

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL: UMA ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS E MALEFÍCIOS NO MANEJO DE MULHERES CLIMATÉRICAS E MENOPAUSADAS

Beatriz Bezerra de Oliveira ¹

Aline Cordeiro de Azevêdo²

Wilker John Barreto ³

Clarissa Queiroz Bezerra de Araújo Fernandes ⁴

RESUMO

No contexto atual, o aumento considerável na expectativa de vida faz com que cada vez mais os efeitos do envelhecimento no organismo humano sejam discutidos, sendo o campo da saúde um dos mais envolvidos nos cuidados de tais modificações. Tomando por base a saúde da mulher, a falência ovariana é o marco da transição entre a vida reprodutiva e a senectude, sendo introduzida pelo climatério e marcada cronologicamente pela menopausa. Tais eventos, contudo, trazem consigo alterações no corpo feminino que vão desde alterações no humor até predisposição a doenças crônicas, devendo haver um manejo adequado de tais pacientes para que haja redução de danos e a melhora na qualidade de vida das mesmas. Sendo assim, o presente trabalho, produzido a partir de uma revisão bibliográfica da literatura, objetiva trazer a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) como uma opção terapêutica para as pacientes climatéricas e na pós-menopausa, abordando seu impacto na saúde das mesmas. Como resultado da produção, concluiu-se que, diante de uma indicação adequada de TRH, por meio da análise do perfil da mulher e de seus antecedentes fisiológicos e patológicos, sua implementação é majoritariamente benéfica na prevenção de diversas afecções, sendo, atualmente, uma via terapêutica satisfatória e que, por meio de suas limitações, vem estimulando o desenvolvimento de novas tecnologias que desejam tornar a falência ovariana e seu consequente impacto na produção hormonal feminina, o menos danosa possível.

Palavras-chave: Terapia de Reposição Hormonal, Climatério, Menopausa, Doenças Crônicas.

¹Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, beatrizboliveira@hotmail.com ;

²Graduado pelo Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, alinecordeiro1603@gmail.com;

³ Gradando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, wilkerjbarreto@gmail.com;

⁴ Médica professora da disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG , clarissa.queiroz@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

A fisiologia reprodutiva da mulher está fundamentada na produção cíclica e liberação finamente regulada - por meio de diversos sistemas de feedback no eixo hormonal que envolve Hipotálamo, Hipófise e Ovário - de hormônios que determinam sua ovulação e as alteações periódicas que ocorrem em seu corpo para a concepção de um possível óvulo fecundado. Com o passar dos anos, mais especificamente na faixa de idade de 45 a 55 anos, como parte do envelhecimento da mulher, se inicia o período de transição entre a vida reprodutiva e a fase não-reprodutiva. Esta transição denomina-se climatério e têm seu marco crononógico na menopausa, sendo que a última corresponde à data exata da última menstruação da mulher quando a mesma fica 12 meses sem menstruar. A menopausa, marcada pelas alterações hormonais decorrentes da falência ovariana, também pode ser induzida por cirurgia quimioterapia ou radiação (ÇILGIN, Hasan, 2019, p. 1).

Os eventos do climatério e da menopausa interferem não somente na vida reprodutiva da mulher, mas também em seu organismo como um todo, já que os hormônios produzidos durante a menacme influenciam na constituição global do corpo feminino nos mais diversos âmbitos. Sendo assim, surgem sintomas que interferem diretamente em sua qualidade de vida, sendo alguns deles os sintomas vasomotores, vinculados principalmente às ondas de calor descritas pelas pacientes, alterações no padrão de sono, aumento do risco cardiovascular, modificações metabólicas e na distribuição adiposa, dentre outras manifestações (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED,Asif, 2018, p. 3).

