

**Scientific Electronic Archives**

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 15 (12)

December 2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/151220221627>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1627>



## Farmacoterapia da reposição hormonal

## Hormone replacement pharmacotherapy

**Juliane da Cunha Vieira Lima**

Faculdade Unibras de Goiás

**Letícia Chavaglia Cavalet**

Faculdade Unibras de Goiás

**Luciana Arantes Dantas**

Faculdade Unibras de Goiás

**Celiana Maria Ferrarini Triches**

Faculdade Unibras de Goiás

**Cíntia Alves Porfiro**

Faculdade Unibras de Goiás

**Manoel Aguiar Neto Filho**

Faculdade Unibras de Goiás

*Corresponding author*

**Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos**

Faculdade Unibras de Goiás

[guimaraes.js@alumni.usp.br](mailto:guimaraes.js@alumni.usp.br)

---

**Resumo.** O presente trabalho teve por objetivo descrever os prós e contras do uso de terapias de reposição hormonal e no período pós-menopausa, descrevendo as terapias de reposição hormonal utilizadas atualmente, os principais riscos de reações adversas, que podem surgir com o tempo prolongado e ressaltar que a terapia deve ser realizada com segurança, devidamente acompanhada, por um profissional qualificado e dentro dos limites evidenciados pela ciência. Esta pesquisa bibliográfica foi realizada, utilizando o método de abordagem hipotética dedutiva, através do levantamento bibliográfico de livros texto e pesquisa na internet, nas bases eletrônicas, incluindo a biblioteca virtual Scielo e revistas do Conselho Regional de Farmácia enfatizando a farmacoterapia de reposição hormonal. Esta fase natural da mulher, a menopausa é sem dúvida nenhuma um momento muito conflitante, com mudanças muito impactantes, na vida de uma mulher, com influência metabólica, psíquica e emocional. A terapia hormonal vem sendo a forma mais utilizada para diminuir os efeitos desta fase da vida, mas ainda existem contraindicações e dificuldades na implantação desta terapia, que deve ser individual e com acompanhamento médico, sendo administrada com precaução, responsabilidade e como um aspecto da atenção integral ao paciente e por um médico responsável, existem diversas variantes na escolha da terapia e tempo de duração, como: pacientes com câncer estrogênio dependente, sangramento uterino de causa desconhecida, doença cardiovascular e doença hepática em atividade, devido a metabolização hepática dos hormônios, tempo superior a 10 anos de menopausa e história familiar de evento tromboembólicos.

**Palavras-chaves** reposição hormonal, menopausa, alterações físicas

**Abstract.** The present work aimed to describe the pros and cons of the use of hormone replacement therapies in the postmenopausal period, describe the hormone replacement therapies currently used, the main risks of adverse reactions that may arise with prolonged time and to emphasize that the therapy should be performed safely, properly accompanied by a qualified professional and within the limits evidenced by science. This bibliographical research was carried out, using the hypothetical deductive approach, through the bibliographic survey of textbooks and internet research in

electronic databases, including the Virtual Library Scielo and journals of the Regional Pharmacy Council emphasizing and having as focus the pharmacotherapy of hormone replacement. This natural phase of the woman's life, menopause is undoubtedly a very conflicting moment, with very impactful changes, with metabolic, psychic and emotional influence. Hormone therapy has been the most common way to reduce the effects of this phase of the woman's life, but there are still contraindications, and difficulties in the implementation of this therapy, which should be individual, and with medical follow-up, should be administered it with caution, responsibility and as an aspect of comprehensive care to the patient and the responsible physician, there are several variables in the choice of therapy and duration time as patients with estrogen-dependent cancer, uterine bleeding of unknown cause, cardiovascular disease and active liver disease due to hepatic hormone metabolization, time longer than 10 years of menopause and family history of thromboembolic event.

**Keywords:** hormone replacement, menopause, physical changes

## Introdução

O bem-estar da mulher fica comprometido durante a menopausa. A grande mudança fisiológica, aliada às alterações, em todas as esferas emocionais, como, por exemplo, a autoestima, trazem danos à sensibilidade feminina (FEBRASGO, 2010).

Embora existam terapias de reposição hormonal para tentar minimizar os efeitos desta fase, como o uso do estrógeno, disponível no mercado há mais de seis décadas, há muita insegurança pelas mulheres, quanto aos riscos e benefícios da terapia hormonal na menopausa (THM), ou por qual terapia optar, a estrogênica isolada ou associada a progestágenos (PARDINI, 2014).

O uso de hormônios para aliviar a sintomatologia relacionada à menopausa é amplamente praticado em todo mundo, e potenciais efeitos adversos são de grande interesse para saúde pública devido ao possível impacto da população exposta (FERRAZ, 2018).

Atualmente, a terapia de reposição hormonal (TRH) oferece uma certeza, como o efeito protetor da combinação com progestínicos, sobre o endométrio, mas ainda há várias dúvidas, quanto aos benefícios e efeitos adversos, até que ponto podem ser mensurados, para auxiliar na decisão de usar ou não determinado esquema farmacoterápico (PARDINI, 2014).

Tendo em vista todas as dificuldades apresentadas sobre as mudanças hormonais e mentais que afetam a mulher na menopausa, o presente trabalho tem o objetivo de descrever a farmacoterapia de reposição hormonal, investigar as vantagens e desvantagens das TRH nos períodos, durante e pós-menopausa, descrever as TRH mais seguras atualmente e os principais riscos de reações adversas, que podem surgir com o tratamento por tempo prolongado.

