

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA: ABORDAGENS ATUAIS E CONSIDERAÇÕES DE SEGURANÇA

Data de submissão: 08/09/2023

Data de aceite: 02/10/2023

Larissa Bernardo Lima

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/6061816376719674>

Júlia Sancho Santos

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<https://lattes.cnpq.br/1763150115371447>

Paulo Roberto Hernandes Júnior

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

Nathan Noronha Fidelis Hernandes

Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos (FCMSJC)
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

Camilla Vasconcellos Ferreira

Professora do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/6527462398998477>

de Reposição Hormonal (TRH) — uma intervenção frequentemente considerada para aliviar sintomas incômodos e melhorar a qualidade de vida das mulheres nesta fase. Além de sua eficácia em tratar sintomas vasomotores como ondas de calor e sudorese noturna, a TRH também é avaliada por seu potencial em prevenir a osteoporose e reduzir o risco de fraturas em mulheres pós-menopáusicas. No entanto, a iniciativa de optar pela TRH não é isenta de riscos, incluindo preocupações cardiovasculares, câncer de mama e tromboembolismo venoso. Este estudo também destaca alternativas não hormonais e mudanças no estilo de vida que podem funcionar como complementos ou substitutos ao tratamento hormonal. As diretrizes atuais enfatizam a importância de uma avaliação cuidadosa do risco-benefício individualizado, guiando o uso de TRH em doses apropriadas e pelo menor tempo necessário.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia de Reposição Hormonal; Menopausa; Sintomas Vasomotores; Osteoporose; Riscos Cardiovasculares; Câncer de Mama; Tromboembolismo Venoso; Modificações no Estilo de Vida; Diretrizes Clínicas.

RESUMO: Explorando o complexo terreno da menopausa, este estudo de revisão mergulha nas nuances da Terapia

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN MENOPAUSE: CURRENT APPROACHES AND SAFETY CONSIDERATIONS

ABSTRACT: Navigating the intricate landscape of menopause, this review study delves into the multifaceted realm of Hormone Replacement Therapy (HRT)—often considered a go-to intervention for alleviating disruptive symptoms and enhancing women’s quality of life during this life stage. Beyond its effectiveness in addressing vasomotor symptoms like hot flashes and night sweats, HRT is also scrutinized for its potential in osteoporosis prevention and fracture risk reduction in postmenopausal women. However, the decision to embark on HRT is not without its caveats, including cardiovascular concerns, breast cancer risks, and venous thromboembolism. This study additionally sheds light on non-hormonal alternatives and lifestyle adjustments that can serve as complementary or substitute options for hormonal treatment. Current guidelines underscore the need for a meticulously individualized risk-benefit assessment, directing the use of HRT in appropriate dosages and for the shortest necessary duration.

KEYWORDS: Hormone Replacement Therapy; Menopause; Vasomotor Symptoms; Osteoporosis; Cardiovascular Risks; Breast Cancer; Venous Thromboembolism; Lifestyle Modifications; Clinical Guidelines.

1 | INTRODUÇÃO

A menopausa é uma fase natural do processo de envelhecimento em mulheres, marcada pelo cessamento da menstruação e da função ovariana. Essa transição hormonal, geralmente ocorrendo entre os 45 e 55 anos, pode resultar em uma série de sintomas que afetam significativamente a qualidade de vida das mulheres (North American Menopause Society [NAMS], 2015). Entre os sintomas mais comuns estão as ondas de calor, sudorese noturna, alterações de humor, distúrbios do sono e ressecamento vaginal.

A terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido amplamente utilizada como uma abordagem para aliviar os sintomas da menopausa e melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas por esse período de transição (Stuenkel et al., 2017). A TRH consiste na administração de hormônios, como estrogênio ou estrogênio combinado com progesterona, com o objetivo de restaurar os níveis hormonais que diminuem durante a menopausa.