De acordo com Blümel e Arteaga (2017, p.760), cerca de 90,9% das mulheres latino-americanas apresentarão ao menos um sintoma climatérico, sendo 25% destes tidos como severos. Além disso, ainda dissertam que o desconforto da menopausa também sobrecarrega os sistemas de saúde, aumentando a demanda por serviços médicos e diminuindo a produtividade feminina, além de sua qualidade de vida, demonstrando a importância de um cuidado médico adequado e da implementação de terapias que tragam o máximo de conforto para as pacientes em questão.

Diante de tal perspectiva, com o objetivo de melhorar a saúde das mulheres durante a pré e pós-menopausa, além de objetivar a redução no desenvolvimento de doenças crônicas vinculado ao déficit de certos hormônios, surge a Terapia de Reposição Hormonal (TRH).

A TRH se baseia na reintrodução no corpo da mulher dos principais hormônios associados a seu ciclo, sendo composta por elementos de caráter estrogênico associados a um progestágeno, esse último em pacientes não histerectomizadas, durante uma janela terapêutica adequada, por meio de diversas vias de administração. O objetivo primordial é o de tentar ao máximo mimetizar o padrão de atuação dos ovários durante a menacme mas durante o período de falência ovariana, obtendo, até então, de forma majoritária, resultados positivos em sua proposta. Exemplo disso é que estudos demonstraram a redução em 28% do risco coronariano, quando a terapia é aplicada no tempo adequado (BLÜMEL, Juan; ARTEAGA, Eugenio, 2018, p. 1171), melhora no perfil de distribuição lipídica (KANGAS, Reeta *et al*, 2018, p. 2280) e manejo da osteoporose, classicamente desenvolvida em mulheres menopausadas pela ausência de produção estrogênica, responsável também pela regulação da deposição de massa óssea.

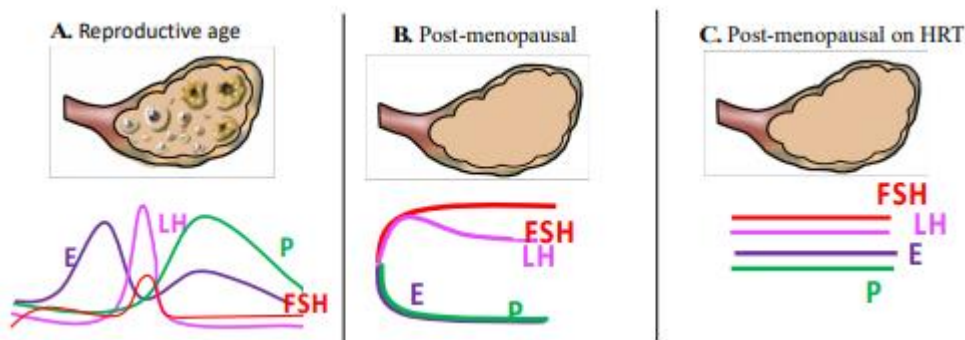


Figura 1: Representação esquemática dos níveis de vários hormônios na idade reprodutiva, pós menopausa e em mulheres em uso de TRH.(AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED,Asif, 2018, p. 2). *All rights reserved.*

Porém, como a reposição não abarca todos os hormônios que são produzidos durante a menacme, a reposição não mimetiza a função ovariana fisiológica, podendo repercutir sobre o corpo da mulher com alguns efeitos deletérios ou insatisfatórios se comparado ao padrão fisiológico vivenciado antes da menopausa. Exemplo de um desses efeitos é o aumento do risco de tromboembolismo venoso, principalmente nos primeiros anos de início da terapia (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED,Asif, 2018, p. 7), sendo necessária uma avaliação clínica adequada para que haja a correta introdução da TRH nas pacientes.

Levando-se em consideração a importância da temática, realizou-se esta revisão bibliográfica com pesquisa de artigos recentes em bases de dados, a fim de discutir os impactos da Terapia de Reposição Hormonal na qualidade de vida da mulher como um todo.

Assim sendo, no respectivo trabalho foram discutidos os principais impactos da TRH no organismo e na qualidade de vida das mulheres climatéricas e menopausadas, sendo o objetivo demonstrar os benefícios da reposição de hormônios para a manutenção de uma boa condição de saúde e na prevenção do desenvolvimento de doenças crônicas.

