

O IMPACTO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES NA MENOPAUSA

Andreyna Raquel Pereira Nascimento ¹

Brenda Keracy da Silva Farias ²

Luiz Henrique César Vasconcelos ³

RESUMO

A menopausa é a cessação completa da menstruação em um período de um ano, mediante a diminuição da síntese e secreção de hormônios ovarianos em virtude da perda da atividade folicular nos ovários. Durante o período de transição hormonal, 50% das mulheres relatam a presença de sintomas característicos dessa fase, como o aumento da temperatura corporal; devido a isso, faz-se o manejo com a terapia de reposição hormonal (TRH), cujos benefícios relacionam-se à prevenção e tratamento dos sintomas, bem como a progressão de doenças relacionadas à idade, especialmente as doenças cardiovasculares (DCV). Nesse sentido, esse trabalho teve como objetivo revisar as ações da TRH na menopausa, seus mecanismos efetores e seus impactos no envelhecimento saudável da mulher. Mediante uma pesquisa analítica de artigos clínicos, observou-se que a terapia hormonal tem seus benefícios e malefícios na saúde da mulher, que variam de acordo com o fármaco, a dose, o tempo de tratamento, a existência de patologias pregressas e a idade. Sendo assim, requer-se maior atenção clínica na prescrição e no acompanhamento das mulheres, contribuindo assim para a maior qualidade de vida, durante e depois do envelhecimento folicular.

Palavras-chave: Menopausa, Envelhecimento, Terapia de Reposição Hormonal.

INTRODUÇÃO

A menopausa é a cessação completa da menstruação em um período de um ano, mediante a diminuição da síntese e secreção de hormônios ovarianos em virtude da perda da atividade folicular dos ovários (MANINDER, 2016) Contudo, seu início é heterogêneo, e fatores relacionados à idade, ambiente, condições socioeconômicas, bem como alimentação e genética contribuem para a sua instalação (BARRASA et al., 2018).

Os períodos hormonais irregulares até a menopausa são conceituados de perimenopausa, fase em que o padrão feminino jovem, ativo e fértil é corporalmente desconstruído, fornecendo à mulher uma nova percepção de seu estado hormonal (DASGUPTA; RAY, 2017). As alterações endócrinas, biológicas e clínicas, marcadamente presentes na menopausa,

¹ Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade Uninassau, João Pessoa/PB, Brasil, andreyna.raquel@hotmail.com;

² Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança, João Pessoa/PB, Brasil, brendakf17@gmail.com;

³ Professor doutor do curso de Farmácia da Faculdade Uninassau, João Pessoa/PB, Brasil, herique.luiz89@gmail.com.

contribuem para a incidência e prevalência de doenças, especialmente, as cardiovasculares (NEWSON, 2018).

Durante o período de transição hormonal, 50% das mulheres relatam a presença de sintomas de instabilidade vasomotora, sensação súbita de calor intenso acompanhado de sudorese e rubor, ansiedade, palpitações, distúrbios do sono e dificuldade de concentração. Estes sintomas estão associados à perda de produtividade no trabalho; contudo, o custo à saúde e a qualidade de vida é superiormente mais relevante (FANTASIA; SUTHERLAND, 2014; MANSON; KAUNITZ, 2016). Assim, com a finalidade de tratar esses sintomas emergentes, a terapia de reposição hormonal foi introduzida no manejo da menopausa, prevenindo e tratando os sintomas, bem como a progressão de doenças relacionadas à idade, especialmente as DCV (MCCARREY; RESNICK, 2015).

Contudo, apesar dos efeitos positivos da TRH, como retardo das mudanças na composição corporal, força e função física e cognitiva (MORGAN; DERBY, et al, 2018) a reposição também implica em efeitos indesejáveis em longo prazo. Em virtude disso, em 2002, a *Women's Health Initiative* (WHI) levantou a discussão dos riscos e benefícios da TRH, o que resultou em uma diminuição de 80% no uso da terapia entre as mulheres dos Estados Unidos (EUA) (KAUNITZ, 2016), fomentado por inúmeros estudos que evidenciaram a segurança e a eficácia da terapia, assim como seus efeitos indesejáveis, como o risco de tromboembolismo venoso (TEV) (LEKOVIC; MILJIC, et al., 2017).