Ao longo dos anos, a terapia de reposição hormonal passou por diversas mudanças em suas diretrizes devido a descobertas científicas e preocupações com segurança. Inicialmente, a TRH foi considerada uma intervenção benéfica para a saúde, associada a uma série de efeitos positivos, incluindo a prevenção da osteoporose e doenças cardiovasculares (Rossouw et al., 2002). No entanto, resultados do Women’s Health Initiative (WHI), um estudo clínico de referência, levantaram preocupações significativas sobre a segurança da TRH, particularmente em relação ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, câncer de mama e tromboembolismo venoso (WHI Investigators, 2002).

Essas descobertas tiveram um impacto profundo na prática clínica e na atitude das mulheres em relação à terapia hormonal. A prescrição de TRH diminuiu significativamente

após a publicação dos resultados do WHI, e muitas mulheres passaram a buscar alternativas e terapias complementares para o tratamento dos sintomas da menopausa (Cirillo et al., 2019). No entanto, à medida que novas pesquisas surgiram e a compreensão dos benefícios e riscos da TRH evoluiu, as diretrizes e recomendações para o uso da terapia hormonal foram revisadas e atualizadas (NAMS, 2017).

Esta revisão da literatura tem como objetivo abordar as atuais opções de terapia de reposição hormonal para o tratamento dos sintomas da menopausa, discutindo de forma abrangente os benefícios, riscos e considerações de segurança. Além disso, serão exploradas outras abordagens terapêuticas e terapias complementares utilizadas no manejo dos sintomas menopáusicos. Com base em evidências científicas recentes, esta revisão busca fornecer uma visão holística da terapia hormonal na menopausa e auxiliar tanto os profissionais de saúde quanto as mulheres em processo de decisão informada sobre as opções disponíveis.

2 | METODOLOGIA

Esta revisão da literatura foi conduzida com o objetivo de compilar e analisar estudos científicos relevantes relacionados à terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa, suas abordagens atuais e considerações de segurança. Para isso, foram realizadas buscas extensivas na literatura científica, abrangendo artigos publicados em revistas indexadas, livros e documentos oficiais de instituições reconhecidas na área da saúde.

As bases de dados utilizadas para a pesquisa incluíram PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar. Os seguintes termos de busca foram empregados: “terapia de reposição hormonal”, “menopausa”, “sintomas da menopausa”, “estrogênio”, “progesterona”, “benefícios da TRH”, “risco da TRH”, “diretrizes da terapia hormonal”, “alternativas à TRH” e outros termos relacionados.

Foram considerados estudos publicados a partir do ano 2000 até setembro de 2021, a fim de abranger pesquisas mais recentes sobre o tema. Além disso, foram incluídas revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos controlados e estudos observacionais que oferecessem informações substanciais sobre a eficácia, segurança e diretrizes da TRH na menopausa.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram os seguintes: (1) estudos que investigaram a eficácia e segurança da terapia de reposição hormonal no alívio dos sintomas da menopausa; (2) estudos que compararam diferentes tipos de terapia hormonal e suas vias de administração; (3) estudos que avaliaram os efeitos da TRH na saúde óssea, cardiovascular, cognitiva e outros aspectos relevantes; (4) estudos que abordaram diretrizes e recomendações de sociedades médicas sobre o uso da TRH na menopausa.

Os estudos selecionados foram revisados criticamente, e os principais resultados foram sintetizados e apresentados de forma organizada neste artigo de revisão. As

informações obtidas a partir das fontes selecionadas foram devidamente referenciadas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), garantindo a credibilidade e rastreabilidade das informações apresentadas.

Esta revisão da literatura busca fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre a terapia de reposição hormonal na menopausa, permitindo uma compreensão mais aprofundada das opções de tratamento disponíveis, bem como os benefícios, riscos e diretrizes atuais para sua utilização.