Para atingir esses objetivos foi realizado estudo bibliográfico narrativo, utilizando o método de abordagem hipotética dedutiva, através do levantamento bibliográfico de livros texto e pesquisa na internet nos portais Google Acadêmico e Portal Regional da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que utilizam as bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) entre outras, e revistas do Conselho Regional de Farmácia tendo como foco principal a farmacoterapia da reposição hormonal.

## Contextualização e análise

É uma revisão narrativa da literatura sobre a terapia de reposição hormonal. A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as palavras-chaves: terapia de reposição hormonal nos portais Google Acadêmico e Portal Regional da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que utilizam as bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) entre outras, por meio de uma abordagem qualitativa, exploratória e descritiva.

Os critérios de inclusão na pesquisa foram trabalhos cujo foco principal estava relacionado ao tema deste trabalho, disponíveis na íntegra, somente no idioma português e estudos publicados nos últimos 5 anos (2016-2021). Após a exclusão de artigos duplicados e que não atenderam aos critérios de inclusão, foram selecionados 19 artigos para o artigo final.

Segundo Ferreira et al. (2018), "Na vida das mulheres existem marcos concretos e definitivos que sinalizam diferentes fases ou passagens em suas vidas" (p.410). Menopausa ou climatério, é o período da vida da mulher que compreende o final da vida fértil até a velhice. Normalmente ocorre entre 40 e 65 anos, sendo precoce antes dos 40 e tardio após 55 anos, a idade pode ser influenciada por fatores: socioeconômicos, culturais, paridade, tabagismo, altitude e nutrição. Observa-se a interrupção da menstruação e a presença de amenorreia, por mais ou menos 12 meses (FEBRASGO, 2010; BRASIL, 2015; BRASIL, 2020).

A expectativa de vida da população brasileira tem aumentado, segundo o IBGE, a perspectiva de vida da mulher é aproximadamente 79,4 anos. Surge assim, a necessidade e o interesse em melhorar a qualidade de vida da população feminina de meia idade, durante o período de menopausa, buscando melhorar os sintomas, que ocorrerem devido à queda dos hormônios sexuais e os fatores, que psicológicos desencadeados nesta fase delicada (MORAIS, 2017).

Esta fase pode ter significados diferentes em cada cultura. No Ocidente, nos séculos XX e XXI, é uma etapa da vida relacionada a afecções físicas e psíquicas, não existindo um padrão em todas as mulheres. Assim, pode-se afirmar que nesta fase da vida, ou a passagem pelos 40 anos, é marcada por significantes fatores biopsicossociais devido às inúmeras transformações e transições

pelas quais a mulher passa neste período. O certo é que para o gênero feminino é impossível envelhecer sem refletir sobre o corpo. Sendo assim, é verdadeiro afirmar que “o climatério e a menopausa são alguns dos processos pelos quais todas as mulheres vão passar e precisam ser compreendidos em seus sinais e sintomas” (Ferreira et al. 2018, p. 410).

Há mulheres que passam pela fase da menopausa de forma assintomática, mas para a maioria, os sintomas descritos durante ou na transição, a peri e pós-menopausa, são em destaque as ondas de calor, em média 60% a 80% das mulheres afetadas, atrofia vulvovaginal em cerca de 20% a 40% ocorrendo a ausência de lubrificação e dispareunia. E devido a relação e regulação direta de alguns hormônios sexuais, com a atividade neural, a queda da quantidade de estrógenos desencadeiam sintomas de ordem psíquica, como: irritabilidade, mau humor, queda da libido, problemas de memória e concentração, baixa autoestima, desencadeando episódios de ansiedade, que só diminuem através da polifagia (SILVA et al., 2019).

As TRH são uma alternativa de compensar a falta dos hormônios endógenos, no período pós-menopausa, porém, várias são as discussões relativas aos benefícios e riscos dos hormônios exógenos, uma vez que a utilização destes tem sido associada ao surgimento de cânceres, em especial o de mama (FERRAZ, 2018).

As maiores alterações hormonais na menopausa acontecem na função ovariana, e evolui com a redução quase que total da progesterona, estradiol e inibina. Para compensar essa falta o organismo libera maior quantidade de androsterona, pelos estromas ovarianos e pelas suprarrenais, resultando assim, em mudanças funcionais na hipófise e hipotálamo (FEBRAGO, 2010).

Surge então, a necessidade de realizar a reposição através de tratamento hormonal, com uso de estrógenos, progestágenos e em alguns casos, reposição androgênica. Ou ainda, tratamento fitoterápico com fitoestrógenos a partir de compostos vegetais que possuem propriedades antioxidantes, cuja atividade é semelhante ao estrógeno apresentando benefícios principalmente sobre o tecido ósseo e cardiovascular (PARDINI, 2014; FERRAZ, 2018).

Frente a necessidade de reposição hormonal versus os riscos adversos do tratamento, o farmacêutico tem um importante papel, realizando avaliação minuciosa sobre a indicação hormonal e seus efeitos, real necessidade de indicação de fitoestrógenos, entre outras medidas, para garantir a eficácia entre o resultado esperado e a segurança do paciente. Através da especialidade clínica é possível ao farmacêutico identificar problemas relacionados à adesão e possíveis interações quanto ao uso de outras substâncias concomitantemente. O serviço farmacêutico deve ocorrer tanto na rede privada de atendimento, quanto nas unidades de saúde pública

desenvolvendo vínculos entre profissionais e pacientes, otimizando o tratamento e prevenindo agravos (CFF, 2016).