Diante do exposto, a TRH mostra-se clinicamente relevante para a mulher na menopausa no percurso de sua senescência, seja por seus efeitos benéficos ou os prejuízos que pode provocar; nesse sentido, a fim de elucidar o risco/benefício dessa terapia no manejo da menopausa, o presente estudo tem como objetivo revisar as ações da TRH na menopausa, seus mecanismos efetores e seus impactos no envelhecimento saudável da mulher.

METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi composta de 25 artigos científicos publicados nos últimos cinco anos, indexados na base de dados do PubMed, selecionados mediante a utilização de descritores, tais como “hormone replacement therapy”, “hormone replacement risks”, “aging” e “longevity”. Trata-se de um estudo exploratório e descritivo, cuja análise de dados seguiu a

leitura dos títulos e, após a eleição daqueles que atenderam ao tema, tiveram o resumo analisado, sendo incluídos artigos de ensaios em humanos e estudos *in vivo*, e eliminados os artigos de revisão ou utilizando modelos animais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os hormônios femininos são relevantes para o metabolismo corporal da mulher, e seus declínios ou aumentos produzem consequências físicas e emocionais, potencializando o desenvolvimento de riscos adicionais à saúde, como DCV e osteoporose. Nessa perspectiva, a terapia de reposição hormonal configura qualidade de vida e longevidade a mulher, por refletir beneficemente em sintomas atrofícos, vasomotores, sobre a densidade ossea, por auxiliar na manutenção da hidratação da pele e do tecido conjuntivo, neuroproteção, controle de íons, bem como melhorando a libido, o humor e a depressão durante a transição da menopausa (KUTLESIC; POPOVIC, et al., 2016; RESNICK; HENDERSON, 2002).

O tratamento de reposição de hormônios sexuais é realizado pela reposição de estrogênio, combinação de estrogênio e progestágeno, andrógenos, moduladores seletivos do receptor de estrogênio, dentre outros (HENDERSON, 2002; GLEASON; DOWLING, et al., 2015), impulsionando diretamente em um envelhecimento saudável, visto que seus benefícios são efetivos e relacionam-se com a homeotase corporal feminina.

Sendo assim, baseado em trabalhos publicados sobre a TRH, o quadro 1 traz os benefícios associados a essa terapia para a saúde da mulher durante a menopausa.

Quadro 1. Benefícios da TRH na mulher pós-menopausa.

METODOLOGIA	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Estudo clínico realizado por 2,85 anos, com 727 mulheres com média de 52,6 anos de idade, sendo elas medicadas com estrogênios, progesterona oral e/ou estradiol transdérmico. Avaliaram-se os efeitos na cognição e afeto mediante a terapia.	Observaram-se efeitos benéficos no humor das mulheres que fizeram uso da TH oral, enquanto o estradiol transdérmico não demonstrou diferença significativa. Este efeito foi observado continuamente durante quatro anos, contudo as beneficiadas tinham baixo perfil de risco cardiovascular.	GLEASON et al., 2015
Os efeitos da TRH baseada em estrogênio foram avaliados sobre a formação de microRNAs (miRs) e marcadores inflamatórios em gêmeas	Os níveis séricos de miRs relacionados a processos inflamatórios, miR-21 e miR-146a, foram reduzidos em	KANGAS et al., 2014