3 | RESULTADOS

A terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido amplamente investigada como uma intervenção para o tratamento dos sintomas da menopausa, bem como para a prevenção de condições associadas à deficiência hormonal nesse período. Nesta seção, apresentaremos os principais resultados obtidos a partir da análise de diversos estudos científicos relevantes, incluindo revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos controlados, que examinaram a eficácia, segurança e diretrizes atuais relacionadas à TRH na menopausa.

3.1 Eficácia da Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa:

Uma das questões centrais que surgem ao avaliar a TRH na menopausa é a sua eficácia no alívio dos sintomas vasomotores, como ondas de calor e sudorese noturna. Várias revisões sistemáticas e meta-análises têm apontado consistentemente para a eficácia da TRH na redução da frequência e intensidade desses sintomas (Santen et al., 2019; Nelson et al., 2020). Estudos controlados randomizados demonstraram que o uso de estrogênio, isoladamente ou em combinação com progesterona, resulta em uma significativa diminuição das ondas de calor em mulheres na menopausa (Archer et al., 2011; Santen et al., 2019). Além disso, as evidências sugerem que a TRH também pode melhorar outros sintomas relacionados à menopausa, como distúrbios do sono, alterações de humor e ressecamento vaginal (Nelson et al., 2020).

No que diz respeito à saúde óssea, a TRH tem sido estudada extensivamente quanto ao seu papel na prevenção da osteoporose e redução do risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa. Estudos longitudinais têm demonstrado que a administração de estrogênio está associada a um aumento da densidade mineral óssea e redução da perda óssea em mulheres na menopausa (Crandall et al., 2019). Contudo, o uso da TRH como tratamento exclusivo para osteoporose não é mais recomendado, e a decisão de prescrever TRH deve ser baseada em uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios.

3.2 Impacto da Terapia de Reposição Hormonal na Saúde Cardiovascular:

A relação entre a TRH e a saúde cardiovascular tem sido objeto de intensa investigação, especialmente após os resultados do Women's Health Initiative (WHI).

O estudo do WHI levantou preocupações significativas sobre o aumento do risco de eventos cardiovasculares associados ao uso combinado de estrogênio e progesterona (WHI Investigators, 2002). No entanto, análises mais recentes têm sugerido que o risco cardiovascular pode variar dependendo da idade em que a TRH é iniciada e da presença de fatores de risco cardiovascular pré-existentes (Canonico et al., 2018).

De acordo com meta-análises mais recentes, o uso de estrogênio isolado em mulheres recém-menopausadas parece não aumentar significativamente o risco cardiovascular e pode até mesmo estar associado a uma redução do risco de eventos cardiovasculares (Canonico et al., 2018; Salpeter et al., 2010). Por outro lado, o uso combinado de estrogênio e progesterona em mulheres na pós-menopausa apresenta um risco cardiovascular aumentado, especialmente quando iniciado em idades mais avançadas (Hodis et al., 2016).

3.3 Riscos Associados à Terapia de Reposição Hormonal:

Além das preocupações relacionadas à saúde cardiovascular, outras questões importantes têm sido levantadas em relação à TRH na menopausa. Uma das principais preocupações refere-se ao risco de desenvolvimento de câncer de mama associado à terapia hormonal. O uso combinado de estrogênio e progesterona tem sido associado a um aumento do risco de câncer de mama, especialmente quando utilizado por longos períodos (Chlebowski et al., 2020). No entanto, o risco diminui após a interrupção da TRH, retornando ao nível basal ao longo do tempo.

Em contrapartida, o uso exclusivo de estrogênio tem sido associado a um menor risco de câncer de mama em comparação à terapia combinada (Beral et al., 2011). Além disso, evidências sugerem que o risco de câncer de mama pode ser influenciado pelo tipo de progestógeno utilizado na TRH (Fournier et al., 2008). Progestógenos sintéticos, como medroxiprogesterona, podem estar associados a um risco maior em comparação a progestógenos naturais, como a progesterona micronizada.

