

ESTRADIOL NA PERIMENOPAUSA: IMPLICAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

ESTRADIOL IN PERIMENOPAUSE: IMPLICATIONS FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS

Gracyele Silva De Jesus¹, Emily Wictória dos Reis Campos¹, Isabela Cristini Marinho Melo¹, Keite Pereira Malaquias¹, Yasmin Martins Silva de Sousa¹, Cleber Queiroz Leite²

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Faculdade Redenção; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Faculdade Redenção. E-mail: cleberqueiroz05@hotmail.com.

Eixo Temático: Saúde

RESUMO: Introdução: A perimenopausa é caracterizada por alterações hormonais e metabólicas que podem aumentar a vulnerabilidade cardiovascular, tornando relevante a investigação dos efeitos do estradiol nesse período. **Objetivo:** analisar criticamente e sintetizar as evidências sobre as implicações do uso de estradiol na perimenopausa para a prevenção de eventos cardiovasculares. **Método:** realizou-se uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, incluindo LILACS, e SciELO, abrangendo publicações de 2016 a 2026. Foram utilizados descritores e palavras-chave relacionados à perimenopausa, estradiol, terapia hormonal e doenças cardiovasculares, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos, revisões sistemáticas e metanálises, publicados em português, inglês ou espanhol. A seleção seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020, com auxílio da plataforma Rayyan. **Resultados:** dos 178 registros identificados, 13 estudos compuseram a amostra final. Os achados indicaram efeitos favoráveis do estradiol sobre o colesterol de lipoproteína de baixa densidade e outros marcadores aterogênicos, além de possível redução da progressão da aterosclerose quando iniciado próximo à transição menopausal. Entretanto, os resultados variaram conforme a via de administração, formulação, dose e momento de início, permanecendo inconsistentes para eventos cardiovasculares clínicos. **Conclusão:** o estradiol apresenta potenciais efeitos cardiovasculares favoráveis durante a perimenopausa, mas as evidências ainda são insuficientes para confirmar sua eficácia na prevenção de eventos cardiovasculares, reforçando a necessidade de individualização terapêutica e de novos estudos.

Palavras-chave: Perimenopausa. Estradiol. Doenças Cardiovasculares. Terapia Hormonal. Aterosclerose.

ABSTRACT: Introduction: Perimenopause is characterized by hormonal and metabolic changes that may increase cardiovascular vulnerability, making it relevant to investigate the effects of estradiol during this period. **Objective:** To critically analyze and synthesize the evidence on the implications of estradiol use during perimenopause for the prevention of cardiovascular events. **Method:** An integrative literature review with a qualitative and descriptive approach was conducted in PubMed, Virtual Health Library, including LILACS, and SciELO, covering publications from 2016 to 2026. Descriptors and keywords related to perimenopause, estradiol, hormone therapy, and cardiovascular diseases were used and combined with the Boolean operators AND and OR. Randomized clinical trials, prospective cohort studies, systematic reviews, and meta-analyses published in Portuguese, English, or Spanish were included. Study selection followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020, with the aid of the Rayyan platform. **Results:** Of the 178 records identified, 13 studies comprised the final sample. The findings indicated favorable effects of estradiol on low-density lipoprotein cholesterol and other atherogenic markers, as well as a possible reduction in the progression of atherosclerosis when treatment was initiated close to the menopausal transition. However, results varied according to the route of administration, formulation, dose, and timing of initiation, while findings regarding clinical cardiovascular events remained inconsistent. **Conclusion:** Estradiol has potentially favorable cardiovascular effects during perimenopause, but the available evidence remains insufficient to confirm its efficacy in preventing cardiovascular events, reinforcing the need for individualized therapy and further research.

Keywords: Perimenopause. Estradiol. Cardiovascular Diseases. Hormone Therapy. Atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

A perimenopausa representa a fase de transição fisiológica que precede a menopausa, sendo caracterizada pela presença de ciclos menstruais irregulares e por manifestações climatéricas que se estendem até a consolidação da menopausa, com idade média de início em torno dos 47 anos e duração aproximada de quatro anos, embora alguns autores apontem que esse processo possa se iniciar ainda na terceira década de vida e persistir por até uma década^{1,2}. Esse período é caracterizado por oscilações hormonais e por queda gradual dos níveis de estradiol, tornando-se detectável cerca de dois anos antes do último ciclo menstrual, associando-se a irregularidades menstruais e a sintomas que traduzem o declínio funcional de diversos sistemas orgânicos³.