Além disso, foi enfatizada a importância da avaliação individual de cada paciente para a indicação adequada, a relevância de levar em consideração o tempo de menopausa da mulher para que os efeitos positivos prevaleçam e a instrução dos profissionais de saúde, desconstruindo antigos medos quanto a introdução da terapia em prol da saúde das pacientes.

METODOLOGIA

Foi pesquisado na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) as palavras-chave “hormone replacement therapy” e “menopause”, obtendo-se um total de 908 artigos após a aplicação dos filtros “texto completo disponível” e “pós-menopausa”. Dentre o total de arquivos obtidos, foram selecionados 4 tomando por base seus títulos e resumos para que pudessem ser considerados relevantes para este trabalho.

No PubMed, a pesquisa foi realizada com o uso das mesmas palavras-chave referidas anteriormente e, após aplicação dos filtros “texto completo disponível gratuitamente” e “data de publicação há 5 anos”, a quantidade de artigos obtidos foi de 247. Destes, foram selecionados 11 trabalhos seguindo o mesmo padrão de avaliação anteriormente referido.

Por busca ativa, o artigo denominado “Terapia de reposição hormonal” foi acrescentado à produção. Diante disso, a partir da reunião de todas as referências utilizadas, têm-se um total de 16 artigos indexados a esta revisão.

Base de Dados	Total de artigos encontrados após aplicação dos descritores	Número de artigos indexados a esta revisão
Biblioteca Virtual em Saúde	908	4
PubMed	247	11
Por busca ativa	-	1
TOTAL	1155	16

DESENVOLVIMENTO

Ao longo da história, a menopausa tem sido considerada uma importante transição na vida de uma mulher. Com o aumento da expectativa de vida, as mulheres agora passam mais de um terço de suas vidas na menopausa. Diante disso, é essencial que se conheça os efeitos de tal evento no corpo feminino, tomando por base suas etapas e as diferenças, em especial, da manifestação dos sintomas de acordo com a idade, já que é sabido que mulheres com menopausa de ocorrência mais tardia são mais beneficiadas pelo evento, sendo que tais benefícios incluem ampliação da longevidade e redução de diversas causas associadas a mortalidade (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED, Asif, 2018, p. 3).

Os problemas de saúde enfrentados pelas mulheres que estão passando pelo climatério e menopausa são muito variáveis, envolvendo diversos sistemas, sendo um deles o cardiovascular. Doenças cardíacas lideram as causas de morte em mulheres no contexto global atual. Antes dos 40 anos, mulheres apresentam uma menor incidência de doenças cardíacas coronarianas e infartos se comparadas aos homens, sendo tal condição atribuída aos efeitos favoráveis do estrogênio no endotélio dos vasos sanguíneos. Contudo, após a menopausa os mesmos benefícios passam a ser substituídos por taxas semelhantes de risco de morte por doenças cardiovasculares se comparado aos homens (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED, Asif, 2018, p. 3)

A Síndrome Metabólica é outra repercussão associada a deficiência estrogênica da menopausa e pós-menopausa. Em estudo liderados por Agarwal *et al.* (2018, p.4), ela ocorre em 41,5 % das mulheres em estudo. Mulheres com tal condição apresentam seis vezes mais chance de desenvolverem doenças cardíacas coronarianas e sua fisiopatologia também pode estar vinculada ao desenvolvimento de resistência à insulina e obesidade, dificultando o manejo das pacientes e predispondo o surgimento de outras comorbidades, além de aumentar a morbimortalidade associada. A modificação do perfil lipídico, com elevação do LDL e dos triglicérides, também se faz presente.

