



EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NO ESTRESSE OXIDATIVO EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA¹

Anna Karolina Kretschmann Florencio de Souza Bagetti², Elisângela De Fátima Balzan Valentini³, Mirna Stela Ludwig⁴

¹ Pesquisa desenvolvida na Unijuí; financiado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - PIBIC/CNPq.

² Estudante de Medicina da UNIJUÍ. Bolsista PIBIC/UNIJUÍ.

³ Estudante de Medicina da UNIJUÍ. Bolsista PIBIC/CNPq.

⁴ Professora do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS (UNICRUZ/UNIJUÍ/URI). E-mail: ludwig@unijui.edu.br

RESUMO

Introdução: Denomina-se menopausa a cessação dos ciclos menstruais por 12 meses, de forma espontânea, secundária à falência ovariana e resultado do declínio dos hormônios estrogênio e progesterona. É marcada por sintomas vasomotores e urogenitais, perda de massa óssea, insônia e irritabilidade. Os estrógenos, principalmente o estradiol (E2) exercem atividade antioxidante, conferindo proteção a danos oxidativos e doenças resultantes desse desbalanço. A terapia de reposição hormonal na pós-menopausa é indicada e demonstra-se eficaz no alívio dos sintomas e na prevenção de alterações ocorridas nessa fase. O objetivo deste estudo é buscar e apresentar evidências da literatura acerca do efeito da TRH sobre o estado redox, analisando sua potencial capacidade protetora sobre o estresse oxidativo.

Metodologia: Este estudo é uma revisão narrativa da literatura. A busca de dados foi realizada no PubMed (National Library of Medicine), através dos descritores “*Oxidative stress*”, “*Menopause*” e “*Hormonal therapy*”, utilizando o operador booleano “AND” para sua combinação. Após a busca e classificação pelos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados estudos publicados nos últimos 10 anos, sendo encontrados 06 artigos.

Resultados e discussão: Quatro estudos avaliados tiveram pareceres favoráveis em relação à terapia de reposição hormonal no controle do estresse oxidativo, aumentando a expressão de enzimas antioxidantes e reduzindo a produção de espécies reativas. Um estudo evidenciou que a TRH apenas melhorou sintomas menopáusicos, sem provocar alterações nos parâmetros oxidativos e apenas um estudo indicou um resultado contrário, em que mulheres submetidas à reposição hormonal tiveram um aumento na produção de EROs. **Considerações finais:** Essa revisão da literatura indica que a TRH em mulheres pós-menopáusicas possui tendência a aumentar a atividade de enzimas antioxidantes e diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio. Entretanto, o tipo de hormônio utilizado, via de administração, tempo e as condições de saúde das pacientes devem ser levados em consideração na avaliação dos efeitos no estado redox.

Palavras-chave: Estresse oxidativo. Hipoestrogenismo. Menopausa. Terapia de reposição hormonal.

ABSTRACT

Introduction: Menopause is called the cessation of menstrual cycles for 12 months, spontaneously, secondary to ovarian failure and the result of the decline in the hormones



Durante toda a vida reprodutiva da mulher, os estrógenos, em especial o estradiol (E2), possuem propriedades antioxidantes, prevenindo a ocorrência de estresse oxidativo (Kumar *et al.*, 2010). Além disso, exercem proteção nos sistemas reprodutivo, cardiovascular, nervoso, hepático e ósseo, que apresentam diferentes quantidades de receptores para E2 (Cui *et al.*, 2013). Os receptores possuem papel fundamental na ação tanto do estrogênio endógeno quanto do exógeno, este último provindo da terapia hormonal para tentar minimizar os sintomas pós-menopausa (Cervellati e Bergamini, 2015).

O hipoestrogenismo provoca diversas alterações, como sintomas vasomotores, perda de massa óssea, tendência a aumento de peso, insônia e irritabilidade. A fase pós-menopáusicas é frequentemente associada a doenças como aterosclerose, isquemia coronariana, síndrome geniturinária da menopausa, doença de Alzheimer e osteoporose (Cervellati e Bergamini, 2015). Sabe-se que danos oxidativos podem contribuir para esses distúrbios, associados à perda da ação antioxidante exercida pelos estrógenos durante a vida reprodutiva da mulher (Sánchez-Rodríguez *et al.*, 2017).

O estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre fatores oxidantes (produto do metabolismo aeróbio ou de condições fisiopatológicas) e antioxidantes (defesa enzimática, principalmente), com potencial de causar danos (Sies, 1997). As espécies reativas de oxigênio (EROs) constituem a maior parcela dos fatores oxidantes, sendo grande parte partículas instáveis e reativas, que buscam estabilidade a partir de elétrons provindos de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (Cervellati e Bergamini, 2015). O hipoestrogenismo causa o desequilíbrio em prol dos fatores oxidativos, favorecendo, assim, danos teciduais e metabólicos.

A terapia de reposição hormonal (TRH) com hormônios sexuais na pós-menopausa, demonstra-se eficaz para o alívio dos sintomas decorrentes da falência ovariana (Pardini, 2020). É indicada no tratamento do hipoestrogenismo derivado do hipogonadismo, dos sintomas vasomotores, vulvovaginais e na prevenção da osteoporose (Consenso Brasileiro da Terapêutica Hormonal do Climatério, 2024).

Nesse sentido, o objetivo deste estudo é apresentar evidências da literatura acerca do efeito da terapia de reposição hormonal sobre o estado redox e analisar se a TRH apresenta potencial protetor sobre o estresse oxidativo e, assim, sobre a ocorrência de agravos à saúde da mulher na pós-menopausa.



METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir de bibliografia disponível na base de dados eletrônicos PubMed (National Library of Medicine), através dos descritores “*Oxidative stress*”, “*Menopause*” e “*Hormonal therapy*”, utilizando o operador booleano “AND” para combinação dos descritores. Na busca de artigos publicados foi considerado o período dos últimos 10 anos, sendo encontrados 159 artigos, publicados entre os anos 2014 e 2024. Foram incluídos artigos originais, com intervenções em humanos e excluídos artigos não relacionados diretamente ao tema, metanálises e revisões, estudos realizados *in vitro* ou com modelos animais. O motivo dessa escolha fundamenta-se na necessidade de coletar dados diretamente aplicáveis à população-alvo, tendo em vista que, as respostas terapêuticas podem diferir de humanos e outros modelos experimentais. Assim, 06 estudos atenderam aos critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão de literatura com base nos 06 artigos incluídos, está apresentada resumidamente no Quadro 1. Quatro estudos avaliados revelam resultados favoráveis da terapia de reposição hormonal no controle do estresse oxidativo, na qual ela foi capaz de aumentar a expressão e atividade de enzimas antioxidantes, além de reduzir a produção de espécies reativas. Outro estudo não evidenciou alterações oxidativas após terapia de reposição hormonal, apenas melhora de sintomas menopáusicos e, somente um estudo indicou resultado desfavorável, em que mulheres que faziam reposição hormonal apresentaram aumento da produção de espécies reativas de oxigênio.

Quadro 1 - Resumo dos artigos incluídos no estudo.

Autores	Título	Hormônio terapia	Resultados
Borrás, C. <i>et al</i> (2021)	Estrogen Replacement Therapy Induces Antioxidant and Longevity-Related Genes in Women after Medically	Decapeptyl 3.75 (injetável) - Agonista do GnRG Valerato de Estradiol 6 mg (via oral) Progesterona micronizada 800 mg	A terapia de reposição de estrogênio aumentou os níveis de glutathione no sangue. A progesterona não teve efeito sobre essa enzima. A reposição de progesterona + estrogênio foi capaz de aumentar a expressão



	Induced Menopause	(via vaginal)	de MnSOD.
Illston, J. D. <i>et al.</i> (2015)	Low-Dose 17-β-Estradiol Cream for Vaginal Atrophy in a Cohort without Prolapse: Serum Levels and Vaginal Response Including Tissue Biomarkers Associated with Tissue Remodeling	17-β-estradiol 50 mcg (via vaginal)	Não evidenciou alteração nos biomarcadores associados ao estresse oxidativo (fator de crescimento transformador beta - TGF-β, fator nuclear kappa beta - NFκβ, óxido nítrico sintase induzível - iNOS, óxido nítrico sintase endotelial - eNOS e trombospondina - TSP) no plasma.
Monda, V. <i>et al.</i> (2017)	Role of Sex Hormones in the Control of Vegetative and Metabolic Functions of Middle-Aged Women	Estrogênio 0,625mg Progesterona 2,5mg *Estudo não especifica princípio ativo e via	Foi observado um aumento na concentração plasmática de espécies reativas do oxigênio em mulheres na pós menopausa em uso de terapia de reposição hormonal.
Nii, S <i>et al.</i> (2016)	Hepatic Effects of Estrogen on Plasma Distribution of Small Dense Low-Density Lipoprotein and Free Radical Production in Postmenopausal Women	Estrogênio equino conjugado 0,625 mg/dia (oral) 17β-estradiol 1mg (oral) e 17β-estradiol 50 μg (transdérmico)	As concentrações plasmáticas de radicais livres aumentaram no grupo que recebeu estrogênio equino conjugado (CEE), permaneceram inalteradas no grupo 17β-estradiol oral e diminuíram no grupo 17β-estradiol transdérmico.
Sánchez-Rodríguez <i>et al.</i> (2016)	Effects of Hormone Therapy on Oxidative Stress in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome	Valerato de Estradiol 1 mg Medroxiprogesterona 5 mg *Estudo não especifica a via	A concentração de peróxidos lipídicos no plasma diminuiu nos grupos que receberam TRH, bem como as concentrações de glutathiona peroxidase. Os componentes antioxidantes aumentaram e a relação SOD/GPx foi reduzida no grupo TRH. O escore de estresse oxidativo diminuiu nos grupos com terapia hormonal, com maior efeito nas mulheres com síndrome metabólica.