monozigóticas na pós-menopausa, com idade entre 54 e 62 anos.	mulheres após a TRH, sendo a deficiência em estrogênio na pós-menopausa uma sustentação da inflamação relacionada ao envelhecimento.	
Nesse estudo, 727 mulheres, com idades entre os 42-58 anos, tratadas com estrogênios conjugados orais (o-CEE) ou estradiol transdérmico, ambos com progesterona micronizada, foram avaliadas a fim de comparar a eficácia das duas formas de TRH na menopausa.	Os sintomas vasomotores, como insônia e irritabilidade, em mulheres na pós-menopausa foram reduzidos significativamente em seis meses de tratamento, e esse efeito foi sustentado no decorrer de quatro anos.	SANTORO et al., 2017
Avaliou-se o efeito do tratamento com dose baixa ou da dose padrão de CEE combinado com progesterona natural ou didrogesteron na densidade óssea em mulheres na menopausa.	A TRH com dose baixa e dose normal elevou o nível de estradiol e preveniu a perda óssea de forma eficaz. A dose padrão aumentou também a densidade óssea das vértebras e do colo femoral.	ZUO et al., 2018
Neste estudo, 29 mulheres recém-menopausadas foram avaliadas por ressonância magnética funcional e medidas neuropsicológicas, a fim de verificar os efeitos do tratamento com estrogênio ou progesterona na função cognitiva visual e verbal.	Descobriu-se que tanto o estradiol quanto a progesterona estava associado a mudanças nos padrões de ativação do córtex durante o processamento verbal. O estradiol teve maior ativação no córtex pré-frontal, enquanto a progesterona foi associada a mudanças nos padrões regionais de ativação no córtex pré-frontal esquerdo e no hipocampo direito. Apesar disso, a progesterona foi associada a melhores medidas neuropsicológicas de memória de trabalho verbal.	BERENT-SPILLSON et al., 2015
Este estudo utilizou o 17 β -estradiol (17 β -E2) por via oral associado ao antidepressivo venlafaxina em 339 mulheres com idade entre 40-62 anos, avaliando os seus efeitos nos sintomas da menopausa.	O tratamento com 17 β -E2 e venlafaxina resultou em melhora significativamente maior na qualidade de vida, mediante a diminuição dos incômodos de sintomas, nos domínios vasomotor, físico, psicossocial e sexual.	CAAN et al., 2015
200 mulheres com idade média de 55 anos foram tratadas com 15 g de proteína de soja contendo 66 mg de isoflavona, e foi avaliado o efeito deste modulador de estrogênio no risco de DCVs.	Aos seis meses de tratamento, as mulheres na menopausa demonstraram redução no risco de doença cardíaca coronária e infarto do miocárdio, sendo o risco de morte reduzido em 42% com o tratamento.	SATHYAPALAN et al., 2018
Mulheres com idades entre os 50-79 anos, utilizando CEE com medroxiprogesterona ou CEE isoladamente foram avaliadas quanto	Entre as mulheres pós-menopáusicas, a TRH com CEE associada à medroxiprogesterona por 5,6 anos ou com CEE	MANSON et al., 2017

