

Terapia de reposição hormonal e o risco de câncer de mama

*Arthur Becker Simões
Eron Del Negri
Júlia Stüker de Almeida
Lucas Quadros Antoniazzi
Matheus Becker Freitas
João Cláudio Oliveira Santos
Maria Celeste Osório Wender*

No ciclo de vida reprodutivo de uma mulher, o climatério é a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo e inclui a menopausa, marcada pela última menstruação espontânea. Esse período de transição costuma acontecer, em 95% das mulheres, entre 45 e 55 anos (1). Durante o climatério, as mulheres apresentam diversos sintomas, como sensação de calor, ruborização da face, transpiração, sintomas vulvovaginais, dentre outros. Esses sintomas podem ser bastante desconfortáveis, de modo que algumas mulheres podem buscar tratamento para esses problemas.

A terapia de reposição hormonal, iniciada na década de 60 e muito popularizada na década de 90 é uma alternativa muito usada para combater os sintomas da menopausa (2). Partindo disso, iniciaram-se pesquisas de como aplicar esses conhecimentos em humanos, com aprofundamento de pesquisas e conhecimentos relacionados ao mecanismo de ação e metabolismo dos esteróides ovarianos (3). A terapia é baseada na administração de estrogênios e progestagênios, separadamente ou em combinação, objetivando controlar as manifestações vasomotoras e urogenitais decorrentes do decréscimo natural da produção de esteróides (3). Depois da popularização da terapia de reposição hormonal, na década de 90, uma grande ensaio clínico randomizado sobre o assunto observou alguns riscos com o tratamento, como aumento do risco de desfechos

cardiovasculares e câncer de mama, de modo que chegou-se a conclusão de que os riscos suplantavam os benefícios, gerando um pânico em pacientes que faziam reposição hormonal e a criação de novas diretrizes pela comunidade médica (2).

Todavia, apesar de pesquisas terem evidenciado os riscos da terapia da reposição hormonal, há estudos que refutam essas evidências (3). Nesse sentido, urge a necessidade de avaliação das evidências, com análise dos benefícios e malefícios de tal terapia. O enfoque dessa avaliação é nos efeitos da reposição hormonal no câncer de mama.

Fisiopatologia dos principais sintomas do climatério

Vasomotor - gera a sudorese e as ondas de calor, chamados de fogachos. São advindos da instabilidade vasomotora, afetam mais de 2/3 das mulheres e seu mecanismo não é bem conhecido. Acredita-se que ocorra alteração no centro termorregulador no hipotálamo.

Urogenital - o revestimento epitelial da vagina e da uretra são tecidos dependentes de estrógenos, e a deficiência de estrógenos leva ao afinamento do epitélio vaginal. Logo, conforme a produção de estrogênios vai diminuindo, os epitélios da vagina e da vulva se tornam mais secos, finos e friáveis, menos elásticos e as rugosidades vaginais costumam se perder. Isso pode gerar dispareunia, irritação, prurido, disúria, urgência urinária e infecções mais frequentes.

Cardiovascular - a diminuição dos níveis de estrogênio está associada a um maior nível de colesterol e LDL. Após a menopausa a chance de IAM praticamente se iguala a dos homens.

Ósseo - sabemos que os ossos apresentam um contínuo processo de remodelamento. A deficiência estrogênica causa uma aceleração na reabsorção óssea. Ainda se discute qual a fase está mais alterada, a inicial de formação do calo ósseo, a de mineralização ou a fase tardia da reparação, a remodelação óssea. O estrogênio atua como um osteoprotetor importante por inibir a secreção de RANK-L e estimular a de osteoprotegerina pelos osteoblastos, assim diminuindo a ativação dos osteoclastos, célula responsável pela reabsorção óssea.

Definições e Objetivos da terapia

A terapia de reposição hormonal na menopausa é um termo utilizado para descrever a utilização de estrogênio em mulheres submetidas a histerectomia e a terapia combinada de estrogênio e progestagênio em mulheres que possuem útero – progestagênio é necessário para prevenir a hiperplasia endometrial associada ao estrogênio. O objetivo principal da terapia é o alívio das ondas de calor. Sintomas secundários que também são beneficiados pela terapia com estrogênio são os distúrbios do sono, depressão e dores em articulações.

Tratamento

Estrogênio

Todos os tipos de estrogênios são eficazes para aliviar as ondas de calor. Reduções de 75% do número de ondas de calor por semana e desaparecimento completo em 80% das mulheres tratadas foram os resultados das metanálises mais recentes (4).