<p>Unfer, T. C. (2014)</p>	<p>Estrogen plus progestin increase superoxide dismutase and total antioxidant capacity in postmenopausal women</p>	<p>Terapia com estrogênio (via oral) Terapia com estrogênio + progesterona (via oral) *Estudo não especifica o princípio ativo e a dose</p>	<p>A atividade das enzimas SOD (CuZnSOD e MnSOD) e a capacidade antioxidante foram maiores nas mulheres que receberam terapia de reposição com estrogênio + progesterona. A terapia de reposição estrogênica aumentou a atividade da isoforma CuZnSOD. Os níveis de oxidação lipídica não diferiram entre os grupos que receberam ou não a terapia hormonal. A duração da TRH e os níveis estrogênicos foram correlacionados positivamente com a atividade sanguínea de CuZnSOD e a atividade antioxidante total plasmática.</p>
----------------------------	---	---	--

Fonte: as próprias autoras.

Nesses estudos o uso de estradiol e progestágenos aconteceu por diferentes vias, o que implica em efeitos distintos no organismo feminino. Quando a reposição hormonal ocorre por via não oral, não ocorre o metabolismo de primeira passagem pelo fígado, causando, assim, menor potencial para estímulo de proteínas e fatores de coagulação hepáticos, o que pode cursar com diminuição do risco cardiovascular e de fenômenos trombóticos. A via oral, quando comparada com as vias transdérmica e percutânea, possui maior risco de tromboembolismo venoso mas, paralelamente, causa maior redução dos níveis de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), o que atua de forma positiva na redução do risco cardiovascular, por exemplo. A via vaginal promove boas concentrações locais dos hormônios administrados, com baixos níveis sistêmicos. É uma via muito importante e útil na redução de sintomas vaginais e queixas urogenitais (Pardini, 2020).

Sánchez-Rodríguez *et al.* (2016) em seu estudo comparou 100 mulheres na pós menopausa com e sem síndrome metabólica, que fizeram ou não, uso de terapia de reposição hormonal (dose de 1 mg/dia de valerato de estradiol associado a 5 mg/10 dias de medroxiprogesterona) durante um período de 6 meses. Seus resultados demonstraram que a reposição hormonal foi capaz de melhorar as alterações lipídicas e oxidativas na síndrome metabólica em mulheres pós-menopáusicas. A lipoperoxidação diminuiu nos grupos com hormonioterapia após 6 meses. Os componentes antioxidantes e enzimas como glutaciona



peroxidase foram aumentadas nos grupos tratados com terapia de reposição hormonal. No grupo placebo não houve alterações, o que sugere o efeito antioxidante produzido pela terapia hormonal em mulheres saudáveis ou com síndrome metabólica.