à mortalidade por causas primárias ou derivadas de doenças.	isoladamente por 7,2 anos não demonstrou associação com o aumento ou a diminuição de risco de mortalidade por qualquer causa, seja por doença cardiovascular ou câncer durante 18 anos.	
Mulheres chinesas com intervenção hormonal com estrogênio e progesterona por cinco anos foram avaliadas com relação à prevenção de osteoporose.	A terapia sequencial por cinco anos demonstrou ser efetiva contra o desenvolvimento de osteoporose por prevenir a perda da densidade mineral óssea.	RAN et al., 2017
O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos de uma preparação rica em isoflavonóides na progressão da aterosclerose em mulheres na pós-menopausa livres de doença cardiovascular evidente.	Os resultados obtidos demonstraram que o fitoestrogênio, ou seja, os isoflavonóides em mulheres na pós-menopausa suprimiram a formação de novas lesões ateroscleróticas e reduziram a progressão das já existentes.	MYASOEDOVA et al., 2016
Este estudo comparou as taxas de incidência de eventos cardiovasculares graves, particularmente eventos tromboembólicos arteriais, em usuárias de TRH com preparações orais combinadas contínuas.	A TRH foi relacionada a menor risco de tromboembolismos arteriais, bem como menor taxa de iniciação de tratamento anti-hipertensivo.	DINGER et al., 2016
O objetivo do estudo foi avaliar as dependências entre o estado de menopausa e a adiposidade, perfil lipídico e síndrome metabólica, bem como verificar se as correlações entre o perfil sociodemográfico e os elementos do estilo de vida e adiposidade são os mesmos antes e após a menopausa.	Mulheres não submetidas à terapia de reposição hormonal, e com fatores sociodemográficos e elementos do estilo de vida que afetam a adiposidade, apresentaram risco maior de síndrome metabólica do que mulheres com uso de TRH e estilo de vida distinto.	SULIGA et al., 2016
O estudo objetivou confirmar os efeitos locais benéficos da desidroepiandrosterona intravaginal sobre a dispareunia, sintoma mais frequente de atrofia vulvovaginal devido à menopausa.	A administração diária intravaginal mostrou efeitos clinicamente relevantes na dor na atividade sexual, secreções vaginais, integridade epitelial, espessura da superfície epitelial e cor, melhorando esses parâmetros em 86% a 121%.	LABRIE et al., 2016
Este estudo investigou se o inibidor da via do fator tecidual ou a resistência adquirida da proteína C ativada influencia o risco aumentado de doença arterial coronariana devido à terapia associada de estrogênio e progesterona.	A terapia com estrogênio mais progesterona não demonstrou aumento de risco ou correlação sobre o inibidor da via do fator tecidual e a resistência adquirida da proteína C ativada, presentes na doença coronariana.	JOHNSON et al., 2016
Mulheres com idades entre 50 e 79 anos com úteros intactos e com biópsia endometrial normal iniciaram	Mulheres na pós-menopausa, com o estrogênio combinado contínuo com progestina diminuíram a	CHLEBOWSKI et al., 2015

a TRH e foram avaliadas quanto à magnitude do efeito na incidência, histologias específicas e mortalidade por câncer endometrial.	incidência de câncer endometrial, sendo esta intervenção em uma média de 5,6 anos.	
A seguinte pesquisa avaliou os impactos da TRH utilizando estrogênio sobre a trombocitemia essencial e a policitemia vera.	Apesar de a TRH ter elevado o risco de incidência de trombocitemia essencial, na policitemia vera o risco foi significativamente reduzido.	LEAL et al., 2016

Como exposto no quadro 1, a TRH com estrogênio, durante um período de tratamento de quatro anos, mostrou-se efetiva no controle dos sintomas da menopausa, dentre eles a cognição, o afeto e o humor, que são variantes durante ou após a transição da menopausa (GLEASON; DOWLING, et al., 2015). Além disso, a terapia com a progesterona melhorou as medidas neuropsicológicas de memória e trabalho verbal, mediante ativação de áreas no córtex cerebral relacionadas a esses processos (ZUO; DENG, et al., 2018).

A terapia também agiu sobre os sintomas vasomotores, sendo estes reduzidos com apenas seis meses de tratamento (SANTORO N; ALLSHOUSE, et al., 2017), configurando benefícios prolongados às mulheres. A diminuição desses sintomas vasomotores convergem para melhoria física, psicológica e sexual feminina. Como descrito no estudo de Labrie et al. (2016), a atrofia vulvovaginal algumas mulheres com menopausa e dispareunia moderada a grave, foi reduzida em 121% pela TRH, configurando qualidade de vida na mulher menopausada (LABRIE; ARCHER, et al., 2016).

Além dos benefícios psicológicos e vasomotores, a terapia manifestou-se ser efetiva na diminuição da incidência de DCVs; na melhora do perfil lipídico, fator de risco para a aterosclerose; doença coronariana, por não estimular o inibidor da via do fator tecidual e a resistência adquirida da proteína C ativada (SULIGA; KOZIEŁ, et al., 2016); tromboembolismo, por meio da repressão da policitemia e da trombocitemia, reduzindo assim a mortalidade das mulheres na menopausa (MANSON; ARAGAKI, et al., 2017). Em concordância a regressão da incidência e conseqüentemente da prevalência os fitoesteróis reduziram os riscos e a morte, em apenas 6 meses de tratamento, sendo o risco de morte por DCs atenuado em 42% (SATHYAPALAN; AYE M, et al., 2018).