Outra questão relevante é o risco de tromboembolismo venoso (TEV) associado à TRH. Meta-análises têm demonstrado que a terapia hormonal, especialmente quando administrada por via oral, está associada a um aumento moderado do risco de TEV (Canonico et al., 2018; Roach et al., 2016). Portanto, mulheres com fatores de risco adicionais para TEV devem ser cuidadosamente avaliadas antes de iniciar a TRH.

3.4 Diretrizes Atuais e Considerações de Segurança:

Com base nas evidências acumuladas ao longo dos anos, as diretrizes e recomendações para a utilização da TRH na menopausa têm passado por revisões e atualizações. Atualmente, a TRH é recomendada como uma opção de tratamento para o alívio dos sintomas vasomotores e do ressecamento vaginal em mulheres saudáveis e recém-menopausadas (NAMS, 2017). A terapia hormonal deve ser prescrita em doses eficazes pelo menor tempo necessário para o controle dos sintomas.

Para mulheres que buscam a prevenção da osteoporose, a TRH pode ser considerada em casos selecionados e com base em uma avaliação individualizada do risco de fraturas e efeitos adversos (Cosman et al., 2014). Alternativas à TRH, como modificações no estilo de vida, exercícios físicos e outras intervenções farmacológicas, também devem ser consideradas como parte de uma abordagem holística para a saúde óssea.

É importante ressaltar que a decisão de iniciar a TRH deve ser baseada em uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios, levando em conta a idade da mulher, história médica, fatores de risco para doenças cardiovasculares, câncer de mama e TEV, bem como suas preferências e expectativas em relação ao tratamento.

4 | DISCUSSÃO

A terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa tem sido objeto de intensos debates e pesquisas ao longo dos anos, uma vez que sua eficácia e segurança são questões de grande importância para as mulheres em transição hormonal. Nesta seção de discussão, abordaremos os principais pontos levantados pela revisão da literatura e analisaremos as implicações clínicas e práticas das evidências apresentadas.

4.1 Eficácia da TRH e Alívio dos Sintomas Menopausais:

As evidências compiladas nesta revisão indicam que a TRH é uma opção de tratamento eficaz para o alívio dos sintomas vasomotores, como ondas de calor e sudorese noturna, que são comuns durante a menopausa (Santen et al., 2019; Nelson et al., 2020). A redução da frequência e intensidade desses sintomas tem sido relatada em estudos controlados, o que proporciona benefícios significativos para a qualidade de vida das mulheres na menopausa.

Além disso, a TRH também demonstrou melhorar outros sintomas menopausais, incluindo distúrbios do sono, alterações de humor e ressecamento vaginal (Nelson et al., 2020). Esses achados são consistentes com os benefícios relatados por mulheres que optam pela terapia hormonal para enfrentar os desafios associados à transição hormonal.

4.2 Impacto da TRH na Saúde Óssea e Prevenção da Osteoporose:

A saúde óssea é uma preocupação importante para mulheres na pós-menopausa, uma vez que a deficiência hormonal pode levar a uma perda acelerada de massa óssea e aumento do risco de fraturas osteoporóticas. Nossa revisão indica que a TRH, quando prescrita apropriadamente, pode contribuir para a prevenção da osteoporose e redução do risco de fraturas em casos selecionados (Cosman et al., 2014). A administração de estrogênio, isoladamente ou em combinação com progesterona, tem sido associada a um aumento da densidade mineral óssea e a uma diminuição da perda óssea em mulheres na menopausa (Crandall et al., 2019).

No entanto, é essencial enfatizar que a TRH não é a única intervenção disponível para a saúde óssea, e a decisão de utilizá-la para a prevenção da osteoporose deve ser cuidadosamente ponderada em conjunto com outros fatores de risco individuais. Modificações no estilo de vida, como dieta balanceada e prática regular de exercícios físicos, também desempenham um papel fundamental na manutenção da saúde óssea durante a menopausa.

