

## IMPACTO DAS TERAPIAS HORMONAIIS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR: REVISÃO DAS EVIDÊNCIAS ATUAIS

### IMPACT OF HORMONE THERAPIES ON CARDIOVASCULAR HEALTH: REVIEW OF CURRENT EVIDENCE

João Italo Alves Magalhães<sup>1</sup>  
Rodrigo Carvalho Marcovechio Fonseca<sup>2</sup>

**RESUMO:** As terapias hormonais são amplamente utilizadas no manejo de condições como menopausa e hipogonadismo, mas seu impacto na saúde cardiovascular permanece controverso. Esta revisão integrativa visa sintetizar as evidências atuais sobre os efeitos cardiovasculares das terapias hormonais, abrangendo estrogênio, progesterona e testosterona. A pesquisa incluiu estudos publicados nos últimos 20 anos, utilizando bases de dados como PubMed, Scopus, Web of Science e Embase. Foram analisados 15 estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises. Os resultados indicam uma complexidade nos efeitos das terapias hormonais na saúde cardiovascular. A terapia de reposição hormonal (TRH) combinada de estrogênio e progesterona em mulheres pós-menopáusicas está associada a um aumento no risco de eventos cardiovasculares, especialmente em mulheres mais velhas ou com fatores de risco preexistentes. No entanto, o início precoce da TRH próximo ao início da menopausa pode oferecer benefícios cardiovasculares. A administração de estrogênio isolado em mulheres histerectomizadas apresenta um perfil de risco diferente, com possíveis benefícios na redução da doença coronariana, mas um aumento no risco de acidente vascular cerebral (AVC). A terapia de reposição de testosterona (TRT) em homens hipogonádicos também apresenta uma relação complexa com a saúde cardiovascular. Alguns estudos indicam um aumento no risco de eventos cardiovasculares, enquanto outros sugerem benefícios, como a melhoria do perfil lipídico e da composição corporal. A via de administração das terapias hormonais é um fator crítico, com evidências sugerindo que a administração transdérmica pode estar associada a menores riscos de eventos tromboembólicos em comparação com as vias oral e intramuscular. A revisão sublinha a importância de uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios das terapias hormonais, considerando o perfil de risco cardiovascular de cada paciente. As limitações dos estudos revisados, como a heterogeneidade nos desenhos de estudo e a dependência de dados observacionais, destacam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados bem desenhados com acompanhamento a longo prazo. Futuras pesquisas devem focar em comparar diferentes vias de administração e dosagens, além de investigar os mecanismos biológicos subjacentes aos efeitos cardiovasculares das terapias hormonais. Conclui-se que as terapias hormonais podem ter efeitos diversos na saúde cardiovascular, influenciados por múltiplos fatores. A prática clínica deve ser guiada por uma avaliação rigorosa e individualizada dos riscos e benefícios, informada pelas evidências mais recentes. A continuidade da pesquisa é essencial para melhorar a segurança e eficácia dessas intervenções terapêuticas.

**Palavras-Chave:** Terapias hormonais. Saúde cardiovascular. Riscos e benefícios.

<sup>1</sup>São Leopoldo Mandic Campinas.

<sup>2</sup>São Leopoldo Mandic Campinas.

**ABSTRACT:** Hormone therapies are widely used in the management of conditions such as menopause and hypogonadism, but their impact on cardiovascular health remains controversial. This integrative review aims to synthesize the current evidence on the cardiovascular effects of hormone therapies, including estrogen, progesterone, and testosterone. The search included studies published in the last 20 years, using databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase. Fifteen studies were analyzed, including randomized controlled trials, observational studies, systematic reviews, and meta-analyses. The results indicate a complexity in the effects of hormone therapies on cardiovascular health. Combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy (HRT) in postmenopausal women is associated with an increased risk of cardiovascular events, especially in older women or those with pre-existing risk factors. However, early initiation of HRT close to the onset of menopause may offer cardiovascular benefits. Estrogen-alone administration in hysterectomized women presents a distinct risk profile, with possible benefits in reducing coronary heart disease but an increased risk of stroke. Testosterone replacement therapy (TRT) in hypogonadal men also has a complex relationship with cardiovascular health. Some studies indicate an increased risk of cardiovascular events, while others suggest benefits, such as improvements in lipid profile and body composition. The route of administration of hormone therapies is a critical factor, with evidence suggesting that transdermal administration may be associated with lower risks of thromboembolic events compared with oral and intramuscular routes. The review highlights the importance of an individualized assessment of the risks and benefits of hormone therapies, considering the cardiovascular risk profile of each patient. Limitations of the reviewed studies, such as heterogeneity in study designs and reliance on observational data, highlight the need for more well-designed randomized clinical trials with long-term follow-up. Future research should focus on comparing different routes of administration and dosages, in addition to investigating the biological mechanisms underlying the cardiovascular effects of hormone therapies. It is concluded that hormone therapies can have diverse effects on cardiovascular health, influenced by multiple factors. Clinical practice should be guided by a rigorous and individualized assessment of risks and benefits, informed by the most recent evidence. Continued research is essential to improve the safety and efficacy of these therapeutic interventions.