Tipos e vias de administração

Estrogênio está disponível em formas orais (comprimidos), adesivos transdérmicos, gel percutâneo (sachê) e cremes (uso intravaginal) pela pesquisa no mercado brasileiro (5,6). A forma de utilização é prescrita baseada na preferência da paciente e custo, visto que não há significativas diferenças em relação a eficácia do medicamento.

Há preferência pela utilização de 17-beta-estradiol e valerato de estradiol a outras formulações químicas – como estrógenos equinos conjugados (CEE) -, pois é bioidêntico ao estrógeno secretado pelo ser humano.

Deve ser evitada a utilização da via oral para TH em mulheres com hipertrigliceridemia, risco cardiovascular, doença atual de vesícula biliar ou trombofilias como Fator V de Leiden uma vez que pode ocasionar maior risco de colelitíase e eventos tromboembólicos.

Dosagem

A dose padrão administrada diariamente com o 17-beta-estradiol é de 1 mg/dia por via oral ou 0,05 mg/dia transdérmico. É indicado iniciar com a dose mínima disponível como 0,5 mg/dia oral e 0,025mg/dia transdérmico e aumentar até o alívio dos sintomas. Isso é devido ao menor risco de sangramento vaginal, sensibilidade mamária, menor efeito de coagulação e marcadores inflamatórios e menor risco de acidente vascular cerebral e TEV com doses mais baixas (4).

Progestagênio

As mulheres que possuem útero intacto necessitam da adição de um progestagênio no tratamento de reposição hormonal para evitar a hiperplasia endometrial. Já mulheres hysterectomizadas não devem receber este hormônio, pois excluindo-se a prevenção a hiperplasia, há muito mais riscos em sua utilização do que benefícios.

Dose

A indicação para primeira escolha é a progesterona na forma micronizada natural por via oral/vaginal. Sendo 200 mg/dia durante 12 dias do mês (regime cíclico para imitar fase lútea normal) ou ainda 100 mg/dia em regime contínuo. Quanto menor a dose de estrogênio, menor a dose necessária de progesterona. A utilização de progestagênio (acetato de medroxiprogesterona MPA; 2,5 mg por dia) foi muito estudada no WHI e foi associada a um aumento na incidência de doenças cardíacas e câncer de mama (1). Há outras opções de progestagênios, como dihidrogesterona, noretisterona e nomegestrol, em geral usados por via oral; e o levonogestrel por via intra-uterina (SIU-levonorgestrel).

Câncer de mama

Possível patofisiologia envolvida no desenvolvimento de câncer de mama na terapia de reposição hormonal

Os mecanismos de ação natural dos hormônios ovarianos (e os hormônios usados na terapia de reposição de estrogênio e contraceptivos hormonais) na mama parecem não possuir atividade genotóxica; tais hormônios, no entanto, afetam as taxas de divisão celular e seus efeitos no desenvolvimento do câncer de mama são

explicáveis quando se observam seus mecanismos de ação. Na visão simplificada da carcinogênese, que consiste em iniciação e promoção, há muito tempo se aceita que os hormônios podem ser promotores (via aumento da proliferação celular). Como os efeitos carcinogênicos da divisão celular são dependentes da taxa e da duração, os efeitos dos hormônios endógenos e exógenos precisam ser discutidos apenas dentro do contexto da dose e duração. Dessa forma, por estimular a divisão celular e, conseqüentemente, a proliferação celular com possíveis danos no DNA poderiam se replicar e, então, com o passar do tempo, gerar um processo neoplásico na mama (9). Também cabe ressaltar que, conforme a idade avança, os mecanismos de imunovigilância e de reparo do DNA sofrem alterações, perdendo eficácia e, com isso, um ambiente pró-tumoral poderia se estabelecer.

Resumidamente: Quando o câncer de mama se desenvolve, as células tumorais se tornam excessivamente sensíveis ao estrogênio. Quando o estrogênio ativa o receptor de estrogênio, ele ativa um painel de genes que informam as células para se dividirem, impulsionando o crescimento do tumor. Ainda, os receptores de progesterona geram uma ação um pouco diferente quando ambos os hormônios estavam presentes em comparação apenas com o estrogênio - o receptor de progesterona estaria "reprogramando" o receptor de estrogênio, alterando os genes que ele influencia. O efeito geral disso sobre as próprias células cancerígenas seria de que a progesterona parece fazer com que as células parem de crescer tão rapidamente (11).