4.3 Considerações de Segurança e Riscos Associados:

Os riscos associados à TRH têm sido objeto de grande preocupação e debate, especialmente após os resultados do estudo WHI, que levantaram questões sobre os efeitos cardiovasculares e o risco de câncer de mama associados à terapia hormonal (WHI Investigators, 2002). Nossa análise revela que o perfil de risco da TRH pode variar de acordo com o tipo de hormônio utilizado, a via de administração, a idade da mulher e a presença de fatores de risco pré-existentes.

O uso combinado de estrogênio e progesterona tem sido associado a um aumento do risco cardiovascular, especialmente quando iniciado em idades mais avançadas (Hodis et al., 2016). Por outro lado, o uso exclusivo de estrogênio pode não apresentar o mesmo aumento significativo do risco cardiovascular (Canonica et al., 2018; Salpeter et al., 2010). Portanto, mulheres com riscos cardiovasculares devem ser cuidadosamente avaliadas antes de iniciar a TRH e considerar alternativas de tratamento.

Outra preocupação relevante é o risco de câncer de mama associado à TRH. A utilização combinada de estrogênio e progesterona tem sido associada a um aumento do risco de câncer de mama, especialmente quando utilizada por longos períodos (Chlebowski et al., 2020). No entanto, o uso exclusivo de estrogênio parece não estar associado a um aumento significativo desse risco (Beral et al., 2011). Além disso, o tipo de progestógeno utilizado também pode influenciar o risco de câncer de mama, com progestógenos sintéticos apresentando maiores riscos do que progestógenos naturais (Fournier et al., 2008).

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) também deve ser considerado ao prescrever a TRH. A terapia hormonal, especialmente quando administrada por via oral, tem sido associada a um aumento moderado desse risco (Canonica et al., 2018; Roach et al., 2016). Mulheres com fatores de risco adicionais para TEV devem ser cuidadosamente avaliadas antes de iniciar a TRH, e outras opções de tratamento devem ser consideradas.

4.4 Recomendações Atuais e Abordagens Alternativas:

Com base nas evidências apresentadas nesta revisão, as diretrizes atuais recomendam a utilização da TRH para o alívio dos sintomas vasomotores e ressecamento vaginal em mulheres saudáveis e recém-menopausadas (NAMS, 2017). A terapia hormonal deve ser prescrita em doses eficazes pelo menor tempo necessário para o controle dos sintomas. Para mulheres que buscam a prevenção da osteoporose, a TRH pode ser

considerada em casos selecionados e com base em uma avaliação individualizada do risco de fraturas e efeitos adversos (Cosman et al., 2014).

É essencial que mulheres que considerem a TRH passem por uma avaliação abrangente de saúde, incluindo histórico médico e fatores de risco individuais, antes de tomar uma decisão informada sobre o tratamento mais adequado para suas necessidades. A decisão de iniciar a TRH deve ser baseada em uma discussão detalhada com um profissional de saúde, levando em conta os benefícios potenciais, os riscos associados e as alternativas disponíveis.

Alternativas à TRH têm sido cada vez mais exploradas e adotadas por mulheres que buscam opções de tratamento não hormonais ou complementares. Modificações no estilo de vida, como dieta equilibrada e prática regular de exercícios físicos, podem oferecer benefícios significativos no manejo dos sintomas da menopausa (Nelson et al., 2020). Além disso, intervenções farmacológicas, como antidepressivos e gabapentina, têm sido investigadas e demonstrado eficácia no alívio de sintomas como ondas de calor (Nelson et al., 2020).

4.5 Considerações Finais:

ATRH continua sendo uma opção valiosa para o tratamento dos sintomas vasomotores e ressecamento vaginal em mulheres na menopausa. Além disso, pode contribuir para a prevenção da osteoporose em casos selecionados. No entanto, a decisão de iniciar a TRH deve ser cuidadosamente ponderada, considerando-se os riscos cardiovasculares, de câncer de mama e TEV associados. A prescrição da TRH deve ser individualizada, com base na avaliação abrangente da saúde da mulher e em uma discussão detalhada sobre os benefícios e riscos potenciais.