Nii, S *et al.* (2016), em seu estudo comparou 45 mulheres na pós menopausa, com idades entre 38 e 58 anos, sendo que 13 foram tratadas com estrogênio equino conjugado oral sozinho (CEE), 2 com CEE oral com didrogesteron, 12 receberam 17β -estradiol oral isolado e 3 17β E2 oral com didrogesteron, 11 receberam 17β -estradiol transdérmico isolado e 4 receberam adesivo de 17β E2 com didrogesteron, diariamente por 3 meses. Evidenciou-se uma produção aumentada de espécies reativas de oxigênio no plasma daquelas que consumiram estrogênio equino conjugado, sugerindo que seu consumo pode afetar o equilíbrio redox. Em contrapartida, naquelas que fizeram uso da reposição hormonal transdérmica apresentaram uma redução na produção de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico. O aumento da produção de EROs no grupo que consumiu CEE foi maior do que os aumentos induzidos pelo 17β E2, sugerindo que o CEE, apesar de ter efeitos antioxidantes, pode aumentar a produção de radicais livres. A discussão trouxe que o estrogênio equino conjugado oral, por agir diretamente no fígado, pode estimular a produção hepática de ceruloplasmina (proteína transportadora de cobre no sangue e envolvida no metabolismo do ferro, com potencial antioxidante), que causa aumento da produção de radicais livres pela reação de Fenton (o ferro livre catalisa a formação de radicais livres). Adversamente, o 17β E2 possui efeitos hepáticos reduzidos, sendo que por via transdérmica, esses efeitos são ainda menores.

Illston, J. D. *et al.* (2015), realizou seu estudo piloto com 17 mulheres na pós menopausa, que aplicaram creme vaginal de 17β -estradiol diariamente por 8 semanas e após esse período, diminuíram a frequência para 2 vezes na semana por mais 8 semanas. Seus resultados evidenciaram uma melhora nos sintomas atrofícos, secura vaginal e corrimento, mas não alterou biomarcadores sanguíneos de estresse oxidativo e remodelação tecidual (fator de crescimento transformador beta - TGF- β , fator nuclear kappa beta - NF κ B, óxido nítrico sintase induzível - iNOS, óxido nítrico sintase endotelial - eNOS e trombospondina - TSP). Sua discussão trouxe como um desafio o pequeno tamanho da amostra, que pode ter sido insuficiente para detectar informações. Além disso, o tempo de 16 semanas pode não ter sido suficiente para captar mudanças nos biomarcadores.



Monda, V. *et al.* (2017), em seu estudo, comparou 150 mulheres saudáveis obesas, 50 na pré-menopausa, 50 na pós-menopausa com TRH e 50 mulheres na pós-menopausa sem uso de TRH. Seus resultados evidenciaram um aumento na produção de espécies reativas do oxigênio no plasma de mulheres em TRH, quando comparadas aos demais grupos (pré-menopausa e pós-menopausa sem TRH). Além disso, o uso de TRH causou aumento do gasto energético em repouso e do tônus simpático, o que pode influenciar o estado redox. Os autores do estudo sugerem que os resultados obtidos podem estar relacionados ao uso de estrogênio equino, o qual possui maior potencial de causar perturbações no estado redox, cujos metabólitos desse tipo de estrogênio podem causar quebra de fitas de DNA gerando danos oxidativos.

Unfer, T. C. (2014), utilizou 83 mulheres em seu estudo, sendo 24 na pré-menopausa, 31 na pós-menopausa sem uso de reposição hormonal, 12 na pós-menopausa em uso de reposição hormonal com estrogênio isolado e 16 em uso de reposição hormonal combinada (estrogênio e progesterona). Os resultados evidenciaram que a atividade antioxidante das diferentes isoformas da enzima superóxido dismutase e o poder antioxidante total do plasma foram maiores nas mulheres pós-menopáusicas tratadas com reposição hormonal combinada, quando comparadas às mulheres pós-menopáusicas sem terapia de reposição hormonal. A atividade da isoforma CuZnSOD também foi aumentada no sangue de mulheres recebendo estrogênio isolado em comparação com as mulheres pós-menopáusicas sem reposição hormonal. A discussão evidenciou que a capacidade antioxidante total do plasma foi correlacionada de modo positivo à duração da TRH e aos níveis de estradiol no sangue.

Borrás, C. *et al* (2021) utilizou em seu estudo 16 mulheres em idade reprodutiva (18-42 anos), que foram submetidas a uma menopausa medicamente induzida (agonista do GnRH via injetável), com posterior terapia de reposição de estrogênio (via oral) e progesterona (via vaginal). Escolheu-se esse método, pois é um modelo de menopausa transitória, que permite o estudo sobre a deficiência hormonal de estrogênio e progesterona, além dos efeitos da sua reposição subsequente. Dez dias após a menopausa induzida com agonista GnRH, percebeu-se uma diminuição nos níveis de estrogênio e progesterona. Após 14 dias de TRH com estradiol, os níveis estrogênio foram aumentados e, 5 dias após, os níveis desse hormônio voltaram à marca basal. As mulheres que tiveram a menopausa induzida apresentaram menores níveis de glutathiona no sangue, sendo normalizados pela reposição de



estrogênio. A progesterona não demonstrou efeitos nessa variável. Em suma, descobriu-se que mulheres em idade reprodutiva privadas de estrogênio apresentam níveis reduzidos de GSH no sangue e regulam de forma negativa os genes antioxidantes. Os resultados desse estudo evidenciaram que a terapia hormonal induziu a expressão de mRNA de manganês superóxido dismutase, GPx e restaurou os níveis de glutathiona reduzida (GSH) no sangue total, demonstrando que a TRH possui efeitos benéficos na resposta antioxidante pós-menopausa.