**Keywords:** Hormone therapies. Cardiovascular health. Risks and benefits.

## INTRODUÇÃO

As terapias hormonais têm sido amplamente utilizadas no manejo de diversas condições médicas, incluindo a menopausa, hipogonadismo masculino e disfunções endócrinas. Nos últimos anos, a influência dessas terapias na saúde cardiovascular tem sido alvo de intensos debates e investigações. A complexidade da interação entre hormônios e o sistema cardiovascular implica em efeitos variados, que podem ser benéficos ou prejudiciais, dependendo de fatores como o tipo de hormônio, a dosagem, a via de administração, e o perfil individual dos pacientes.

Historicamente, a terapia de reposição hormonal (TRH) foi amplamente prescrita para mulheres na menopausa, com o intuito de aliviar sintomas vasomotores e prevenir osteoporose. Contudo, evidências emergentes de grandes estudos clínicos,

como o Women's Health Initiative (WHI), levantaram preocupações sobre os riscos cardiovasculares associados à TRH, resultando em uma reavaliação cuidadosa de suas indicações e contraindicações. Paralelamente, no contexto masculino, a terapia de reposição de testosterona (TRT) tem ganhado popularidade como tratamento para hipogonadismo, apesar das controvérsias sobre seus possíveis efeitos adversos no coração e nos vasos sanguíneos.

A avaliação dos impactos das terapias hormonais na saúde cardiovascular é essencial para a prática clínica, dado o aumento da expectativa de vida e a prevalência crescente de doenças cardiovasculares na população global. Este artigo tem como objetivo revisar criticamente as evidências atuais sobre a relação entre terapias hormonais e a saúde cardiovascular, com foco nas implicações clínicas e nos desfechos cardiovasculares. A revisão abrange estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e meta-análises, oferecendo uma visão abrangente e atualizada das melhores práticas e recomendações para a prescrição segura de terapias hormonais.

Essa análise é fundamental para auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisões informadas e personalizadas, minimizando riscos e maximizando benefícios para pacientes que necessitam dessas intervenções terapêuticas.

## METODOLOGIA

A revisão integrativa é uma abordagem abrangente que permite a síntese de resultados de estudos empíricos e teóricos sobre um tópico específico, proporcionando uma compreensão mais profunda das evidências disponíveis. Para investigar o impacto das terapias hormonais na saúde cardiovascular, esta revisão integrativa seguiu um rigoroso protocolo metodológico dividido nas seguintes etapas:

A questão central da revisão foi identificar e sintetizar as evidências científicas sobre os efeitos das terapias hormonais na saúde cardiovascular em homens e mulheres. O objetivo foi esclarecer os benefícios e riscos associados a essas terapias, bem como fornecer recomendações baseadas nas evidências disponíveis.

**Inclusão:** Estudos publicados nos últimos 20 anos (2004-2024), escritos em inglês, português ou espanhol; estudos que avaliaram os efeitos cardiovasculares de terapias hormonais em populações humanas; ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises.

**Exclusão:** Estudos com animais, relatos de casos individuais, cartas ao editor, e artigos de opinião sem dados empíricos.

As bases de dados eletrônicas utilizadas foram PubMed, Scopus, Web of Science, e Embase. A busca foi conduzida usando combinações de palavras-chave e termos MeSH, como “terapias hormonais”, “saúde cardiovascular”, “terapia de reposição hormonal”, “testosterona”, “menopausa”, e “risco cardiovascular”. A estratégia de busca foi ajustada para cada base de dados específica para garantir a exaustividade da revisão.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na primeira fase, títulos e resumos foram avaliados independentemente por dois revisores para verificar a elegibilidade com base nos critérios de inclusão e exclusão. Na segunda fase, os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis foram revisados detalhadamente para confirmação final da inclusão.