No campo do sistema musculoesquelético, a redução da massa muscular e a osteoporose são amplamente conhecidas como diretamente vinculadas ao processo de envelhecimento. Sabe-se que a meia-idade feminina associa-se com um declínio no desempenho e na massa muscular esquelética, favorecendo a sarcopenia, a limitação funcional e a disfunção metabólica. O envelhecimento muscular, apesar de ser um processo multifatorial, sofre influência da redução nos níveis de estradiol no organismo feminino (LAAKKONEN,

Eija *et al.*, 2017, p.1276). Os ossos, da mesma forma, também têm a deposição de seus elementos prejudicada, havendo um aumento da reabsorção óssea em comparação à deposição pela deficiência hormonal (BLÜMEL, Juan; ARTEAGA, Eugenio, 2018). O risco de fraturas em uma mulher na pós-menopausa, assim sendo, é quase o dobro da probabilidade da mesma desenvolver câncer de mama, ressaltando a importância do manejo adequado de tal condição (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED, Asif, 2018, p. 4).

Quanto aos sintomas vasomotores, representados especialmente pelos fogachos, esses representam o carro chefe dos sintomas climatéricos e da menopausa, sendo também os que mais motivam as pacientes a procurarem atendimento médico. Caracterizados por sensações de ondas de calor, localizados especialmente na região do colo, pescoço e fronte, com duração média de 5 minutos e podendo ocorrer até 30 episódios por dia, se fazem presentes em torno de 60 a 80% das mulheres na perimenopausa (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED, Asif, 2018, p. 4). Tais sintomas, que interferem grandemente na qualidade de vida das mulheres, são uma das principais indicações para início da Terapia de Reposição Hormonal, principalmente em pacientes que os vivenciam a nível moderado ou grave, não havendo contraindicações para alívio de sintomas de curto prazo de duração.

Outro sintoma provocado pela deficiência hormonal e que resulta não somente em incômodo por parte das mulheres, mas também em vergonha quanto a busca de ajuda profissional, é o ressecamento vaginal, que pode se associar com dispareunia, prurido, estenose vaginal e incontinência urinária (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED, Asif, 2018, p. 4), conhecido como síndrome genitourinária. Além disso, outro sistema que é afetado negativamente pelas alterações da perimenopausa é o sistema nervoso. Estudos demonstram que pacientes ooforectomizadas antes da menopausa apresentam maior risco para desenvolvimento de demência e que quadros de demência ocorrem com menor frequência em usuários de reposição estrogênica (BLÜMEL, Juan; ARTEAGA, Eugenio, 2018, p.1172).

Por fim, outras formas da falência ovariana interferir no organismo da mulher também podem ser citadas. Baixos níveis de estrogênio estão associadas ao desenvolvimento de incontinência fecal em mulheres após a menopausa, sendo ocasionada devido a modificações neuromusculares em mecanismos de continência (STALLER, Kyle *et al.*, 2017, p. 1916). Contudo, indo contra as perspectivas anteriores de danos associados à deficiência estrogênica, dados de estudo desenvolvido por Botteri *et al.* (2017, p. 1768) indicam que existe aumento do risco de melanoma maligno de pele com exposição a estrógenos, havendo redução de risco nas

circunstâncias de menarca tardia, menopausa precoce e curta duração de tempo em ovulação, além de também sofrer interferência da paridade da mulher.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante do que foi exposto quanto aos impactos do climatério e da menopausa sobre o organismo feminino, uma opção terapêutica para manejo dos sintomas e melhora da qualidade de vida das pacientes se apresenta por meio da Terapia de Reposição Hormonal (TRH).

A TRH têm sido objeto de muita discussão e especulação desde a década de 1960, período no qual se prescrevia estrogoterapia isolada para todas as mulheres menopausadas, dando origem a complicações, principalmente em nível endometrial. Em 1980, após o efeito protetor das progestinas no endométrio ser estabelecido, a TRH obteve outra ascensão (PARDINI, 2014, p. 173). Na década de 1990, por sua vez, a TRH atingia seu apogeu, havendo uma queda subsequente considerável após o ano de 2002, ano esse no qual houve a publicação do estudo *Women's Health Initiative* (WHI), que associava a terapia a um aumento potencial do risco cardiovascular das pacientes em uso para controle dos sintomas do climatério e perimenopausa.