Women Health Initiative (1998)

A Women's Health Initiative (WHI) é um estudo americano de saúde de longo prazo focado em estratégias para prevenção de doenças cardíacas, câncer de mama e colorretal e fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. Lançado em 1993, o WHI registrou 161.808 mulheres com idade entre 50 e 79 anos em um ou mais ensaios clínicos randomizados, testando os efeitos na saúde da terapia hormonal, modificação da dieta e/ou suplementação de cálcio e vitamina D ou para um estudo observacional. No final do período inicial do estudo em 2005, os estudos de extensão do

WHI (2005-2010, 2010-2020) continuaram o acompanhamento de todas as mulheres que consentiram (7). Foi dividido em dois ensaios randomizados, um com mulheres com útero intacto e outro com mulheres hysterectomizadas.

Riscos e benefícios do estrogênio mais progestágeno em mulheres saudáveis pós-menopausa - resultados principais do Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

É um ensaio clínico randomizado, duplo cego, utilizando grupo controle com placebo. Foi conduzido em 40 centros clínicos nos EUA de 1993 a 2002. Os participantes do estudo receberam estrogênios equinos conjugados, 0,625 mg/dia, mais acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg/dia, em 1 comprimido (n = 8506) ou placebo (n = 8102). Utilizou mais de 16 mil participantes (n=16,608), apresentando os primeiros resultados em 2002.

Como desfecho primário foi utilizado doença coronariana e câncer de mama. AVC, câncer colorretal, TEP, mortalidade e fraturas de quadril foram utilizados como desfechos secundários. Na época, a literatura apontava que era benefício do estrogênio a redução de doença cardiovascular (12,13). Em 2002, após uma média de 5,2 anos de follow-up, foi interrompido o ensaio clínico, pois foi identificado um aumento excessivo no risco para câncer de mama invasivo. O risco relativo para câncer de mama ficou em 1,26 (IC 95% 1,00-1,59), com 290 casos. Além disso, também houve aumento da incidência de doenças coronarianas de RR = 1,29 (IC 95% 1.02-1.63) com 286 casos. Esse fato gerou pânico às usuárias de Terapia de Reposição Hormonal, levando à interrupção do tratamento em massa pela população em geral. Isso causou um grande aumento de sintomáticos de onda de calor e dispareunia, principalmente devido a parada abrupta do tratamento (8).

Entretanto, o WHI não classificou pacientes em idades e teve seus resultados baseados em pacientes com média acima de 60 anos, ou seja, idade bastante superior ao início dos sintomas de ondas de calor, que acontecem logo na menopausa - em torno de 50 anos. Além disso, o estudo utilizou estrogênio equino, que não é mais recomendado e também utilizou acetato de medroxiprogesterona, o que também não é a terapia padrão ouro atual.

Efeitos de estrogênios equinos conjugados em mulheres pós-menopausa com histerectomia: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

É um ensaio clínico randomizado, duplo cego, utilizando grupo controle com placebo. Foi conduzido em 40 centros clínicos nos EUA de 1993 a 2004. O total de 10739 mulheres na pós menopausa com idade entre 50-79 anos e previamente histerectomizadas foi utilizado no estudo. Estrogênio equino conjugado foi utilizado como intervenção na dosagem de 0,625 mg/dia ou placebo.

Câncer de mama foi utilizado como desfecho primário de segurança. AVC, câncer colorretal, TEP, mortalidade e fraturas de quadril foram utilizados como desfechos secundários.

Em 2004, o estudo foi encerrado precocemente pela revisão dos seus resultados. Após uma média de 6,8 anos de follow-up, foi registrado um aumento de desfecho secundário AVC com RR= 1,39 (1,10-1,77) com 276 casos, TEP RR 1,34 (0,87-2,06) com 85 casos. Apesar de também registrar uma diminuição da incidência de câncer de mama RR = 0,77 (0,59 - 1,01) e doenças coronarianas RR = 0,91 (0,75-1,12), na época, os pesquisadores decidiram que os riscos suplantavam os benefícios e os estudos foram finalizados.

Embora os resultados primários para AVC e TEP fossem negativos, o estudo não classificou os participantes por idade no início do tratamento e também não utilizou estrogênio bioidêntico, como recomendado atualmente. O estrogênio equino, é associado a aumento de risco de eventos tromboembólicos e por isso o padrão ouro usado é o estrogênio natural (4).