### *Menopausa*

Sem dúvida, o climatério é um período biológico muito especial da mulher. Sua duração é variável e com intensas mudanças endócrinas, físicas, emocionais e socioculturais, muitas vezes comprometendo a qualidade de vida da mulher. Caracterizada pela queda na produção de estradiol pelo ovário culminando na diminuição da fertilidade. Correspondendo assim à fase final reprodutiva, até a senilidade, ocorrendo entre os 40 e 65 anos (FEBRASGO, 2010).

A etiopatogenia envolve o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, mas o ovário é o órgão mais relevante no processo, pois nele ocorrem as alterações características desse período, com a diminuição dos folículos e retração dos óvulos remanescentes às gonadotrofinas (FEBRASGO, 2010). Marcado pela suspensão da capacidade reprodutiva feminina, que geralmente ocorre entre os 40 e 60 anos de idade (BEZERRA, 2019).

A pré-menopausa é caracterizada pela menstruação irregular e início da diminuição de hormônios, enquanto a perimenopausa é o período de transição do órgão reprodutivo para órgão não reprodutivo, que geralmente ocorre entre 3 e 4 anos. Já a menopausa é a cessação permanente da menstruação, comprovada após 12 meses da última menstruação, independente se for de forma natural ou induzida por quimioterapia, radiação ou processos cirúrgicos. O período pós-menopausa é todo o tempo após a comprovação da menopausa, contado a partir da última menstruação (GASS, 2011; FERRAZ, 2018).

O climatério e a menopausa não se trata de uma doença, mas sim de ocorrências naturais do ciclo de vida de uma mulher, com sinais e sintomas individuais, entretanto, uma pequena fração pode não apresentar sintomas no decorrer desse período. O ideal seria que todas, neste período, tomassem algumas medidas que contribuirão na prevenção de doenças, como o câncer de mama, osteoporose, alterações cardiovasculares, entre outras, melhorando a qualidade de vida. Cuidados tais como: beber bastante água, principalmente, após exercícios físicos; usar roupas leves e procurar ambiente fresco e ventilado; praticar exercícios leves regularmente (caminhada, natação e dança) para o fortalecimento dos músculos; evitar tabagismo, álcool ou outras drogas; adotar hábitos alimentares mais leves e frequentes; e tomar sol, de preferência no período da manhã (BRASIL, 2015).

### *Aspectos Epidemiológicos*

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a previsão, para as próximas décadas, é de aumento crescente da longevidade feminina, podendo igualar em números, as mulheres acima dos 50 anos com as mulheres mais jovens. Por esse motivo a menopausa deve

ser encarada como prioridade em saúde pública. A idade para início desta fase aparentemente está ligada a programação genética, tendo caráter individual e influência de fatores como tabagismos, paridade, socioeconômico, culturais, nutrição e geográfico (alta altitude). A tabela 1 demonstra a variação de idade nos diferentes países (FEBRASGO, 2010).

Com o aumento da expectativa de vida da mulher no Brasil, um maior número irá passar pela fase da menopausa, podendo os primeiros sintomas iniciarem a partir dos 40 anos. A menopausa é dividida em 3 fases: a pré-menopausa com ausência de menstruação (amenorreia) por 3 meses; a perimenopausa fase que ocorre amenorreia por 3 a 11 meses de duração; e a pós-menopausa, quando não há conversão de hormônios androgênicos em estrógeno devido à ausência de folículos, provocando alterações metabólicas de lipídeos, na pele com consequente aumento de peso (FIGUEIREDO JÚNIOR et al., 2020).

#### *Repercussões clínicas da menopausa*

A sintomatologia desta fase varia muito devido às alterações hormonais, tais como: queda no nível de estradiol, progesterona e aumento de gonadotrofinas hipofisárias, podendo causar alterações morfofisiológicas, a saber, atrofia mamária e urogenital, alterações da pele, mucosas, outras alterações, em sistemas hormonodependentes, como o cardiovascular e os ossos. Influenciando na saúde geral, na autoestima, qualidade de vida e longevidade da mulher (FEBRASGO, 2010).

Nesta fase, a grande maioria das mulheres, se queixam de: depressão, fogacho, suor noturno, ansiedade, esquecimento, dispareunia, secura vaginal, insônia, palpitações, dores articulares, tonturas, cefaleia, irritabilidade e dificuldade de concentração (FIGUEIREDO JÚNIOR et al., 2020).

Algumas mulheres podem apresentar segundo Brasil (2015): “Ondas de calor, acompanhadas de transpiração, tonturas e palpitações; sudorese noturna prejudicando o sono; depressão ou irritabilidade; alterações nos órgãos sexuais, como coceira, secura da mucosa vaginal; distúrbios menstruais; diminuição da libido; desconforto durante as relações sexuais; diminuição do tamanho das mamas e perda da firmeza; diminuição da elasticidade da pele, principalmente da face e pescoço; aumento da gordura circulante no sangue; aumento da porosidade dos ossos tornando-os mais frágeis”.

Os principais estrógenos endógenos são: estradiol, estrona e estriol, sendo o 17 $\beta$  estradiol, o principal hormônio biologicamente ativo, após a menopausa, a diminuição de estradiol e progesterona provoca um feedback negativo desencadeando uma elevação das concentrações do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), estando o primeiro em maior concentração. Na pós-menopausa, praticamente todo o estradiol deriva da

conversão da estrona, pelo fígado, músculos, rins e tecido adiposo, basicamente (FERRAZ, 2018).