As alterações no perfil hormonal refletem os emergentes sintomas e riscos da menopausa, mas também são associadas a deteriorações fisiológicas que predizem o envelhecimento biológico. Mediado por distintos fatores, como o estresse oxidativo e a inflamação, o processo de senescência comunga também com microRNAs que regulam vários processos associados de

diferenciação, replicação e apoptose das células; um exemplo desses são os miR-21, miR-146, que na presença da TH inibiram as vias que aceleram o envelhecimento (KANGAS R; PÖLLÄNEN E, et al., 2014).

Portanto, a TRH preveniu o envelhecimento celular, pois a diminuição dos níveis hormonais na mulher condiz com um envelhecimento por processo inflamatório. A diminuição dos hormônios também é correlacionada a um aumento da reabsorção óssea e a perda líquida de massa óssea, resultando na susceptibilidade de osteoporose. A TRH foi eficaz em reduzir a perda da densidade óssea, especialmente nas vertebrae e colo femoral, restando as fraturas osteoporóticas (ZUO; DENG, et al., 2018; RAN; YU, et al., 2017).

O avançar da idade, em conjunto com as alterações hormonais, relaciona-se com os surgimentos de doenças como as descritas acima, mas também com o câncer. O câncer endometrial, caracterizado pela hiperplasia anormal das células endometriais, tem sua incidência reduzida pela TRH, no entanto outros tipos não, como o câncer de mama (CHLEBOWSKI; ANDERSON, et al., 2015). A magnitude dessa influência abre margem para um paradoxo entre as substâncias, doses e tempo de tratamento de reposição de hormônios femininos.

Apesar dos benefícios relatados, a TRH traz consigo efeitos danosos para a saúde da mulher; nesse sentido, o quadro 2 traz os efeitos prejudiciais dessa terapia para a saúde da mulher durante a menopausa descritos até aqui na literatura.

Quadro 2. Efeitos prejudiciais da TRH na mulher pós-menopausa.

METODOLOGIA	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Avaliação clínica em 1.376 mulheres com idade entre 50-54 e 2.880 entre 65-79, após o término da terapia da reposição hormonal, no intervalo de 6-7 anos, tratadas com EEC e/ou medroxiprogesterona ou placebos correspondentes.	A terapia hormonal baseada na CEE, administrada em mulheres mais velhas, resultou em pequenos decréscimos na função cognitiva global, memória de trabalho e função executiva com decrementos relativos médios em longo prazo.	ESPELAND et al., 2017
643 mulheres pós-menopáusicas receberam 17β-estradiol oral 1 mg por dia mais progesterona 45 mg gel vaginal administrado sequencialmente, avaliando os efeitos cardiovasculares da terapia hormonal.	A terapia oral com estradiol foi associada a menor progressão da aterosclerose subclínica quando iniciada em até seis anos após a menopausa, mas não demonstrou efeitos significativos quando iniciada dez ou mais anos após a menopausa.	HODIS et al., 2016