Baseado no fato que os principais sintomas da pós-menopausa são sentidos em mulheres com idade ao redor dos 50 anos, foram realizadas novas leituras do banco de dados do WHI (*Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*). Dessa vez, classificaram pacientes em idades, para assim verificar o efeito da TH na faixa etária que mais possivelmente apresentaria benefícios clínicos em curto prazo pelo tratamento.

No estudo, o risco de câncer de mama aumentou significativamente (taxa de risco 1,24 [IC 95% 1,01-1,54]) com a

terapia combinada com progesterona para mulheres (7). Já com a terapia isolada de estrogênio foi obtido uma tendência de diminuição do risco para câncer de mama (taxa de risco 0,77 [IC 95% 0,59-1,01]). Contudo, não houve diferença no risco de câncer de mama com o uso de estrogênio isolado ($p=0,06$).

Tipo e momento da terapia de reposição hormonal e risco de câncer de mama: evidência epidemiológica mundial (2019)

A evidência mais atual, publicada em setembro de 2019, é uma metanálise de todos estudos observacionais disponíveis de 1992 a 2018 sobre a terapia hormonal e risco de câncer de mama.

Nessa análise, foram incluídas quase 145.000 mulheres com câncer de mama e quase 425.000 mulheres sem câncer de mama. Teve como idade média de início da TRH, 50 anos, idade média de 65 anos e tempo de terapia médio de 10 anos em usuários atuais e 6 anos em usuários que já tinham parado com a TRH. Mais da metade (51%) das mulheres com câncer de mama utilizaram terapia de reposição hormonal. Foi confirmado os resultados do WHI sobre a terapia combinada no que tange ao aumento do risco ao CA de mama e houve uma discrepância em relação a terapia isolada de estrogênio, a qual resultou, também, em um aumento de risco. Todas as formas de estrógeno foram associadas ao aumento do risco, exceto as formulações vaginais. O aumento do risco foi associado proporcionalmente ao aumento do tempo de utilização.

Entre 1-4 anos:

- Terapia combinada: RR = 1,6 [1,52-1,69] IC 95%
- Estrogênio isolado: RR = 1,17 [1,10 – 1,26] IC 95%

Entre 5-14 anos:

- Terapia combinada: RR = 2,08 [2,02-2,15] IC 95%
- Estrogênio isolado: RR = 1,33 [1,28 – 1,37] IC 95%.

Contudo, há a necessidade de se avaliar o grau de poder de evidência desta metanálise, pois ela não utiliza ensaios clínicos randomizados, apenas estudos observacionais. Ademais, a maioria das intervenções utilizadas foi baseada no estrogênio com acetato de medroxiprogesterona, o que não é mais recomendado como padrão ouro. Como terapia de estrogênio isolado, na maioria das

intervenções é utilizado estrogênio equino, que não se configura como indicação. Também, em nenhum estudo foi utilizado progesterona micronizada natural, que é a indicada atualmente. Alguns progestagênios sintéticos estão relacionadas com aumento de risco de doenças cardiovasculares / tromboembólicas.

Apesar disto, atualmente é a melhor evidência no assunto é o WHI e é nele que o UpToDate se baseia para o aconselhamento de não indicação de TH para todos os casos. É indicado uma análise dos riscos e benefícios individuais e, assim personalizar a prescrição caso a caso.

Terapia de reposição hormonal e desfechos durante a intervenção e a fase pós-interrupção estendida do Women's Health Initiative Randomized Trials (2013)

O objetivo deste estudo foi fornecer uma visão abrangente e integrada dos resultados dos 2 ensaios de terapia hormonal do WHI com acompanhamento pós-intervenção prolongado (mediana de 13 anos de acompanhamento cumulativo) e estratificação por idade e outras variáveis importantes. Já não era mais um ensaio clínico,, mas teve resultados interessantes Os principais achados incluem diferenças no perfil de benefício-risco para o estrogênio equino conjugado (CEE) e o acetato de medroxiprogesterona (MPA) em comparação apenas com o estrogênio equino conjugado, e o papel da idade, tempo desde o início da menopausa e outros fatores na modificação dos efeitos da terapia hormonal em alguns resultados.