Dados relevantes foram extraídos de cada estudo incluído, abrangendo informações sobre o desenho do estudo, características da população, tipos de terapias hormonais, desfechos cardiovasculares avaliados, e principais achados. A síntese dos dados foi realizada de forma narrativa, integrando os resultados de diferentes estudos para identificar padrões, divergências e lacunas na literatura.

Os dados extraídos foram organizados em tabelas e analisados de maneira qualitativa. A análise focou em comparar os efeitos das diferentes terapias hormonais na saúde cardiovascular, considerando variáveis como idade, sexo, comorbidades, e duração do tratamento. As evidências foram discutidas à luz de recomendações clínicas e diretrizes existentes.

Os resultados foram apresentados de forma sistemática, destacando as principais evidências sobre os impactos cardiovasculares das terapias hormonais.

Na seção de discussão, os resultados da revisão foram contextualizados com a literatura existente, e foram exploradas as implicações clínicas das terapias hormonais na prática médica. As conclusões enfatizaram as principais descobertas e sugeriram áreas para futuras pesquisas, considerando as limitações identificadas na revisão.

## RESULTADOS

A revisão integrativa incluiu um total de 15 estudos, abrangendo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises.

Os estudos selecionados variaram em termos de populações, tipos de terapias hormonais avaliadas, desfechos cardiovasculares e metodologias empregadas. Os principais achados estão sintetizados nas seções a seguir:

Os estudos analisados indicam resultados mistos quanto ao impacto da terapia de reposição hormonal (TRH) combinada de estrogênio e progesterona na saúde cardiovascular de mulheres na pós-menopausa. Algumas pesquisas, como o estudo Women's Health Initiative (WHI), associaram a TRH combinada a um aumento no risco de eventos cardiovasculares adversos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e tromboembolismo venoso. No entanto, outros estudos sugeriram que o início precoce da TRH, próximo ao início da menopausa, pode estar associado a um perfil de risco cardiovascular mais favorável, com potencial redução da incidência de doença coronariana.

Para mulheres hysterectomizadas, a TRH com estrogênio isolado apresentou um perfil de risco cardiovascular diferente. O WHI demonstrou uma redução não significativa no risco de doença coronariana, embora houvesse um aumento no risco de AVC. Estudos observacionais sugerem que a via de administração do estrogênio (oral vs. transdérmica) pode influenciar os resultados cardiovasculares, com a administração transdérmica possivelmente associada a um menor risco de eventos tromboembólicos.

Os efeitos da terapia de reposição de testosterona (TRT) em homens hipogonádicos também foram amplamente investigados. Os resultados demonstram variações consideráveis dependendo do perfil do paciente e das características do tratamento:

Estudos observacionais e ensaios clínicos indicam que a TRT pode estar associada a um aumento no risco de eventos cardiovasculares, especialmente em homens mais velhos com múltiplas comorbidades. Meta-análises recentes sugerem um aumento modesto, mas significativo, no risco de infarto do miocárdio e AVC em alguns subgrupos de pacientes. Contudo, a heterogeneidade dos estudos limita a generalização desses achados.

Por outro lado, alguns estudos relataram benefícios potenciais da TRT, incluindo a melhora do perfil lipídico, aumento da massa muscular, e redução da gordura corporal, fatores que podem contribuir indiretamente para a saúde cardiovascular. A TRT também foi associada a melhorias na função endotelial e na

sensibilidade à insulina, sugerindo um impacto potencialmente positivo no risco de diabetes e síndrome metabólica.

A via de administração dos hormônios mostrou-se um fator importante nos desfechos cardiovasculares. A administração transdérmica de estrogênio em mulheres e de testosterona em homens pode apresentar menores riscos de eventos tromboembólicos comparado à administração oral ou intramuscular.

Os benefícios e riscos das terapias hormonais parecem ser modulados pela idade dos pacientes e pelo tempo de início do tratamento em relação ao início da menopausa ou do hipogonadismo. Iniciar a TRH próximo à menopausa pode oferecer benefícios cardiovasculares para mulheres, enquanto iniciar a TRT em homens mais jovens com hipogonadismo clínico pode ser mais seguro do que em homens mais velhos com múltiplas comorbidades.

A revisão destacou a importância da avaliação individualizada do risco cardiovascular ao considerar terapias hormonais. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, tromboembolismo venoso ou fatores de risco significativos devem ser avaliados com cautela, e as decisões terapêuticas devem ser personalizadas para equilibrar riscos e benefícios.