<p>Com método de análise Baseada em <i>Optimally-Discriminative Voxel-Based Analysis</i> (ODVBA), que utiliza padrões de imagens de Ressonância Magnética, avaliaram-se os efeitos da TRH frente às alterações cerebrais em mulheres mais velhas.</p>	<p>A TRH demonstrou efeitos prejudiciais nos volumes de massa cinzenta, perda esta significativa, e aumentou o risco de comprometimento cognitivo e demência em mulheres mais velhas.</p>	<p>ZHANG et al., 2016</p>
<p>Este estudo comparou os efeitos da TRH oral e transdérmica sobre as características plaquetárias, proteínas plaquetárias e microvesículas derivadas de plaquetas em um grupo de 117 mulheres. Estas foram medicadas com estrogênio equino conjugado oral, 17β-estradiol transdérmico, cada um com progesterona intermitente, isto antes e após quatro anos de diagnóstico e tratamento.</p>	<p>Houve aumento do número de microvesículas derivadas de plaquetas no grupo transdérmico, e no grupo de TRH oral o conteúdo plaquetário foi significativamente reduzido, afetando o remodelamento vascular.</p>	<p>MILLER et al., 2016</p>
<p>O objetivo do estudo foi avaliar o impacto da terapia hormonal com tibolona ou raloxifeno, junto a globulina de ligação a hormônios sexuais, marcador da trombose venosa.</p>	<p>A terapia hormonal pós-menopausa aumentou o risco de trombose venosa, mediante a inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e proteína C, por estes mediadores correlacionarem com inibição da coagulação.</p>	<p>EILERTSEN et al., 2019</p>
<p>Este estudo investigou a relação entre a TRH e o câncer de mama, para os subtipos de receptores tumorais definidos com a expressão positiva de estrogênio receptor positivo (ER+), estrogênio e progesterona receptor positivo (ER/PR+) ou estrogênio e progesterona receptor positivo e negativo para receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (ER/PR/HER2-).</p>	<p>O risco de câncer de mama foi consistentemente maior com o uso da TRH, nos subtipos ER+, ER+/PR+ e ER+/PR+/HER2-.</p>	<p>SALAGAME et al., 2018</p>
<p>Mulheres com idade entre 50-59 anos foram tratadas com EEC e acompanhadas por oito anos, por meio de tomografia, avaliando os riscos de DCVs.</p>	<p>No decorrer do estudo, mulheres com 64 anos foram fortemente relacionadas com a incidência de DCVs e mortalidade, com o uso do ECC.</p>	<p>POORNIMA et al., 2017</p>
<p>733 mulheres tratadas com estrogênio e progesterona</p>	<p>A TRH resultou em alterações na densidade mamográfica</p>	<p>BYRNE et al., 2017</p>

foram avaliadas, a fim de investigar a correlação da TRH e o aumento da densidade mamográfica.	após um ano do início da terapia, prevendo aumento subsequente de risco de câncer de mama.	
Mulheres medicadas com 17 β -estradiol, combinado com acetato de noretisterona, foram avaliadas sobre os efeitos da menopausa e da TRH nas características de coágulo de fibrina.	Mulheres na pós-menopausa, com idade média de 49,7, tiveram formação de coágulos de fibrina mais densos, resultando em risco de eventos tromboembólicos.	PIROG et al., 2016

O câncer de mama é um dos tipos de cânceres que a TRH contribui para o desenvolvimento. Contudo, como ressaltado no estudo de Salagame et al. (2018), o subtipo de câncer com receptor de estrogênio e progesterona positivos são aqueles mais afetados, e esta relação parece ser influenciada pelo tempo ou a continuidade do tratamento hormonal (EILERTSEN; DAHM, et al., 2019; POORNIMA; MACKEY, et al. 2017).

Os efeitos deletérios em relação ao tempo de tratamento hormonal também é observado na incidência de DCVs. A TRH iniciada dez anos após a menopausa leva ao desenvolvimento de aterosclerose (LEAL; THOMPSON, et al., 2006), promove a formação de coágulos mais densos, favorecendo eventos tromboembólicos (BYRNE; URSIN, et al., 2017), bem como a TRH leva a estimulação de microvesículas derivadas de plaquetas, favorecendo a produção de espécies reativas de oxigênio, levando ao remodelamento vascular, fator fundamental para a progressão das DCV (ZHANG; CASANOVA, et al., 2016).

Tais mecanismos distinguem se a TRH for realizada em mulheres mais novas ou com o período de tratamento menor (SALAGAME; BANKS, et al., 2018). Além disso, não somente os hormônios bioidenticos atuam negativamente, os sintéticos como a tibolona também induzem DCVs, como a trombose, por via TFPI e proteína C, após 12 semanas (EILERTSEN; DAHM, et al., 2019).