O estradiol desempenha função essencial na preservação da saúde cardiovascular, atuando na manutenção da função endotelial por meio do estímulo à produção de óxido nítrico e da sustentação da capacidade vasodilatadora, de modo que sua diminuição ao longo da transição menopausal está associada a um processo de envelhecimento vascular precoce⁴. Esse hormônio também interfere no perfil lipídico, promovendo redução do LDL, elevação do HDL e aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), além de participar da progressão aterosclerótica e da hemostasia, com repercussões que variam conforme a presença prévia de aterosclerose e a via de administração da terapia³. Paralelamente, observam-se resistência insulínica, elevação pressórica e maior acúmulo de gordura visceral, configurando um perfil cardiometabólico desfavorável nesse período⁵.

Essa fase tem sido reconhecida como uma janela de maior vulnerabilidade cardiometabólica que antecede a pós-menopausa, momento em que se instalam alterações metabólicas e vasculares relevantes, evidenciadas por sintomas vasomotores — como ondas de calor e sudorese noturna — e por maior prevalência de síndrome metabólica, fator de risco consolidado para doenças cardiovasculares⁶. Diante disso, e considerando que as doenças cardiovasculares seguem como principal causa de óbito entre mulheres, cenário que deve se agravar com a projeção de que mais de 1,6 bilhão de mulheres estarão na menopausa ou pós-menopausa até 2050^{7,8}, a discussão acerca da terapia hormonal ganha relevância clínica.

Diante da carência de estudos voltados à perimenopausa, torna-se necessária uma síntese crítica das evidências disponíveis, justificando-se esta revisão como forma de consolidar o conhecimento científico e fortalecer a prática clínica baseada em evidências. Assim, este estudo tem como objetivo analisar criticamente e sintetizar as evidências sobre a relação entre a terapia hormonal com estradiol e a prevenção do risco cardiovascular em mulheres na perimenopausa, respondendo à seguinte pergunta PICO: em mulheres na

perimenopausa (População), a terapia hormonal com estradiol (Intervenção), comparada à ausência dessa terapia (Comparação), está associada à redução do risco de eventos e desfechos cardiovasculares (Desfecho)?

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, conduzida a partir da questão norteadora: quais são as implicações do uso de estradiol na perimenopausa para a prevenção de eventos cardiovasculares? A busca foi realizada nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS) e SciELO, contemplando publicações entre 2016 e 2026. Foram utilizados descritores padronizados pelo DeCS e MeSH, além de palavras-chave relacionadas à perimenopausa, menopausa, estradiol, terapia de reposição hormonal e doenças cardiovasculares, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos, revisões sistemáticas e metanálises, publicados em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra, que abordassem mulheres na perimenopausa ou nos primeiros anos após a menopausa e avaliassem o uso de estradiol, isolado ou associado a progestagênicos, e seus desfechos cardiovasculares. Foram excluídos estudos envolvendo exclusivamente mulheres na pós-menopausa tardia, pesquisas sem utilização de estradiol, relatos de caso, cartas ao editor, estudos em animais ou *in vitro*, sem grupo comparador, duplicados, sem texto completo ou sem relação com o objetivo da pesquisa. A seleção ocorreu conforme as recomendações do PRISMA 2020, com organização e triagem dos estudos na plataforma Rayyan QCRI®, mediante leitura de títulos, resumos e textos completos. Foram identificados 178 registros, dos quais 13 compuseram a amostra final.

RESULTADOS

Os estudos mostraram que os níveis de estradiol no sangue estão relacionados a diferentes marcadores de risco cardiovascular, e que esse efeito muda conforme o momento da vida da mulher em que o hormônio é medido ou repostado. Mulheres que começaram a usar estradiol logo nos primeiros anos após a menopausa apresentaram menor progressão de aterosclerose nas artérias carótidas, enquanto esse benefício não apareceu em quem iniciou o tratamento mais tardiamente⁹. Outros achados reforçaram que a relação entre os hormônios sexuais (estradiol, estrona, testosterona e SHBG) e a aterosclerose muda conforme a proximidade da menopausa¹⁰, e que os níveis individuais de estradiol no sangue — não só a dose usada — influenciam diretamente os efeitos cardiovasculares observados¹¹.