O WHI correspondeu a um estudo randomizado destinado a avaliar os riscos e benefícios da Terapia de Reposição Hormonal, quando usada para prevenção de doenças crônicas, em pacientes saudáveis pós-menopausa, abrangendo mulheres de faixa etária entre 50 e 79 anos, com média de idade de 63 anos. Os resultados do WHI, após demonstrarem aumento no risco cardiovascular na pós-menopausa em mulheres tratadas com estrogênios em associação com acetato de medroxiprogesterona (MPA), trouxeram apreensão para o campo médico, fazendo com que a TRH passasse a ter baixa prioridade como via terapêutica (CHESTER, Rebecca; KLING, Juliana; MANSON, JoAnn, 2018, p. 247).

Em uma era pós-WHI, surgiu uma teoria denominada “timing hypothesis”, a qual pontuava que a idade e o tempo desde a menopausa influenciariam na relação TRH e risco de doença cardiovascular (DCV), sendo que os riscos seriam menores quanto mais próximo o período de implementação da terapia fosse da menopausa e do início dos sintomas (CHESTER, Rebecca; KLING, Juliana; MANSON, JoAnn, 2018, p. 247). Sendo assim, estudos foram realizados e concluiu-se que para mulheres com sintomas moderados a severos com idade

inferior a 60 anos e/ou no máximo 10 anos após a menopausa, não apresentando contraindicações para TRH, tal terapia seria uma boa opção para alívio dos sintomas, prevenção de doenças crônicas e melhora na qualidade de vida (ÇILGIN, Hasan, 2019, p. 2).

Sendo assim, a indicação de THR passou a guiar-se, em especial, pela presença de ao menos um dos aspectos seguintes: sintomas vasomotores, síndrome genitourinária (atrofia vulvar e vaginal) e necessidade de prevenção da osteoporose (HARPER-HARRISON, Gina; SHANAHAN, Meaghan, 2018). Entretanto, como em algumas condições a TRH viria a ser mais danosa do que benéfica, também se faz importante listar as contraindicações de seu uso, que são apresentadas na tabela abaixo (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED,Asif, 2018, p. 7):

Sangramento vaginal não diagnosticado	História de câncer de mama
Hipertrigliceridemia	História de câncer endometrial
Porfíria	História de Tromboembolismo Venoso
Doença hepática ativa	Doença de Gallbladder

Tabela 1: Contraindicações relativas do uso de Terapia de Reposição Hormonal.

A TRH é uma forma de tratamento que visa remover as condições negativas associadas ao climatério e à menopausa. A reposição hormonal promovida por ela permite desde a melhora do perfil lipídico, da deposição de massa óssea e do padrão de sono até a prevenção no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e de doenças cardiovasculares (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED,Asif, 2018, p. 4). Diante disso, seus benefícios em geral são inegáveis quando sua indicação é adequada.

Entretanto, apesar de todos os benefícios já citados, sua aplicação também traz alguns efeitos adversos associados, passíveis de ocorrerem em qualquer usuária do tratamento. O primeiro deles é o aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) e de infarto. O tromboembolismo venoso é caracterizado pela formação de trombos nas veias profundas das pernas, que podem embolizar até a circulação pulmonar e até causar a morte. A TRH aumenta o risco de TEV em duas vezes, principalmente no primeiro e segundo anos de tratamento. Sua ocorrência varia de acordo com a via de administração dos compostos e deve-se ter cautela ao

prescrever a TRH para mulheres com fatores de risco para AVC ou TEV (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED, Asif, 2018, p. 7).