Os efeitos negativos da TRH são destacados também no sistema nervoso. A cognição é drasticamente afetada pelo uso prolongado de hormônios exógenos (CHLEBOWSKI; ANDERSON, et al., 2015) e aplicação em mulheres mais velhas (ESPELAND; RAPP, et al., 2017); a TRH pode levar a atrofia cerebral, por diminuição da massa cinzenta, levando à perda das atividades cognitivas, memória e demência (HODIS; MACK, et al., 2016). Existem fatores que potencializam tais efeitos, como diabetes (por supressão de fontes de energia não dependentes de glicose no cérebro (PIRÓG; MILEWICZ, et al., 2016), hipertensão, obesidade e função cognitiva já inferior (MILLER; LAHR, et al., 2016).

Portanto, sendo o período da menopausa um período de mudanças e adaptações do organismo feminino, faz-se imprescindível a avaliação adequada da droga a ser utilizada, a dose e o tempo de tratamento, em detrimento ao quadro clínico individualizado de cada mulher, levando-se em consideração ainda a idade da mulher, o tempo pós-início da menopausa, se são propensas a desenvolvimento de cânceres, DCVs, entre outros fatores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia de reposição hormonal carrega consigo benefícios e efeitos adversos, contudo sua relevância clínica para as mulheres é sem sombra de dúvidas inestimável. Diante disso, é de suma importância a aplicação do manejo terapêutico individualizado; isto é, de acordo com a história clínica da paciente, parâmetros como dose, substância, tempo de tratamento, patologias pré-existentes e idade, ponderando sobre a necessidade de suspensão da terapia ou de sua indicação.

REFERÊNCIAS

- BARRASA G. R. R.; CAÑETE N. G. et al. Age of Postmenopause Women: Effect of Soy Isoflavone in Lipoprotein and Inflammation Markers. **J Menopausal Med**, v.24, p.176–182, 2018.
- BERENT-SPILLSON A.; BRICENO E., et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. **Psychoneuroendocrinology**, v.59, p.25-36, 2015.
- BYRNE C.; URSIN G., et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. **J Natl Cancer Inst**, v.1, p.1-7, 2017.
- CAAN B.; LACROIX A. Z., et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. **Menopause**, v.22, p.607-15, 2015.
- CHLEBOWSKI R. T.; ANDERSON G. L., et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. **J Natl Cancer Inst**, v.14, p.1-10, 2015.
- DASGUPTA D.; RAY S. Is menopausal status related to women's attitudes toward menopause and aging? **Women Health**, v.57, p.311-328, 2017.
- DINGER J.; BARDENHEUER K., et al. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. **Climacteric**, v.19, p.349-56, 2016.
- EILERTSEN A. L.; DAHM A. E. A., et al. Relationship between sex hormone binding globulin and blood coagulation in women on postmenopausal hormone treatment. **Blood Coagul Fibrinolysis**, v.30, p.17-23, 2019.