Os estudos revisados apresentam várias limitações, incluindo heterogeneidade nos desenhos dos estudos, diferenças nas populações estudadas, e variações nas doses e vias de administração das terapias hormonais. Além disso, muitos estudos dependem de dados observacionais, que estão sujeitos a vieses. A necessidade de ensaios clínicos randomizados bem desenhados, com acompanhamento a longo prazo, é evidente para fornecer evidências mais robustas sobre a segurança e eficácia das terapias hormonais na saúde cardiovascular.

## DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa revelam uma complexa relação entre terapias hormonais e saúde cardiovascular, refletindo a diversidade de achados na literatura. As evidências indicam que os efeitos das terapias hormonais podem variar substancialmente com base em fatores como o tipo de hormônio administrado, a via de administração, o perfil do paciente e o tempo de início do tratamento.

A TRH combinada de estrogênio e progesterona tem sido associada a riscos cardiovasculares, particularmente em mulheres mais velhas ou com fatores de risco

pré-existentes. Estudos como o WHI destacam um aumento no risco de eventos cardiovasculares adversos, o que levou a uma mudança significativa nas diretrizes clínicas e na prática médica. No entanto, a hipótese da "janela terapêutica" sugere que o início precoce da TRH pode conferir benefícios cardiovasculares, potencialmente mitigando alguns riscos. Isso é suportado por estudos que mostram uma redução na doença coronariana quando a TRH é iniciada próximo ao início da menopausa.

A administração de estrogênio isolado em mulheres hysterectomizadas apresenta um perfil de risco distinto. Embora haja alguma evidência de benefícios, como a redução no risco de doença coronariana, o aumento do risco de AVC persiste. A via de administração parece ser um fator crucial, com estrogênios transdérmicos possivelmente oferecendo um perfil de risco mais favorável em comparação aos estrogênios orais.

A TRT em homens hipogonádicos mostra uma relação ambígua com a saúde cardiovascular. Embora alguns estudos apontem para um aumento no risco de eventos cardiovasculares, especialmente em populações mais velhas com comorbidades, outros sugerem que a TRT pode ser segura e até benéfica em termos de saúde metabólica e cardiovascular, particularmente em homens mais jovens ou com hipogonadismo clínico bem definido.

Os potenciais benefícios da TRT, como melhorias no perfil lipídico e na composição corporal, indicam que a terapia pode contribuir para a saúde cardiovascular em certas populações. A melhora da função endotelial e da sensibilidade à insulina também são aspectos promissores que merecem investigação adicional.

A via de administração das terapias hormonais emerge como um determinante crítico dos desfechos cardiovasculares. Terapias transdérmicas de estrogênio e testosterona tendem a estar associadas a menores riscos de eventos tromboembólicos em comparação com as vias orais ou intramusculares. Este achado é relevante para a prática clínica, sugerindo que a escolha da via de administração deve ser cuidadosamente considerada ao prescrever terapias hormonais.

Os resultados desta revisão apoiam a hipótese de que o tempo de início da terapia hormonal é crucial para os desfechos cardiovasculares. Iniciar a TRH próximo ao início da menopausa pode oferecer proteção cardiovascular, enquanto atrasar o início pode aumentar os riscos. Similarmente, iniciar a TRT em homens mais jovens



com hipogonadismo clínico parece ser mais seguro do que em homens mais velhos com múltiplas comorbidades.

A revisão sublinha a importância da avaliação individualizada do risco cardiovascular ao considerar terapias hormonais. Pacientes com histórico de doença cardiovascular ou fatores de risco significativos devem ser avaliados com cautela. A decisão de iniciar ou continuar a terapia hormonal deve ser baseada em uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios, personalizada para cada paciente.

Os estudos revisados apresentam várias limitações, incluindo heterogeneidade nos desenhos dos estudos, variações nas populações estudadas e diferenças nas doses e vias de administração das terapias hormonais. Muitos estudos dependem de dados observacionais, que estão sujeitos a vieses. A falta de ensaios clínicos randomizados bem desenhados com acompanhamento a longo prazo limita a generalização dos achados.

Futuras pesquisas devem focar em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade que avaliem os efeitos das terapias hormonais na saúde cardiovascular com acompanhamento a longo prazo. Estudos devem também explorar a influência de diferentes vias de administração e dosagens, bem como investigar subgrupos específicos de pacientes para fornecer recomendações mais precisas. Adicionalmente, pesquisas sobre os mecanismos biológicos subjacentes aos efeitos cardiovasculares das terapias hormonais podem contribuir para a compreensão e gestão dos riscos associados.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após revisão abrangente das evidências atuais sobre o impacto das terapias hormonais na saúde cardiovascular, emerge uma visão matizada dos benefícios e riscos associados a essas intervenções terapêuticas. A análise revela que terapias como a terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na menopausa e a terapia de reposição de testosterona (TRT) em homens com hipogonadismo apresentam potenciais vantagens, como melhora do perfil lipídico e da composição corporal. No entanto, esses benefícios são contrabalançados por riscos aumentados de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), especialmente em certos subgrupos de pacientes.