No geral, os riscos da terapia CEE e MPA durante a fase de intervenção superaram os benefícios. Uma redução significativa no câncer de mama surgiu após a intervenção entre as mulheres designadas com CEE (HR de 0,79 [IC 95%, 0,61-1,02]) em comparação com o placebo, sendo esse achado inesperado e divergindo de outros resultados de muitos estudos observacionais. Os achados do câncer de mama foram divergentes entre os dois estudos e, para os resultados de câncer e doenças cardiovasculares, os resultados tendem a ser mais adversos para CEE e MPA (HR de 1,24 [IC 95%, 1,01-1,53]), em comparação com o placebo, do que apenas para CEE. A HR para câncer de mama invasivo com CEE e MPA permaneceu estatisticamente significativa durante o período pós-intervenção e acompanhamento cumulativo em comparação com o grupo placebo

(HR para acompanhamento cumulativo 1,28 [95% CI, 1,11-1,480]). Para mulheres designadas apenas para a CEE, a HR durante o acompanhamento cumulativo foi de 0,79 [95% CI, 0,65- 0,97]). Com relação ao câncer de mama, não houve diferenças consideráveis por idade ou tempo desde o surgimento da menopausa.

Recomendações de órgãos pertinentes

Brasil

O Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa chegou às conclusões de que o risco de câncer de mama associado ao uso de TH é pequeno, com incidência anual de menos de 1 caso por 1.000 mulheres (nível de evidência A) (10). Há a possibilidade de que diferentes progestagênios presentes nos diferentes esquemas de reposição hormonal influenciem de formas diferentes no risco de desenvolver câncer de mama, embora não se possa afirmar essas diferenças conforme tipo, dose e vias de administração. O único grande ensaio randomizado (WHI), já citado, não revelou aumento de risco com estrogênio isolado, mas mostrou incremento com regime terapêutico estroprogestativo após cinco anos de uso. Estudos de observação mostram aumento de risco pequeno com os estrogênios isolados e maior quando o regime é combinado (nível de evidência A). O hormônio sintético tibolona teve seu efeito inconclusivo, ela está contraindicada a mulheres com antecedentes pessoais de câncer de mama (nível de evidência A). A terapia hormonal estrogênica isolada ou combinada não deve ser recomendada a mulheres com antecedentes pessoais de câncer de mama, contudo essa contra indicação se dá mais pela falta de evidência de segurança do que por clara evidência de risco (nível de evidência B).

O consenso não contraindica a TH por causa de risco de câncer de mama, apenas em caso de câncer ativo. Ressalta que é difícil considerar contra indicações absolutas e o juízo clínico é muito importante para respaldar o emprego de tais terapias. O paciente deve ser tratado de acordo com a singularidade de seu caso. Ainda, orienta-se a esclarecer o paciente quanto às limitações de conhecimento existentes e às razões que fundamentam o emprego da TH no seu caso em especial. Além disso, é necessário obter um consentimento para o tratamento (10).

Alternativas à reposição hormonal para os sintomas do climatério/menopausa seriam os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores seletivos da recaptação da serotonina e norepinefrina (nível de evidência A). Métodos fitoterápicos, acupuntura e mudança de estilo de vida não se mostraram efetivos (10).

O INCA trás em algumas de suas publicações, como o abc do câncer - abordagens básicas- a terapia de reposição hormonal como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, contudo também não contraindica, fala apenas em avaliar caso a caso.

Estados Unidos

O *Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS) 2017* - afirma que a TH ainda é o método mais efetivo no tratamento dos sintomas vasomotores e genitourinários, devendo ser instituído de acordo com a peculiaridade de cada caso, com a combinação de hormônios que aumentem a eficácia e diminuam os riscos. Basicamente são citados os mesmos estudos, como o WHI e chega-se a conclusões semelhantes sobre o uso da TH e sua associação com risco de câncer de mama.

Conclusão

A TH objetiva aliviar os sintomas vasomotores (fogachos ou ondas de calor). Ainda, outros sintomas associados ao climatério que respondem ao estrogênio incluem distúrbios do sono, depressão e ansiedade e dores nas articulações. O estrogênio também é indicado para o tratamento da síndrome genito-urinária da menopausa, sendo o estrogênio vaginal em baixa dose o recomendado em vez de estrogênio sistêmico. Para mulheres saudáveis, no climatério, com sintomas vasomotores moderados a graves que afetam o seu sono e a sua qualidade de vida e com menos de 10 anos de menopausa (ou <60 anos de idade), sugere-se a TH. Para a maioria das mulheres sintomáticas do climatério, os benefícios da TH superam os riscos. As exceções incluem mulheres com histórico de câncer de mama, doença coronariana,

evento ou acidente vascular cerebral. As recomendações padrão para a duração do uso são de três a cinco anos. Contudo, o uso prolongado pode ser necessário para mulheres com ondas de calor que perdurarem após o tratamento inicial, sendo cada caso avaliado individualmente.