Verifica-se também, nesta fase o acúmulo de gordura na região visceral, e a hiperinsulinemia compensatória devido a diminuição da secreção e da sensibilidade desencadeada à ação da insulina, ocorre aumento da absorção renal do sódio, a atividade nervosa simpática fica aumentada e o leito vascular sofre alteração culminando assim, no aumento da pressão arterial (ONEDA, 2010).

O Metabolismo também é alterado, com manifestações: ósseas, lipídicas, urogenitais, tegumentares, dentre outras, tabela 2.

O diagnóstico é clínico, baseado na idade, irregularidade menstrual e as sensações do climatério, sendo que 60 a 80% das mulheres apresentam instabilidade: vasomotora, distúrbios menstruais, sintomas psicológicos e atrofia geniturinário (FIGUEIREDO JÚNIOR et al., 2020).

Com o aumento da longevidade das mulheres, o prognóstico das alterações, frente a menopausa exige um melhor atendimento médico, além da assistência e orientação de outros profissionais da saúde, em relação aos problemas recorrentes, para melhorar a qualidade de vida nesta fase tão ímpar (FEBRASGO, 2010).

#### *Reposição hormonal*

A Reposição Hormonal é uma terapia utilizada para o alívio dos sintomas relacionados, com o período da menopausa, que se baseia no uso de estrógenos de forma separada ou combinada a progestágenos (SILVA et al., 2016).

A estrogoterapia é o principal tratamento farmacológico na THM. Apesar da sua contínua utilização nos últimos 60 anos, muitas mulheres têm dúvidas quanto aos riscos e benefícios de sua utilização, principalmente receio dos efeitos adversos. O aumento do risco de câncer de mama e doença tromboembólica é baixo, no primeiro ano de tratamento, entretanto podem elevar consideravelmente, com o uso contínuo, sendo necessário avaliação individual de cada caso (BEZERRA et al., 2019; PARDINI, 2014).

É importante entender, que a menopausa é uma fase natural na vida da mulher, assim como as fases da: infância, adolescência e período menstrual. A vista disto, essa etapa específica do ciclo reprodutivo, que marca o término da ovulação, se manifesta na maioria das vezes, com sintomas desagradáveis e por esse motivo deve ser enfrentada, com precaução e paciência. A decisão pela terapia de reposição hormonal deve ser considerada pelo médico com precaução, responsabilidade e após avaliação integral da paciente. É uma possibilidade interessante para mulheres que enfrentam o climatério, mas é sabido que a terapia de reposição hormonal não é indicada para todas as pacientes. Por exemplo, mulheres que têm histórico familiar de câncer de mama deve ser indicado terapêuticas alternativas, no intuito de aliviar os efeitos do climatério, mas infelizmente,

não corrige o déficit hormonal neste caso (SOUZA et al., 2018).

Segundo Oneda (2010), a terapia estrogênica teve por objetivo prevenir e tratar os sintomas do climatério, sendo feita por: via oral (com absorção e metabolismo a nível intestinal), parenteral, transdérmica (adesivos ou gel), implantes subcutâneos, nasal, vaginal e intrauterina (DIU).

A administração de estrógenos, por via oral tem sido associada a complicações hepáticas, pois no metabolismo de primeira passagem, pode ocorrer alteração no efeito do hormônio, além da possibilidade de gerar moléculas cancerígenas pela atividade das enzimas CYP450 (enzimas do citocromo), como a 16-alfa-Hidroxiestrina, sendo ideal utilizar um modulador destas enzimas (PARDINI, 2014).

Assim, o uso dos hormônios estradiol e progestágenos por outras vias de administração, que escapam do metabolismo de primeira passagem no fígado, resultam em um menor potencial, para estímulo das proteínas hepáticas e fatores de coagulação favorecendo assim, menores riscos cardiovasculares e fenômenos tromboembólicos. Por exemplo, o uso de progestágenos micronizado transvaginal e o uso da via transdérmica diminuem o risco de evento tromboembólico. Em vista disso, é importante lembrar, que não existe uma dose padrão, o que se faz é buscar normalizar o nível sérico avaliando individualmente cada paciente, para atingir uma melhora nos sintomas (SOUZA et al. 2018).

Os hormônios utilizados na reposição hormonal são classificados em: sintéticos e naturais. Os sintéticos são representados pelos: etinilestradiol, mestranol, quínestrol e dietilestilbestrol. Estes, por não serem oxidados pela desidrogenase, que oxida o 17- $\beta$  estradiol, apresentam acentuado efeito sobre o fígado, fazendo com que sejam produzidas proteínas como SHBG, substrato de renina e outras, independentemente da via de administração, causando muitas vezes efeitos indesejáveis, sua administração se faz de forma restrita por via oral. Os naturais, são os mais utilizados na TRH, sendo eles: os estrogênios conjugados, o estradiol transdérmico, percutâneo, o valerianato de estradiol e o estradiol micronizado, sendo administrados por via oral, todos apresentam níveis mais elevados de estrona e seus conjugados, essa transformação ocorre na mucosa gastrintestinal e no fígado (SOUZA et al. 2018).

O estriol, provoca poucos efeitos colaterais, mas não previne a perda de massa óssea. Quanto a preservação de massa óssea, tanto os estrogênios sintéticos, como os naturais têm demonstrado ação de diminuição da perda e na melhora da sintomatologia, mas na terapia de reposição hormonal do climatério e menopausa os naturais são mais indicados (Quadro 1) (PARDINI, 2014).