Outro efeito adverso associado é a existência de maior risco de câncer de mama em usuárias de TRH. Estudos recentes relataram uma razão de risco de 1,24 a 2,74 vezes em usuárias após 2 a 5 anos de uso da TRH, o que aumenta ainda mais com o uso prolongado da terapia. O risco de uma mulher ter câncer de ovário durante sua vida é de 1 a 1,5% e a morte da mesma doença é de quase 0,5%. Estudos recentes revelaram um risco relativo é de 1,43 em usuárias de hormônios em comparação com não usuárias e o risco, embora diminua, persiste até dez anos após a descontinuação da TRH. O carcinoma endometrial, por sua vez, é a malignidade mais comum do trato genital feminino e o risco de sua ocorrência aumenta com a terapia estrogênica sem oposição; no entanto, a ameaça do câncer é quase totalmente eliminada pela adição de progestinas de forma contínua (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED, Asif, 2018, p. 7).

Frente ao que foi discutido, todavia, a implementação apenas da TRH não é suficiente para que a mulher compreenda o que está se passando em seu corpo, para que deixe de temer a reposição hormonal e para que alcance um maior nível de satisfação. Muitas mulheres não possuem a quantidade adequada de informações em torno das terapias atuais para aliviar as mudanças fisiológicas e os sintomas que ocorrem durante a menopausa, e muitas dessas mulheres também não sentem que têm conhecimento suficiente para tomar decisões sobre a TRH (ÇILGIN, Hasan, 2019).

As habilidades de comunicação do prestador de cuidados de saúde e a quantidade de tempo que os prestadores de cuidados gastam com as mulheres que procuram tratamento são de grande importância a continuação do tratamento e para que a paciente entenda exatamente o que se está sendo feito diante de sua clínica.

Muitos estudos em torno da TRH revelam que a maioria das mulheres e dos médicos tem uma compreensão pobre dos benefícios e riscos da TRH. Muitos não sabem que os benefícios e riscos da terapia variam enormemente frente a inúmeros fatores, incluindo a idade da paciente, o tempo desde a primeira experiência com os sintomas da menopausa, a duração do uso da TRH, a inclusão de progestagênio e o histórico médico da paciente. Sendo assim, é de vital importância a instrução de ambos os grupos para os efeitos reais da terapia e para a importância do manejo dos sintomas do climatério, pois os mesmos impactam a vida da mulher

a curto e longo prazo, abolindo, por conseguinte, o receio que se tem em aplicar a TRH e em melhorar o bem estar e a condição de saúde das pacientes (ÇILGIN, Hasan, 2019).

Ademais, também estão sendo desenvolvidas novas tecnologias para um melhor cuidado da mulher na menopausa, correspondendo a possibilidades terapêuticas futuras promissoras e com o objetivo de se assemelharem mais aos mecanismos ovarianos que regulam o corpo feminino durante a vida reprodutiva. Alguns deles são a entrega de hormônio baseada em células, a terapia com estrogênio seletivo – que atua particularmente no sistema nervoso central-, transplante de tecido ovariano, dentre outras (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED,Asif, 2018, p. 9).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se por meio do respectivo trabalho que é imperativo que os profissionais de saúde procurem melhorar a qualidade de vida das pacientes, reduzindo os incômodos dos sintomas da menopausa e prevenindo distúrbios como osteoporose, doença coronariana, dislipidemia e assim por diante.

A Terapia de Reposição Hormonal é, sem dúvidas, benéfica para pacientes pós-menopausa com sintomas de privação hormonal, havendo, porém, suas próprias limitações, como a reposição de apenas dois dos hormônios sintetizados durante a fase reprodutiva, sendo incapaz de mimetizar por completo a função ovariana, e o impacto direto da via de administração em suas condições de biodisponibilidade (AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED,Asif, 2018, p.11). Diante disso, com base nas evidências demonstradas, a partir de uma avaliação adequada do perfil da paciente, observando-se sempre sua idade, data correspondente à sua menopausa e fatores de risco associados a mesma, se houver indicação para TRH, essa seria uma das melhores opções disponíveis na atualidade.