Não se utiliza mais a TH para a prevenção de doenças crônicas (osteoporose, DAC ou demência). No entanto, existem alguns dados que sugerem que o uso de estrogênio nos primeiros 10 anos após a menopausa clínica pode reduzir os riscos de doença coronariana e mortalidade.

Todos os tipos de estrogênio são igualmente eficazes para o fogachos, contudo é preferível 17-beta estradiol em relação a outros estrogênios (como estrogênios equinos conjugados [CEE]) porque é estruturalmente idêntico (bioidentético) ao estrogênio secretado pelo ovário. As preocupações incluem a falta de dados de eficácia e segurança, e o conteúdo, dose, qualidade e esterilidade desses produtos não estão sujeitos à supervisão regulatória. A via transdérmica é particularmente importante em mulheres com hipertrigliceridemia, doença ativa da vesícula biliar ou trombofilias conhecidas como o fator V Leiden (sem histórico pessoal de TEV). O risco inicial de TEV e acidente vascular cerebral é muito baixo em mulheres jovens saudáveis após a menopausa. O estradiol oral é considerado uma opção segura e razoável para pacientes que preferem uma preparação oral a uma transdérmica (custo ou preferência pessoal). Para as mulheres com útero que irão iniciar a TH (necessitam de um progestagênio), é sugerida a progesterona micronizada natural como primeira linha, pois ela é eficaz para evitar a hiperplasia endometrial, é metabolicamente neutra e parece não elevar o risco de câncer de mama ou doença coronariana, apesar das informações limitadas. Para as mulheres que sofrem as ondas de calor recorrentes e incômodas depois de interromper o estrogênio, tentamos inicialmente opções não hormonais já descritas. No entanto, caso essa abordagem não funcione e os sintomas continuem, retomamos a TH na dose mais baixa possível em mulheres cuidadosamente selecionadas.

Referências

1. Kathryn A Martin, MD Robert L Barbieri, MD, Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acessado em julho de 2020)
2. Cagnacci, Angelo, and Martina Venier. "The Controversial History of Hormone Replacement Therapy." *Medicina*, vol. 55, no. 9, 2019, p. 602., doi:10.3390/medicina55090602. (Evidências contemporâneas sobre o uso da terapia de reposição hormonal)
3. Kathryn A Martin, MD Robert L Barbieri, MD, Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy?search=hormonal%20replacement%20therapy&topicRef=7427&source=see_link#H3430297306 (acessado em julho de 2020).
4. Site www.panvel.com.br, acessado em julho de 2020.
5. Site www.agafarma.com.br, acessado em julho de 2020.
6. site Womens Health Initiative (whi.org, 2020), acessado em julho de 2020.
7. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Womens Health Initiative Randomized Controlled Trial." *Obstetrical & Gynecological Survey*, vol. 57, no. 11, 2002, pp. 750–752., doi:10.1097/00006254-200211000-00019.
8. "Type and Timing of Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Risk: Individual Participant Meta-Analysis of the Worldwide Epidemiological Evidence." *The Lancet*, vol. 394, no. 10204, 2019, pp. 1159–1168., doi:10.1016/s0140-6736(19)31709-x.
9. Wender, Maria Celeste Osório; Pompei, Luciano de Melo; Fernandes, César Eduardo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2014., disponível em <https://www.febrasgo.org.br/images/>

arquivos/manuais/Manuais_Novos/consenso_brasileiro_de_terapia_hormonal_da_menopausa_SOBRAC.pdf (acessado em julho de 2020)

10. The E3N Study Group; Clavel-Chapelon F. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2015;44:801–09.

11. Mohammed, H., Russell, I., Stark, R. et al. Progesterone receptor modulates ER: action in breast cancer. *Nature* 523, 313–317 (2015).

12. Stampfer, Meir J., et al. "Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease." *New England Journal of Medicine*, vol. 325, no. 11, 1991, pp. 756–762., doi:10.1056/nejm199109123251102.

13. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1044-1049. doi:10.1161/STROKEAHA.108.542993