As combinações destes hormônios exercem diversos benefícios, como: profilaxia, de doenças

cardiovasculares, na osteoporose e no declínio cognitivo, resultando, em uma influência no controle de apresentações urogenitais e vasomotoras, resultante do decréscimo, na síntese de esteroides ovarianos (BEZERRA et al., 2019).

A terapia através de hormônios teve seu nascer no início do século 19, com estudos em animais, em que se realizavam transplantes ovarianos, que impediam os efeitos da gonadectomia, a partir daí ocorreu, especialmente, nos últimos 50 anos, um grande avanço no conhecimento, sobre a terapia endócrina, com aprofundamento de pesquisas relacionadas ao mecanismo de ação e metabolismo dos esteroides ovarianos, e ainda na síntese de compostos de maior atividade biológica, popularizando assim, a hormonioterapia ou hormonoterapia (SILVA et al., 2019).

A reposição hormonal sintética mesmo que apresente benefícios para muitas mulheres, que estão no climatério, é abandonada, na maioria das vezes, após o primeiro ano de uso. Isso se dá muitas vezes, por causa dos efeitos adversos ocorridos com o tratamento, como: náuseas, sangramentos irregulares, cefaleia, retenção hídrica, ganho de peso, além do medo de ocorrer um câncer de mama (ARAUJO; CHAGAS; Lima, 2020).

Os estrógenos podem ser naturais ou sintéticos. Os naturais são representados pelos: estrogênios conjugados, estradiol transdérmico ou percutâneo, valerianato de estradiol e estradiol micronizado, enquanto os sintéticos, pelo: etinilestradiol, mestranol, quínestrol e dietilestilbestrol. Dos fitoestrógenos, os mais conhecidos são do grupo isoflavonas, representadas pela: genisteína, daidzeína, abundantes na soja, outros grupos incluem as lignanas e coumestans (pardini, 2014; ferraz, 2018).

Tratamentos alternativos tais como: pilates, acupuntura, exercícios físicos, hidroterapia, reorientação alimentar, suplementação nutricional, além da fitoterapia e oficinas de arte e musicoterapia, são muito importantes na complementação da terapêutica hormonal, pois auxiliarão na diminuição dos efeitos colaterais da menopausa, como: ganho de peso, ondas de calor, secura vaginal, diminuição da libido, incontinência urinária, fadiga, alterações do sono, da memória e de humor (ARAUJO; CHAGAS; Lima, 2020).

A TRH é uma alternativa de tratamento contra os sinais e sintomas do climatério e suas endocrinopatias associadas, visto que atua nos efeitos do hipoestrogenismo. Sobre o uso dessa terapia é importante estabelecer limitação na duração e necessidade de acompanhamento médico para prevenir efeitos adversos graves. Além disso, a escolha pela menor dose efetiva e por vias de administração específicas ratificam a atenção necessária, no uso da terapia, uma vez que os riscos e benefícios são pouco elucidados. Em relação à associação da TRH, com o desenvolvimento de neoplasias mamárias e endometriais, apesar dos escassos estudos, sobre

essa correspondência, a moderação no uso da hormonioterapia é ainda maior e dependente de critérios, como histórico familiar (SOUZA et al, 2018).

Na busca de evitar efeitos colaterais muitas mulheres aderem para uma reposição hormonal por meios alternativos e naturais, não negando os efeitos benéficos dos hormônios sintéticos. A opção por uma reposição hormonal natural ocorre através da alimentação com alimentos fitoterápicos os fitohormônios, que podem ser encontrados em diversas partes de plantas (folhas, frutos, raízes e sementes), como: soja, cimicífuga racemosa, o yam mexicano, o alcaçuz, a linhaça, o trevo vermelho. Podemos destacar dois tipos de fitoestrogênio com maior ação estrogênica, as flavonas e os flavonóides (Figura 1). O flavonóides estão presentes principalmente na soja e alguns de seus derivados, são o grupo mais importante de fenólicos e se subdividem em 6 subgrupos: antocianinas, flavanas, flavanonas, flavonas, flavonóis e os isoflavonóides. As isoflavonas são encontradas predominantemente, na forma de glicosídeos, moléculas de açúcar, entretanto os tipos mais ativos são as formas de agliconas, sem a molécula de açúcar (Meneghin; Bortolan, 2013).

Os hormônios bioidênticos são substâncias de origem vegetal que sofreram modificação química em sua estrutura, resultando na semelhança dos hormônios humanos: a) estrogênio (17beta-estradiol, estrona e estriol); b) progesterona; c) androgênios (testosterona e deidroepiandrosterona). O bioidêntico são semelhantes aos estrogênios oriundos da urina de égua prenha e dos derivados sintéticos do estrogênio (promestrieno) e da progesterona (progestagênios), e também devem ser considerados semelhantes ao valerato e cipionato de estradiol e ésteres da testosterona (Baracat, 2019).

#### Esquemas Terapêuticos

Pardini (2014), relata que a melhor dose a ser usada na terapia é a menor dose eficaz para cada mulher, ou seja, uma dose baixa de estradiol

isoladamente ou a associação de estradiol com progestágeno, que são mais toleráveis e podem obter um melhor custo/benefício. Já as doses baixas e principalmente, as ultrabaixas precisam ser melhores estudadas para garantir qualidade no tratamento (Quadro 1).

Os esquemas de reposição mais utilizados são segundo Oneda (2010), verificados na tabela 3. Esses são utilizados de forma individual e cautelosa, levando-se em conta seus riscos e benefícios, na tentativa de contribuir com a saúde da mulher.