Em relação ao metabolismo, os efeitos do estradiol variaram conforme a via de administração. O uso por via oral aumentou mais o HDL-colesterol (o "colesterol bom"), mas também elevou mais os triglicerídeos, enquanto o estradiol transdérmico, especialmente quando combinado ao acetato de noretisterona, reduziu o colesterol total, o LDL-colesterol (colesterol ruim), o fibrinogênio e o fator VII, sem alterar de forma relevante o HDL ou os triglicerídeos^{12, 13}. Essa mesma combinação também melhorou outros marcadores relacionados ao risco cardiovascular, como a lipoproteína(a) e a apolipoproteína B¹⁴. Além disso, doses e níveis mais altos de estradiol se associaram a um perfil lipídico mais favorável, mas apenas em mulheres na pós-menopausa precoce — esse benefício praticamente desapareceu em mulheres na pós-menopausa tardia¹¹. Um estudo também mostrou que, apesar de melhorar o LDL, o estradiol transdérmico reduziu a capacidade do HDL de remover colesterol do corpo, mostrando que nem todos os efeitos metabólicos são positivos¹⁵.

Os resultados reforçam a ideia de que existe um período mais favorável — a perimenopausa e os primeiros anos após a menopausa — para iniciar a terapia com estradiol visando prevenir eventos cardiovasculares. Um grande estudo de coorte mostrou menor número de eventos cardiovasculares graves em mulheres que usaram a combinação de drospirenona e estradiol, em comparação a outras formulações hormonais orais, sugerindo que o tipo de progestagênio associado ao estrogênio também influencia o risco¹⁶. Outro ensaio clínico avaliou a combinação de estradiol com progesterona micronizada e não encontrou alterações preocupantes nos exames de lipídios e coagulação, indicando segurança cardiovascular dessa formulação¹⁷. Um terceiro estudo mostrou ainda que diferentes tipos de estrogênio (oral x transdérmico) influenciam de formas distintas a relação entre a gordura ao redor do coração e o desenvolvimento de aterosclerose¹⁸.

Nem todos os resultados foram favoráveis. Uma metanálise com cinco ensaios clínicos não encontrou nenhuma redução no risco de insuficiência cardíaca associada ao uso de estrogênio, sugerindo que, para esse desfecho específico, o efeito é neutro¹⁹. Outro estudo de acompanhamento de longo prazo não encontrou diferenças na pressão arterial ou na rigidez das artérias três anos após a suspensão da terapia hormonal, independentemente do tipo de estrogênio usado anteriormente²⁰. Além disso, os estudos incluídos apresentaram bastante variação entre si — diferentes desenhos de pesquisa, tempos de acompanhamento, doses e vias de administração —, o que dificulta generalizar os resultados e reforça que os efeitos do estradiol sobre o coração não devem ser interpretados de forma simples, exigindo cautela na hora de aplicar esses achados na prática clínica.

De modo geral, os resultados desta revisão mostram que iniciar a terapia com estradiol durante a perimenopausa ou logo no início da pós-menopausa está relacionado a efeitos mais positivos sobre o colesterol e sobre o desenvolvimento de aterosclerose, o que pode ajudar a prevenir problemas cardiovasculares no futuro. Porém, quando se trata de desfechos mais graves — como insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares maiores —, as evidências ainda são inconsistentes. Fatores como a via de administração, a dose, a formulação do hormônio e, principalmente, o momento certo de início da terapia parecem ser decisivos para o resultado final, reforçando a importância de um tratamento individualizado para cada mulher.

CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que a terapia hormonal com estradiol durante a perimenopausa pode promover efeitos favoráveis sobre alguns marcadores associados ao risco cardiovascular, como a redução do colesterol LDL e de outros parâmetros aterogênicos, embora ainda não existam evidências suficientes para confirmar sua capacidade de reduzir a ocorrência de doenças cardiovasculares. Os resultados sugerem que esses efeitos podem variar conforme a via de administração, a formulação hormonal e, principalmente, o momento de início da terapêutica, com achados mais favoráveis entre mulheres inseridas na chamada “janela de oportunidade”, próxima à transição menopausal e aos primeiros anos após a menopausa. Dessa forma, os achados reforçam a importância da avaliação individualizada na indicação da terapia hormonal, considerando o momento de início e o perfil de risco cardiovascular de cada paciente. Entretanto, permanecem lacunas quanto aos seus efeitos sobre desfechos cardiovasculares clínicos, sendo necessários novos estudos, especialmente envolvendo mulheres na perimenopausa e com acompanhamento em longo prazo, a fim de estabelecer evidências mais consistentes sobre seu papel na saúde cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et al. Management of postmenopausal women: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines. *Maturitas*. 2022;163:62-81. doi:10.1016/j.maturitas.2022.05.008.
2. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1). doi:10.1210/clinem/dgaa764.