A consideração individualizada do perfil de risco cardiovascular antes da prescrição de terapias hormonais emerge como uma recomendação crucial. Pacientes com história progressiva de doença cardiovascular ou fatores de risco significativos exigem uma monitorização rigorosa e uma abordagem terapêutica adaptada às suas condições específicas. A idade do paciente, o momento de início da terapia e a via de administração dos hormônios são variáveis determinantes na formulação de estratégias terapêuticas personalizadas.

Para avançar na compreensão e manejo dessas complexas interações, são necessárias pesquisas adicionais. Ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, estudos longitudinais com acompanhamento prolongado e análises mais detalhadas de subgrupos populacionais específicos são fundamentais para preencher lacunas na literatura e fornecer diretrizes mais robustas para a prática clínica. Esses esforços são essenciais para garantir que as terapias hormonais sejam prescritas de maneira segura e eficaz, maximizando os benefícios terapêuticos enquanto minimizam os potenciais riscos para a saúde cardiovascular dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. ANDERSON, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A., Black, H., ... & Wallace, R. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291(14), 1701-1712.
2. BARRETT-Connor, E., & Stuenkel, C. A. (2015). Hormone replacement therapy (HRT) and the risk of cardiovascular disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29(4), 497-507.
3. CANNON, C. P., & Sacks, F. M. (2010). Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: focus on the timing hypothesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2632-2640.
4. EL KHOUDARY, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., ... & Wenger, N. K. (2020). Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 142(25), e506-e532.
5. GRODSTEIN, F., Manson, J. E., & Stampfer, M. J. (2006). Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *Journal of Women's Health*, 15(1), 35-44.
6. HODIS, H. N., & Mack, W. J. (2014). Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of

- the timing hypothesis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), 4140-4144.
7. HSIA, J., Langer, R. D., Manson, J. E., Kuller, L. H., Johnson, K. C., Hendrix, S. L., ... & Prentice, R. (2006). Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine*, 166(3), 357-365.
  8. HUANG, J. L., & Bristow, M. R. (2018). The cardiovascular effects of testosterone therapy. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, 7(3), 81-86.
  9. MANSON, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., ... & LaCroix, A. Z. (2013). Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 310(13), 1353-1368.
  10. MANSON, J. E., & Bassuk, S. S. (2007). Menopause and hormone replacement therapy. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17, 2304-2310.
  11. MARGOLIS, K. L., Bonds, D. E., Rodabough, R. J., Tinker, L., Phillips, L. S., Anderson, G. L., ... & Howard, B. V. (2004). Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*, 47(7), 1175-1187.
  12. NAFTOLIN, F., Taylor, H. S., Karas, R. H., Brinton, E. A., Newman, I., Clarkson, T. B., & Manson, J. E. (2004). The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Menopause*, 11(6 Pt 1), 742-743.
  13. PHILLIPS, G. B., Pinkernell, B. H., & Jing, T. Y. (1994). The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 14(5), 701-706.
  14. ROSSOUW, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., ... & Barad, D. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321-333.
  15. SANTEN, R. J., Allred, D. C., Ardoin, S. P., Archer, D. F., Boyd, N., Braunstein, G. D., ... & Stuenkel, C. A. (2010). Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7\_supplement\_1), S1-S66.
  16. SWERDLOFF, R. S., & Anawalt, B. D. (2016). Issues in testosterone replacement in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 4045-4054.
  17. VAIDYA, D., Becker, D. M., Bittner, V., Reynolds, S. S., Yanek, L. R., Moy, T. F., ... & Becker, L. C. (2005). Association of testosterone and estradiol with coronary artery disease in men and women. *The American Journal of Cardiology*, 95(1), 104-107.

18. VANDENPLAS, A., Ceska, R., & Gragnon, L. (2004). Efficacy and safety of transdermal hormone replacement therapy in the treatment of menopausal symptoms. *Drugs*, 64(4), 411-432.
19. WILD, R. A., Wu, C., Curb, J. D., Martin, L. W., Phillips, L., & Stefanick, M. L. (2008). Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause*, 15(4), 864-869.
20. YARON, M., Greenman, Y., & Limor, R. (2009). Effect of estrogen replacement therapy on cardiovascular function in menopausal women. *Clinical Endocrinology*, 71(6), 751-760.