Souza et al. (2018) e Pardini (2014) citam o tratamento alternativo, com uso de tibolona e raloxifeno, como demonstrado na tabela 4.

Terapeuticamente a ministração do hormônio bioidêntico deve ser por via transdérmica. Sendo monitorado frequentemente, pela urina ou saliva, para avaliar os níveis hormonais, o que torna uma terapia muito cara e com resultados questionáveis, pois o nível hormonal ideal para cada mulher ainda não foi preconizado, sendo necessária a individualização da dose a ser ministrada à paciente, com necessidade de suporte laboratorial frequente e personalizado, Sendo assim, cientificamente não há comprovação de que seu uso traria mais benefícios às mulheres, além de mais caro. (Baracat, 2019).

Segundo Bentes (2019), verificou que a suplementação de Vitamina D em mulheres pós menopausa tem ação efetiva aumentando os níveis séricos de Vitamina D, resultando no aumento significativo dos níveis de força muscular, promovendo melhoras na função muscular, prevenindo, controlando a fragilidade, além de demonstrar uma ação efetiva na redistribuição da gordura corporal causada pela menopausa. Observando que no período de reposição de 12 meses as mulheres mantiveram o peso corporal, massa magra e de gordura e aumentaram a força muscular demonstrando que a suplementação de vitamina D é uma excelente estratégia sem nenhuma contraindicação a ser usada em mulheres nesta fase de vida.

**Tabela 1.** Variação da idade da menopausa nos diferentes países.

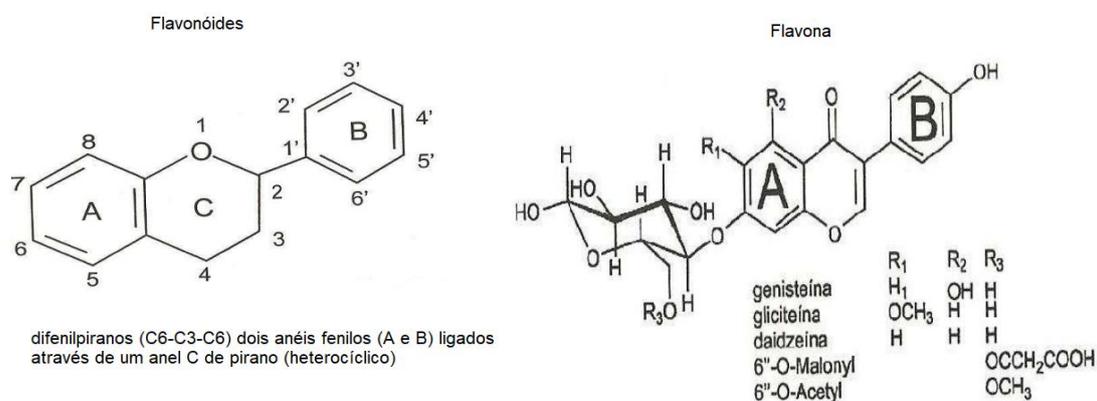
País	Idade Menopausa (anos)
México	44,3
África do Sul	46,7
China	48,9
Arábia Saudita	48,9
Bélgica	50,0
Inglaterra	50,7
Estados Unidos	51,4
Holanda	51,4
Brasil	48,0

Fonte: FEBRASGO (2010) p. 12.

**Tabela 2.** Manifestações metabólicas na menopausa.

Metabolismo	Manifestação
Óssea	Perda óssea devido à queda de estrogênio e consequente diminuição da atividade dos osteoblastos e aumento da atividade dos osteoclastos, e consequente desenvolvimento da osteoporose da coluna, chamada de lombalgia, perda de altura e cifose.
Lipídica	Os esteroides sexuais induzem a alterações nas apolipoproteínas - parte proteica do sistema de transporte dos lipídeos. Tanto a apolipoproteína A (apo-A) como a apolipoproteína B (apo-B) tem aumento significativo com o decréscimo dos estrógenos sanguíneos. Os níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) são menores e os de HDL (lipoproteína de alta densidade) são maiores nas mulheres antes da menopausa quando comparados com homens da mesma idade. Após a menopausa, os níveis de HDL diminuem e os níveis de LDL aumentam, geralmente excedendo os de homens da mesma idade, com partículas menores, mais densas e potencialmente mais aterogênicas. Sendo um fator relevante na etiopatogenia da doença cardiovascular e das doenças cerebrovasculares isquêmicas.
Urogenitais	Devido a origem embriológica da bexiga, da uretra e órgãos genitais suas respostas às mudanças hormonais são semelhantes, principalmente em relação ao estrogênio. Seguindo um processo atrófico juntamente com a redução estrogênica com atrofia verificada no epitélio e tecidos pélvicos de sustentação, tornando a mucosa mais delgada, propiciando prolapso genitais, além de sintomas vaginais, como ressecamento, sangramento e dispareunia, e uretrais, como disúria, frequência e urgência miccional.
Tegumentares	A pele, geneticamente sofre vulnerabilidade individual, além da influência de agentes externos e internos. Com o hipoestrogenismo diminui a produção de colágeno pela alteração da polimerização dos mucopolissacarídeos. Diminui a síntese de ácido hialurônico na derme, e assim, diminui a quantidade de água, tanto pelo adelgaçamento da epiderme como pela diminuição da capacidade de renovação da camada córnea, o que dificulta a hidratação da pele. Com o avançar da idade, a pele perde a elasticidade, os músculos enfraquecem e ficam frouxos, o coxim subcutâneo dissolve-se e a pele mais afinada perde o apoio, permitindo o aparecimento das rugas. A redução no número de melanócitos, podem causar manchas hipocrômicas na pele ou a hiperplasia de melanócitos da junção dermoepidérmica propicia a formação de lentigos (sardas) e melanose (pigmento escuro) nas áreas expostas ao sol.
Sexuais	Sofrem ação multifatoriais de domínios biológicos, psicológicos e sociais. O apoio social, atividade física e sono regular a estão associados a um maior entrosamento e prazer sexuais. Estudo de base populacional em mulheres brasileiras, entre 40 e 65 anos de idade, mostrou que o aumento da idade e os sintomas climatéricos, principalmente os fogachos, foram fatores associados à disfunção sexual. Ter uma boa autopercepção do estado de saúde e ter um parceiro sexual foram associados a uma melhora da função sexual.
Mamárias	Histologicamente a mama após a menopausa sofre progressiva involução de todos os tecidos componentes da glândula, exceto o adiposo. As mamas tendem a apresentar aumento da gordura ficando mais pesadas, flácidas e pêndulas.
Visuais	Após 40-45 anos observa-se a presbiopia em virtude de modificações na acomodação visual.
Dentárias	Modificações metabólicas, circulatórias e tróficas facilitam o descolamento e a retração da gengiva, favorecendo as infecções e as cáries dentárias.
Obesidade	As alterações metabólicas tendem a desenvolver uma obesidade androide (circunferência abdominal / circunferência quadril > 0,8) e o índice de massa corpórea (peso / altura <sup>2</sup> ) maior que 25.