3. Yang JL, Hodara E, Sriprasert I, Shoupe D, Stanczyk FZ. Estrogen deficiency in the menopause and the role of hormone therapy: integrating the findings of basic science research with clinical trials. *Menopause*. 2024;31(10):926-39. doi:10.1097/GME.0000000000002407.
4. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular changes in menopause. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9). doi:10.2174/1573403X16666201106141811.
5. Appelman Y, Gulati M, Roeters van Lennep JE, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Cardiovascular disease in women: traditional and sex-specific risk factors. *Eur Heart J*. 2026. doi:10.1093/eurheartj/ehaf1001.
6. Santoro N. Understanding the menopause journey. *Climacteric*. 2025;28(4):384-8. doi:10.1080/13697137.2024.2445303.
7. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-32. doi:10.1161/CIR.0000000000000912.
8. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review. *PLoS Med*. 2021;18(8):e1003731. doi:10.1371/journal.pmed.1003731.
9. Sriprasert I, Hodis HN, Karim R, Stanczyk FZ, Shoupe D, Henderson VW, et al. Differential effect of plasma estradiol on subclinical atherosclerosis progression in early vs late postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):293-300. doi:10.1210/jc.2018-01600.
10. Chen IJ, Stanczyk FZ, Sriprasert I, Karim R, Shoupe D, Kono N, et al. Sex steroid hormones and subclinical atherosclerosis progression in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2025;192(3):248-56. doi:10.1093/ejendo/lvaf032.
11. Sriprasert I, Hodis HN, Bernick B, Mirkin S, Mack WJ. Effects of estradiol dose and serum estradiol levels on metabolic measures in early and late postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(8):1052-8. doi:10.1089/jwh.2019.8238.
12. Doma M, Loayza Pintado JJ, Atwal A, Lopez Jesus A, Zahrawi FM, Saleh I, et al. Efficacy of oral versus transdermal estrogen therapy on cardiovascular and lipid parameters

among postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Menopause*. 2026;33(2):242-50. doi:10.1097/GME.0000000000002637.

13. Lan X, Cai S, Li G, Prabahar K, Hernández-Wolters B, Yin Y. Effects of transdermal 17 β -estradiol + norethisterone acetate on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women: a meta-analysis of data from randomized, controlled trials. *Clin Ther*. 2023;45(11):e222-33. doi:10.1016/j.clinthera.2023.09.002.

14. Tang Z, Găman MA, Prabahar K, Mei H. The effect of 17 β -estradiol plus norethisterone acetate treatment on lipoprotein(a). *Exp Gerontol*. 2023;172:112055. doi:10.1016/j.exger.2022.112055.

15. Vaisar T, Gordon JL, Wimberger J, Heinecke JW, Hinderliter AL, Rubinow DR, et al. Perimenopausal transdermal estradiol replacement reduces serum HDL cholesterol efflux capacity but improves cardiovascular risk factors. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):151-61. doi:10.1016/j.jacl.2020.11.009.

16. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-56. doi:10.1080/13697137.2016.1183624.

17. Lobo RA, Kaunitz AM, Santoro N, Bernick B, Graham S, Mirkin S. Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric*. 2019;22(6):610-6. doi:10.1080/13697137.2019.1640197.

18. El Khoudary SR, Venugopal V, Manson JE, Brooks MM, Santoro N, Black DM, et al. Heart fat and carotid artery atherosclerosis progression in recently menopausal women: impact of menopausal hormone therapy: the KEEPS trial. *Menopause*. 2020;27(3):255-62. doi:10.1097/GME.0000000000001472.

19. Chen Z, Wu C, Huang Z. Association between estrogen replacement therapy and heart failure in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2024;181:107909. doi:10.1016/j.ypmed.2024.107909.

20. Harvey RE, Johnson MC, Ranadive SM, Joyner MJ, Lahr BD, Miller VM, et al. Aortic hemodynamics in postmenopausal women following cessation of hormone therapy. *Physiol Rep*. 2017;5(23):e13535. doi:10.14814/phy2.13535.