É possível observar que alguns fatores como o tempo de terapia hormonal, tamanho amostral, condições de saúde pré-existent e comorbidades das pacientes, via de administração e a hormonioterapia escolhida, podem interferir de maneira significativa na resposta do estado redox.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão indicam que, a terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa, apresenta uma tendência a aumentar a atividade de enzimas antioxidantes e diminuir a produção de espécies reativas do oxigênio, exercendo, portanto, potencial efeito protetor contra o estresse oxidativo no plasma. Contudo, fatores relacionados ao tipo de hormônio, via de administração e condições gerais de saúde da mulher, devem ser levados em consideração na avaliação dos efeitos redox e, portanto, na definição do custo-benefício da terapia de reposição hormonal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica (PIBIC CNPq, PIBIC UNIJUI, PROBIC FAPERGS, PIBIT CNPq, PIBIT UNIJUI, PROBIT FAPERGS) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela concessão de bolsas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASES da terapêutica hormonal. **Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério**. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC), ed. 3, 2024. Disponível em: <https://app.sobrac.softaliza.com.br/publicacoes>. Acesso em: 27 jul. 2024.



BORRÁS, C. et al. Estrogen replacement therapy induces antioxidant and longevity-related genes in women after medically induced menopause. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2021, p. 1–9, 2021.

CERVELLATI, C.; BERGAMINI, C. M. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 54, n. 5, 2016.

CUI, J.; SHEN, Y.; LI, R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. **Trends in molecular medicine**, v. 19, n. 3, p. 197–209, 2013.

ILLSTON, J. D. et al. Low-dose 17- β -estradiol cream for vaginal atrophy in a cohort without prolapse: Serum levels and vaginal response including tissue biomarkers associated with tissue remodeling. **Maturitas**, v. 81, n. 4, p. 475–479, 2015.

KUMAR S, Lata K, Mukjopadhyay S, Mukherjee TK. Papel dos receptores de estrogênio nas ações pró-oxidativas e antioxidantes dos estrogênios: uma perspectiva. **Biochim Biophys Acta**. 2010; 1800:1127–35.

MONDA, V. et al. Role of sex hormones in the control of vegetative and metabolic functions of middle-aged women. **Frontiers in physiology**, v. 8, 2017.

NELSON, H. D. Menopause. **Lancet**, v. 371, n. 9614, p. 760–770, 2008.

NII, S. et al. Hepatic effects of estrogen on plasma distribution of small dense low-density lipoprotein and free radical production in postmenopausal women. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 23, n. 7, p. 810–818, 2016.

PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. In: VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020. 634-645. E-book. ISBN 9788527737180. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737180/>. Acesso em: 25 jul. 2024.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, M. et al. Effects of hormone therapy on oxidative stress in postmenopausal women with metabolic syndrome. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 9, p. 1388, 2016.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, M. A. et al. Quality of life among post-menopausal women due to oxidative stress boosted by dysthymia and anxiety. **BMC Women's Health**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental physiology**, v. 82, n. 2, p. 291–295, 1997.

TAKAHASHI, T. A.; JOHNSON, K. M. Menopause. **The Medical clinics of North America**, v. 99, n. 3, p. 521–534, 2015.

SALÃO DO CONHECIMENTO

UNIJUÍ 2024

Biomás do Brasil: diversidade, saberes e tecnologias sociais

De 23 a 27 de setembro de 2024.



XXXII Seminário de Iniciação Científica
XXIX Jornada de Pesquisa
XXV Jornada de Extensão
XIV Seminário de Inovação e Tecnologia
X Mostra de Iniciação Científica Júnior
II Seminário Acadêmico da Graduação UNIJUÍ



UNFER, T. C. et al. Estrogen plus progestin increase superoxide dismutase and total antioxidant capacity in postmenopausal women. **Climacteric: the journal of the International Menopause Society**, v. 18, n. 3, p. 379–388, 2015.