Fonte: FEBRASGO – Federação Brasileira de Ginecologia (2010), p 14 – 15.



**Figura 1.** Estrutura química do Flavonóide e da Flavona. Fonte: Meneghin; Bortolan (2013) p. 8 - 10.

**Quadro 1.** Classificação e apresentação dos estrógenos usados em THM

Via	Classificação primária	Classificação secundária	Apresentação
Oral	Derivados da estrona	Estrógenos equinos conjugados	0,3; 0,625; 1,25; 2,5 mg
	Derivados do estradiol	Valerianato de estradiol	1-2 mg
		Estradiol micronizado	1-2 mg
		Estriol	1-2 mg
	Sintéticos	Etinil estradiol	0,02; 0,05; 0,5 mg
Injetável	Derivados do estradiol	Benzoato de estradiol	0,5 mg/mL
	Derivados do estradiol	Fosfato de poliestradiol	40 mg/mL
	Derivados da estrona	Estrógenos equinos conjugados	25 mg/mL
	Derivados do estradiol	Valeriano de estradiol	10; 20; 40 mg/mL
Vaginal	Derivados da estrona	Estrógenos equinos conjugados	0,625 mg/dose
	Derivados do estradiol	Estriol	
Implante	Derivados do estradiol	Estradiol	25; 50; 100 mg/pellet
Transdérmico e percutâneo	Derivados do estradiol	Estradiol TTS	25; 50; 100 mcg/adesivo
	Derivados do estradiol	Estradiol gel	1 mg/dose

Fonte: adaptado de Pardini (2014), p. 6.

**Tabela 3.** Esquemas de reposição hormonal mais utilizados

Esquema terapêutico	Característica
Contínuo Simples	Uso de apenas um hormônio, estrógeno ou progestagênio e estrogênio associados
Combinado Contínuo	Emprega-se doses fixas de progestagênio e estrogênio associados
Cíclico Simples	Utiliza de forma cíclica apenas um hormônio, estrogênio ou Progestagênio
Combinado Cíclico Contínuo	Uso de estrogênio de forma contínua e progestagênio de forma cíclica
Combinado Cíclico Sequencial	Administra estrogênio por 21 a 25 dias e nos últimos 10 a 12 dias associa-se progestagênio, simulando a fisiologia menstrual.

Fonte: Onda (2010), p. 2 – 3.

**Tabela 4.** Tratamento alternativo com Tibolona e Raloxifeno

Fármaco	Características	Ação
Tibolona	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esteróide sintético aprovado em 90 países para tratar os sintomas da menopausa, incluindo Europa e Austrália, e em 45 países está aprovada para prevenção de osteoporose.</li> <li>- Prescreve-se a tibolona de forma contínua, acarretando atrofia endometrial e consequente amenorreia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Composto é metabolizado em compostos com atividade estrogênica (<math>3\alpha</math> e <math>3\beta</math>) que, por sua vez, são convertidos no isômero <math>\Delta 4</math>, o qual tem afinidade com os receptores de progesterona e androgênio.</li> <li>- Alivia os sintomas vasomotores, melhora a atrofia urogenital, previne a perda de massa óssea e acarreta aumento da densidade óssea. Devido seu perfil androgênico, pode melhorar a libido e elevar os níveis de LDL circulantes.</li> </ul>
Raloxifeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modulador seletivo do receptor de estrogênio, é um derivado do benzotiofeno.</li> <li>- Indicação primária é para o tratamento preventivo de osteoporose pós-menopáusicas. Como resultado, melhora a densidade mineral óssea e reduz a incidência de fratura vertebral, mas não reduz a não vertebral. À semelhança do estrógeno, aumenta o risco de acidente vascular cerebral e de tromboembolismo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- E possui efeito estrogênico no osso e na circulação, efeito antiestrogênico na mama e no útero, e sem ação para sintomas vasomotores, podendo agravá-los.</li> <li>- O tratamento preventivo de osteoporose pós-menopáusicas. Como resultado, melhora a densidade mineral óssea e reduz a incidência de fratura vertebral, mas não reduz a não vertebral. À semelhança do estrógeno, aumenta o risco de acidente vascular cerebral e de tromboembolismo.</li> </ul>
Hormônios bioidênticos	Não existem razões médicas ou científicas para recomendar “hormônios bioidênticos” não registrados.	As preparações hormonais “customizadas” não foram testadas em estudos e sua pureza e riscos são desconhecidos.