Contudo, apenas a sugestão da terapia não é suficiente para a melhora expressiva que se deseja na qualidade de vida da mulher. É necessário que sejam ampliados os serviços de suporte em saúde e que seja incentivada a prática de instrução e educação das pacientes quanto à ação da terapia, seus benefícios, seus malefícios e quanto às outras opções disponíveis para manejo dos sintomas, permitindo que a mesma escolha de forma esclarecida como quer ser tratada.

Ademais, como foi referido no corpo do texto, novas tecnologias já estão sendo desenvolvidas com o objetivo de reduzir os efeitos negativos apresentados pela TRH e suas limitações. Assim, é de grande importância o incentivo à pesquisas e estudos neste âmbito, com o intuito de ampliar as opções terapêuticas para as mulheres, a confiança das mesmas nas intervenções propostas, a redução dos impactos deletérios da menopausa em suas vidas e a melhora substancial na qualidade de vida da população feminina durante seu envelhecimento.

REFERÊNCIAS

- 1- AGARWAL, Swati; ALZHRANI, Faisal; AHMED,Asif. Hormone Replacement Therapy: Would it be Possible to Replicate a Functional Ovary? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, 2018;
- 2- BLÜMEL, Juan; ARTEAGA, Eugenio. La terapia hormonal de la menopausia disminuye el riesgo de enfermedades crónicas?. *Rev. méd. Chile*, vol.146, n.10, p. 1170-1174, 2018;
- 3- BLUMEL, Juan; ARTEAGA, Eugenio. Los riesgos de no usar terapia hormonal de la menopausia: deterioro de la calidad de vida. **Rev. méd. Chile**, v.145, n.6, p. 760-764, 2017;
- 4- BOTTERI, Edoardo *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of melanoma:Do estrogens and progestins have a different role? **International Journal of Cancer**, v. 141, p. 1763-1770, 2017;
- 5- CHESTER, Rebecca; KLING, Juliana; MANSON, JoAnn. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. **Clinical Cardiology**, v. 41, p. 247-252, 2018;
- 6- ÇILGIN, Hasan. Predictors of Initiating Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. **The Scientific World Journal**, v. 2019, 2019;
- 7- HALLDORSÐOTTIR, Sandra; DAHLSTRAND, Hanna; STALBERG, Karin. Gynecologists are afraid of prescribing hormone replacement to endometrial/ovarian cancer survivors despite national guidelines—a survey in Sweden. **Upsala Journal of Medical Sciences** , v.123, p. 225-229, 2018;
- 8- HARPER-HARRISON, Gina; SHANAHAN, Meaghan. Hormone Replacement Therapy. **StatPearls Publishing**, 2018;

- 9- HODIS, Howard *et al.* Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, p.1221-1231, 2016;
- 10- HUANG, Ching-Hui *et al.* Menopausal symptoms and risk of coronary heart disease in middle-aged women: A nationwide population-based cohort study. **PLOS one**, v. 13, n. 10, 2018;
- 11- KANGAS, Reeta *et al.* Menopause and adipose tissue: miR-19^a-3p is sensitive to hormonal replacement. **Oncotarget**, v.9, n.2, p. 2279-2294, 2018;
- 12- LAAKKONEN, Eija *et al.* Estrogenic regulation of skeletal muscle proteome: a study of premenopausal women and postmenopausal MZ cotwins discordant for hormonal therapy. **Anatomical Society and John Wiley & Sons Ltd**, v. 16, p. 1276-1287, 2017;
- 13- MILLER, Virginia; HARMAN, S. Mitchell. An update on hormone therapy in postmenopausal women: mini-review for the basic scientist. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 313, p. 1013-1021, 2017;
- 14- NUDY, Matthew; CHINCHILLI, Vernon; FOY, Andrew. A systematic review and meta-regression analysis to examine the ‘timing hypothesis’ of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. **IJC Heart & Vasculature**, v. 22, p. 123-131, 2019;
- 15- PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 2, p. 172-181, 2014;
- 16- STALLER, Kyle *et al.* Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Increased Risk of Fecal Incontinence in Women After Menopause. **AGA Journals**, v. 152, p.1915–1921, 2017.