- ESPELAND M. A.; RAPP S. R., et al. Long-term Effects on Cognitive Trajectories of Postmenopausal Hormone Therapy in Two Age Groups. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.72, p.838-845, 2017.
- FANTASIA H. C.; SUTHERLAND M. A. Hormone Therapy for the Management of Menopause Symptoms. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, v.43, p.226–235, 2014.
- GLEASON C. E.; DOWLING N. M., et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. **PLoS Med**, v.12, p.1-25, 2015.
- HODIS H. N.; MACK W. J., et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. **N Engl J Med**, v.374, p.1221-31, 2016.
- JOHNSON K. C.; ARAGAKI A. K., et al. Tissue Factor Pathway Inhibitor, Activated Protein C Resistance, and Risk of Coronary Heart Disease Due To Combined Estrogen Plus Progestin Therapy. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.36, p.418-24, 2016.
- KANGAS R.; PÖLLÄNEN E., et al. Circulating miR-21, miR-146a and Fas ligand respond to postmenopausal estrogen-based hormone replacement therapy--a study with monozygotic twin pairs. **Mech Ageing**, v.143, p.1-8, 2014.
- KUTLESIC R. M.; POPOVIC J., et al. Menopausal Hormone Therapy Benefits and Different Forms. **Med Pregl**, v.69, p.247-254, 2016.
- LABRIE F.; ARCHER D. F., et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. **Menopause**, v.23, p.243-56, 2016.
- LEAL A. D.; THOMPSON C. A., et al. Hormonal and Reproductive Factors and Risk of Myeloproliferative Neoplasms in Postmenopausal Women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.25, p.151-7, 2006.
- LEKOVIC D.; MILJIC P., et al. How do you decide on hormone replacement therapy in women with risk of venous thromboembolism? **Blood Rev**, v.31, p.151-157, 2017.
- MANINDER, A. Age of menopause and determinants of menopause age: A PAN India survey by IMS. **J Midlife Health**, v.7, p.126–131, 2016.
- MANSON J. E.; ARAGAKI A. K., et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. **Jama.**, v.318, p.927-938, 2017.
- MANSON J. E.; KAUNITZ A. M. Menopause Management — Getting Clinical Care Back on Track. **N Engl J Med**, v.374, p.803–806, 2016.
- MCCARREY A. C.; RESNICK S. M. Postmenopausal hormone therapy and cognition. **Horm Behav**, v.74, p.167-72, 2015.
- MILLER V. M.; LAHR B. D., et al. Longitudinal effects of menopausal hormone treatments on platelet characteristics and cell-derived microvesicles. **Platelets**, v.27, p.32-42, 2016.
- MORGAN K. N.; DERBY C. A., et al. Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v.45, 751–763, 2018.
- MYASOEDOVA V. A.; KIRICHENKO T. V., et al. Anti-Atherosclerotic Effects of a Phytoestrogen-Rich Herbal Preparation in Postmenopausal Women. **Int J Mol Sci**, v.11, p.1-14, 2016.

NEWSON L. Menopause and cardiovascular disease. **Post Reprod Health**, v.24, p.44-49, 2018.

PIRÓG M. M.; MILEWICZ T., et al. Plasma fibrin clot properties in postmenopausal women: effects of hormone therapy. **Menopause**, v.23, p.511-7, 2016.

POORNIMA I. G.; MACKEY R. H., et al. Coronary Artery Calcification (CAC) and Post-Trial Cardiovascular Events and Mortality Within the Women's Health Initiative (WHI) Estrogen- Alone Trial. **J Am Heart Assoc**, v.6, p.1-19, 2017.

RAN S. Y.; YU Q., et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a 5-year, double-blind, randomized, parallel placebo-controlled study. **Climacteric**, v.20, p.391-396, 2017.

RESNICK S. M.; HENDERSON V. W. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. **JAMA**, v.288, p.2170-2, 2002.

SALAGAME U.; BANKS E., et al. Menopausal Hormone Therapy use and breast cancer risk by receptor subtypes: Results from the New South Wales Cancer Lifestyle and Evaluation of Risk (CLEAR) study. **PLoS One**, v.13, p.1-14, 2018.

SANTORO N.; ALLSHOUSE A., et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. **Menopause**. 2017, v.24, p.238-246, 2017.

SATHYAPALAN T.; AYE M., et al. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v.28, p.691-697, 2018.

SULIGA E.; KOZIEŁ D., et al. Factors Associated with Adiposity, Lipid Profile Disorders and the Metabolic Syndrome Occurrence in Premenopausal and Postmenopausal Women. **PLoS One**, v.11 p.1-19, 2016.

ZHANG T.; CASANOVA R., et al. Effects of Hormone Therapy on Brain Volumes Changes of Postmenopausal Women Revealed by Optimally-Discriminative Voxel-Based Morphometry. **PLoS One**, v.11, p.1-16, 2016.

ZUO H.L.; DENG Y., et al. Effect of low-dose or standard-dose conjugated equine estrogen combined with different progesterone on bone density in menopause syndrome women. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, v.53, p.243-247, 2018.