Fonte: Souza et al. (2018) p. 4; Pardini (2014) p 179 – 180.

## Considerações Finais

Apesar de ser uma fase natural da mulher, a menopausa é sem dúvida, um momento muito conflitante, com mudanças muito impactantes na vida do sexo feminino, com influência metabólica, psíquica e emocional. A terapia hormonal vem sendo a forma mais utilizada para diminuir os efeitos desta fase da vida, mas ainda existem contraindicações e dificuldades na implantação desta terapia, que deve ser individual, e com acompanhamento médico, este deve administrá-la com precaução, responsabilidade e como um aspecto da atenção integral à paciente. Há muitas variantes na escolha da terapia e tempo de duração do tratamento, devendo considerar casos de pacientes, com: câncer estrogênio dependente; sangramento uterino de causa desconhecida; doença cardiovascular; e doença hepática em atividade, devido a metabolização hepática dos hormônios; tempo superior a 10 anos de menopausa e história familiar de evento tromboembólicos.

## Referências

ARAÚJO, Aline Rodrigues de; CHAGAS, Rayane Kelly Ferreira das; LIMA, Israel Coutinho Sampaio. Terapias alternativas para os cuidados dos sintomas da menopausa: delineando possibilidades e desafios. *Revista Online de Pesquisa: cuidado é fundamental*, Rio de Janeiro, v. 12, p. 1267–1273, jan./dez. 2020.

Baracat, Edmund Chada Hormônios bioidênticos na pós-menopausa Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2019.

BENTES, Cláudio Melibeu Efeito de suplementação de vitamina D nos marcadores da aptidão física relacionados à saúde e qualidade de vida em mulheres diabéticas tipo 2 na pós-menopausa. Tese Doutorado – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2018. 198 f.

BRASIL, Secretaria Municipal de Saúde de Recife, Climatério, o que é?. Biblioteca Virtual em Saúde. Brasília, 21 maio 2015.

\_\_\_\_\_. Andropausa e menopausa: guia de cuidados com a saúde. – Brasília: Senado Federal, Biblioteca, 2020. 6 p.

Bezerra TA, Lima EC de S, Araújo AL, Rosário KD do. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Rev Inic Cient Ext [Internet]*, v. 2, n.4, p.247-9, 2019.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. Serviços Farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

FEBRASGO - Manual de Orientação em Climatério Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia 2010.

Ferreira, Vanessa Nolasco; Chinelato, Renata Silva De Carvalho; Castro, Marcela Rodrigues; Ferreira, Maria Elisa Caputo MenopausaÇ Marco Biopsicossocial do Envelhecimento Feminino *Psicologia & Sociedade*, v.25, n.2, p. 410-419, 2018.

FERRAZ, J. L. . Prós e contras das terapias de reposição hormonal no período pós-menopausa e papel do farmacêutico na orientação clínica : uma revisão bibliográfica. 2018. Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2018.

FIGUEIREDO JÚNIOR, Júlio César et al. A influência dos sintomas climatéricos na saúde da mulher. *Revista Nursing*, Santana do Parnaíba, v. 23, n. 264, p. 3996–4001, 2020.

GASS, Margery L. S. Perspectiva da perimenopausa. In: LIU, James H.; GASS, Margery L. S. Tratamento da perimenopausa: percursos práticos em obstetrícia e ginecologia. Porto Alegre: AMGH, 2011. Cap. 1, p. 3-5.

Meneghin, Lourdes Antonia; Bortolan, Simone Menopausa e Terapia de Reposição Hormonal Inesul, 2013.

MORAIS, A. A. F. et al. Manual de trabalhos acadêmicos do IESRIVER (Instituto de Ensino Superior de Rio Verde), Faculdade Unibras de Goiás, Rio Verde, 2018.

MORAIS, M. S. M. et al. A percepção da imagem corporal se relaciona com a qualidade de vida em mulheres de meia-idade? *PLOS ONE*. v. 12, n. 9. 2017.

ONEDA, Bruna Efeitos e associados da terapia de reposição oral estrogênica e do exercício físico aeróbico nas respostas hemodinâmicas e neurais em mulheres no período pós-menopausa, Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica, - São Paulo, 2010.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.58, n.2, 2014.

SILVA, M.M.; Bueno, R. G. P. C; Maciel, M.S.P; Freitas, R. M. C. C.; Marcelino, T. P. Evidências contemporâneas sobre o uso da terapia de reposição hormonal Braz. *J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 2, n. 2, p. 925-969, mar./apr. 2019.

SOUZA, Natália Rúbia Rodrigues; Viana, Maria Elisa Latini; Miranda, Maria Lúcia Cella; Guimarães, Bernardo Carneiro de Sousa; Miranda, Mariangela

Latini de Souza, José Helvécio KALIL de Relação entre terapia de reposição Hormonal no climatério e o desenvolvimento de neoplasias, Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research Vol.25, n.2, p.135-143, Dez 2018.