longo prazo. Assim, a TRH pode ser considerada como 1ª linha em sua profilaxia em pacientes menopausadas há menos de 10 anos ou com idade inferior a 60 anos com risco baixo ou moderado de desenvolver a doença. Tal indicação é apoiada por diversas diretrizes internacionais, como as Sociedade Endócrina, Fundação Internacional de Osteoporose, Sociedade Europeia de Menopausa, Federação das Sociedades Latino-Americanas de Menopausa e Sociedade Internacional de Menopausa (THOMASIU; HADJI, 2019; NA et al., 2023).

O presente estudo teve como limitação a escassez de ensaios clínicos randomizados no período de 6 anos (2018-2023) e a ausência de pesquisas que comparassem os resultados da terapia hormonal com outros métodos de terapia na resolução da osteoporose. Dessa maneira, espera-se que estudos futuros possam correlacionar a eficácia da TRH com os outros tratamentos disponíveis, para a possibilidade de uma melhor compreensão das opções existentes, prescrição médica mais específica e consequente melhora na qualidade de vida das pacientes que utilizam esses métodos terapêuticos.

Demonstrou-se, portanto, importante papel da terapia hormonal na saúde das mulheres menopausadas, principalmente naquelas com maior risco de fraturas. Espera-se que com isso, a prescrição seja feita de forma adequada, centrada nas particularidades da paciente, de tal forma que a TRH possa ser considerada como primeira linha no tratamento para esse público.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia de reposição hormonal mostrou-se eficaz no tratamento e/ou

prevenção de osteoporose e, conseqüentemente, de fraturas por fragilidade em mulheres recém menopausadas. Dessa forma, a prescrição deve ser individualizada a partir dos aspectos clínicos de cada paciente, ponderando os potenciais riscos e necessidades particulares.

Este cenário é possível graças aos diversos esquemas, doses e vias de administração existentes atualmente. Assim, as diferentes drogas (como o EEC e a progesterona micronizada) possuem diferentes indicações de prescrição, podendo ainda serem combinadas de forma sequencial ou combinada. Também as doses e os tipos de preparação (por exemplo comprimidos orais, cremes e anéis vaginais) podem ser selecionadas conforme a queixa de cada paciente.

É notório que as fraturas osteoporóticas são responsáveis por grande morbimortalidade, sendo consideradas problemas de saúde pública. Sua importância, todavia, vai além dos benefícios para a densidade mineral óssea, sendo resolutivo principalmente na redução dos sintomas vasomotores e geniturinários.

Apesar dos possíveis efeitos colaterais, como eventos tromboembólicos, doenças cardiovasculares e câncer de mama, a TRH pode ser prescrita na ausência de contra indicações, contribuindo consideravelmente na melhora da qualidade de vida, através da resolução de sintomas que prejudicam o cotidiano de inúmeras mulheres.

REFERÊNCIAS

BARRETT-CONNOR, Elizabeth *et al.* The postmenopausal estrogen/progestin interventions study: primary outcomes in adherent women. **Maturitas**, v. 27, n. 3, p. 261-274, 1997.

BARZAMAN, K. *et al.* Câncer de mama: biologia, biomarcadores e tratamentos. **Imunofarmacologia Internacional**, v. 84, p. 106535, 2020.

CHEN, W. *et al.* "Advances in diagnosis and treatment of perimenopausal syndrome." **Open life sciences** vol. 18,1 20220754, 2023.

FAUBION, S. S. *et al.* The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, v. 29, n. 7, p. 767-794, 2022.

GENAZZANI, A. R. *et al.* Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. **Human Reproduction Update**, v. 27, n. 6, p. 1115-1150, 2021.

GERSH, F.L.; LAVIE, C.J. Menopause and hormone replacement therapy in the 21st century. **Heart**, 2020.



HARA, T. *et al.* Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with chronic kidney disease stages 3-5D. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2021.

HENES, M.; HÜBNER, S. Hormone replacement therapy in peri-and postmenopause. **Der Internist**, v. 61, p. 558-564, 2020.

LEVIN, V. A.; JIANG, X.; KAGAN, R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. **Osteoporosis International**, v. 29, p. 1049-1055, 2018.

LI, H. *et al.* Association between HDL-C levels and menopause: a meta-analysis. **Hormones (Athens)**, v. 20, p. 49-59, 2021.

LIN, S.Y. *et al.* Efficacy and safety of postmenopausal osteoporosis treatments: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 14, p. 3043, 2021.

LUNDBERG, G.; WU, P.; WENGER, N. Menopausal Hormone Therapy: a Comprehensive Review. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 22(8), 33–, 2020.

MA, HY *et al.* Raloxifene in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. **Hormone and Metabolic Research**, v. 53, n. 11, p. 730-737, 2021.

NA, Z. *et al.* Role of menopausal hormone therapy in the prevention of postmenopausal osteoporosis. **Open Life Sci**, v. 18, n.1, p. 20220759, 2023.

OLIVEIRA, J. *et al.* Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 3, p. 198-210, 2016.

OUYANG, Y. *et al.* The effects of teriparatide and bisphosphonates on new fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 100, n. 7, 2021.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista panamericana de salud publica**, v. 46, p. e112, 2023.

PINKERTON, J. V. Hormone therapy for postmenopausal women. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 5, p. 446-455, 2020.

POGGIO, F. *et al.* Segurança da terapia de reposição hormonal sistêmica em sobreviventes de câncer de mama: uma revisão sistemática e meta-análise. **Pesquisa e tratamento do câncer de mama**, p. 1-7, 2022.

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**, v. 288, n. 3, p.321-333, 2002.

ROZENBERG, S. *et al.* Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis?. **Osteoporosis International**, v. 31, p. 2271-2286, 2020.

SCHROEDER, R.J. *et al.* Oral Therapeutics Post Menopausal Osteoporosis. **Cureus**, v. 15, 2023.



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

THOMASIU F., HADJI P. Einfluss einer Hormon- oder Hormonersatztherapie auf die Knochenheilung [Influence of hormone or hormone replacement therapy on bone healing]. **Unfallchirurg**, v. 122,7: 512-517, 2019.

TRÉMOLLIÈRES, F. A. *et al.* Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVI) Clinical Practice Guidelines. **Maturitas**, v. 163:62-81, 2022.

WANG, Y. *et al.* Research Progress on the Etiology and Treatment of Premature Ovarian Insufficiency. **Biomedicine hub**, v. 8,1 97-107, 2023.

WILLEMS, Damon *et al.* Importance of Time Point–Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. **Clinical Therapeutics**, v. 44, n. 1, p. 81-97, 2022.

YANG, M. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis: Changes of Gut Microbiota before and after Menopause. **Disease Markers**, v.2022, 2022.

ZIEL, Harry K.; FINKLE, William D. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. **New England journal of medicine**, v. 293, n. 23, p. 1167-1170, 1975.