As diretrizes atuais fornecem orientações importantes para o uso apropriado da TRH, recomendando seu uso em doses eficazes e pelo menor tempo necessário para o controle dos sintomas. Mulheres que consideram a TRH devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do tratamento, bem como as alternativas disponíveis. A abordagem terapêutica para a menopausa deve ser multifacetada, levando em conta não apenas o alívio dos sintomas, mas também a saúde cardiovascular e óssea, bem como a individualidade de cada paciente.

5 | CONCLUSÃO

A terapia de reposição hormonal (TRH) permanece como uma opção eficaz para o alívio dos sintomas vasomotores e ressecamento vaginal em mulheres na menopausa. ATRH também pode desempenhar um papel na prevenção da osteoporose em casos selecionados. No entanto, é essencial considerar cuidadosamente os riscos cardiovasculares, de câncer de mama e tromboembolismo venoso associados à TRH antes de iniciar o tratamento

(NAMS, 2017). Mulheres devem passar por uma avaliação individualizada e discutir com seus profissionais de saúde as melhores opções para suas necessidades e expectativas. Além da TRH, modificações no estilo de vida e intervenções não hormonais podem oferecer benefícios significativos no manejo dos sintomas menopausais (Nelson et al., 2020). As decisões terapêuticas devem ser embasadas em evidências científicas atualizadas e considerar a saúde geral da mulher.

Já em relação ao futuro, é imperativo continuar a pesquisa para aprimorar o tratamento da menopausa. Estudos mais aprofundados podem revelar subgrupos de mulheres que se beneficiam mais da TRH e direcionar protocolos de tratamento personalizados. O desenvolvimento de terapias hormonais mais seguras é uma área promissora, assim como a busca por alternativas não hormonais. O diálogo contínuo entre pacientes e profissionais de saúde é essencial para garantir decisões informadas. A ciência em evolução oferece oportunidades para melhorar a saúde e o bem-estar das mulheres na menopausa.

REFERÊNCIAS

Cirillo, P., Gambera, A., Simoncini, T. (2019). Changes in menopause treatment over the last decade. **Minerva Ginecologica**.

North American Menopause Society (NAMS). (2015). The 2015 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**.

NAMS. (2017). The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**.

Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**.

Stuenkel, C.A., Davis, S.R., Gompel, A., et al. (2017). Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**.

Women's Health Initiative (WHI) Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**.

Archer, D.F., Sturdee, D.W., Baber, R., et al. (2011). Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? **Climacteric**.

Beral, V., Million Women Study Collaborators. (2011). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. **The Lancet**.

Canonicó, M., Plu-Bureau, G., Lowe, G.D.O., et al. (2018). Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. **BMJ**.

- Chlebowski, R.T., Anderson, G.L., Aragaki, A.K., et al. (2020). Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. **JAMA**.
- Cosman, F., de Beur, S.J., LeBoff, M.S., et al. (2014). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. **Osteoporosis International**.
- Crandall, C.J., Newberry, S.J., Diamant, A., et al. (2019). Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. **Annals of Internal Medicine**.
- Fournier, A., Berrino, F., Clavel-Chapelon, F. (2008). Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. **Breast Cancer Research and Treatment**.
- Hodis, H.N., Mack, W.J., Shoupe, D., et al. (2016). Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. **Menopause**.
- Nelson, H.D., Vesco, K.K., Haney, E., et al. (2020). Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes: Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**.
- North American Menopause Society (NAMS). (2017). The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**.
- Roach, R.E., Lijfering, W.M., Helmerhorst, F.M., et al. (2016). Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. **Cochrane Database of Systematic Reviews**.
- Salpeter, S.R., Cheng, J., Thabane, L., et al. (2010). Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. **The American Journal of Medicine**.
- Santen, R.J., Allred, D.C., Ardoin, S.P., et al. (2019). Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**.
- WHI Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**.
- NAMS (North American Menopause Society). (2017). The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**.