

BENEFÍCIOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

BENEFITS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN POSTMENOPAUSE: AN LITERATURE REVIEW

BENEFICIOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN LA POSMENOPAUSIA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Laura Cristina Marinho Beraldo¹

Kariny Dias da Silva²

Maria Luiza Scandiuzzi Lopes³

Natália Alves de Paula Nunes⁴

Lohayne Marins Teixeira Rossi Coutinho⁵

RESUMO: A menopausa, definida pela amenorreia por pelo menos 12 meses, é causada pela falência ovariana natural, que ocorre geralmente entre os 45 e 55 anos na maioria das mulheres. Devido à queda dos folículos ovarianos e as alterações hormonais decorrentes desse processo, esse período é caracterizado pela presença de diversos sintomas, incluindo fogachos, distúrbios do sono, alteração da função sexual, perda óssea e alterações de humor como ansiedade e depressão. Esse trabalho teve como objetivo analisar os riscos e benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH), um dos principais métodos utilizados para alívio da sintomatologia na pós-menopausa. Foi realizada uma revisão da literatura através das bases de dados PubMed e Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com os descritores “Benefits”, “Hormone Therapy” e “Postmenopause” e o operador booleano “AND”. Após a aplicação de critérios de inclusão e de exclusão, um total de 20 artigos científicos foram analisados. Dentre estes, diversos estudos constataram benefícios decorrentes do uso da TRH, especialmente no sistema cardiovascular, por meio da melhora da função vascular, redução do risco de eventos cardiovasculares e diminuição da mortalidade no geral. Também foi observado redução do risco de câncer colorretal, alívio dos sintomas vasomotores e geniturinários, melhora do perfil lipídico e da densidade óssea, além de possíveis efeitos positivos na cognição. Apesar de eficaz no alívio dos sintomas da menopausa, a TRH combinada com progesterona foi associada ao aumento do risco de tromboembolismo venoso, doenças da vesícula e câncer de mama, sendo contraindicada para mulheres com histórico dessas condições. Assim, são necessários mais estudos para elucidar a efetividade desse método, a fim de garantir um uso seguro e que realmente melhore a qualidade de vida das mulheres.

73

Palavras-chave: Benefícios. Terapia de Reposição Hormonal. Pós-menopausa.

¹Discente da Universidade de Vassouras.

²Discente da Universidade de Vassouras.

³Discente da Universidade de Vassouras.

⁴Discente da Universidade de Vassouras.

⁵Docente da Universidade de Vassouras, Professor orientador.

ABSTRACT: Menopause, defined by amenorrhea for at least 12 months, is caused by natural ovarian failure, which generally occurs between the ages of 45 and 55 in most women. Due to the decline in ovarian follicles and the hormonal changes resulting from this process, this period is characterized by the presence of various symptoms, including hot flashes, sleep disturbances, changes in sexual function, bone loss, and mood alterations such as anxiety and depression. This study aimed to analyze the risks and benefits of Hormone Replacement Therapy (HRT), one of the main methods used to relieve postmenopausal symptoms. A literature review was conducted using the PubMed and Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL) databases, with the descriptors “Benefits,” “Hormone Therapy,” and “Postmenopause” and the Boolean operator “AND.” After applying inclusion and exclusion criteria, a total of 20 scientific articles were analyzed. Among these, several studies found benefits from the use of HRT, especially in the cardiovascular system, including improved vascular function, reduced risk of cardiovascular events, and lower overall mortality. A reduced risk of colorectal cancer, relief of vasomotor and genitourinary symptoms, improved lipid profile and bone density, as well as possible positive effects on cognition, were also observed. Although effective in relieving menopausal symptoms, HRT combined with progesterone has been associated with an increased risk of venous thromboembolism, gallbladder disease, and breast cancer, and is therefore contraindicated for women with a history of these conditions. Thus, further studies are necessary to clarify the effectiveness of this method in order to ensure its safe use and genuinely improve the quality of life of women.

Keywords: Benefits. Hormone Replacement Therapy. Postmenopause.

RESUMEN: La menopausia, definida por la amenorrea durante al menos 12 meses, es causada por la insuficiencia ovárica natural, que generalmente ocurre entre los 45 y 55 años en la mayoría de las mujeres. Debido a la disminución de los folículos ováricos y a los cambios hormonales resultantes de este proceso, este período se caracteriza por la presencia de diversos síntomas, incluyendo sofocos, trastornos del sueño, alteraciones en la función sexual, pérdida ósea y cambios en el estado de ánimo, como ansiedad y depresión. Este trabajo tuvo como objetivo analizar los riesgos y beneficios de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), uno de los principales métodos utilizados para aliviar la sintomatología en la posmenopausia. Se realizó una revisión de la literatura a través de las bases de datos PubMed y el Portal Regional de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando los descriptores “Benefits”, “Hormone Therapy” y “Postmenopause” y el operador booleano “AND”. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron un total de 20 artículos científicos. Entre ellos, varios estudios señalaron beneficios derivados del uso de la TRH, especialmente en el sistema cardiovascular, a través de la mejora de la función vascular, la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y la disminución de la mortalidad general. También se observó una reducción del riesgo de cáncer colorrectal, alivio de los síntomas vasomotores y genitourinarios, mejora del perfil lipídico y de la densidad ósea, además de posibles efectos positivos en la cognición. A pesar de ser eficaz en el alivio de los síntomas de la menopausia, la TRH combinada con progesterona se ha asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, enfermedades de la vesícula biliar y cáncer de mama, por lo que está contraindicada en mujeres con antecedentes de estas condiciones. Por lo tanto, se necesitan más estudios para esclarecer la efectividad de este método, con el fin de garantizar un uso seguro y que realmente mejore la calidad de vida de las mujeres.

Palabras clave: Beneficios. Terapia de Reemplazo de Hormonas. Posmenopausia.

INTRODUÇÃO

A menopausa é definida pela ausência de menstruação por, pelo menos, 12 meses, causada pela cessação da função reprodutiva ovariana. Isso acontece pois as mulheres nascem com um número determinado de folículos ovarianos, que não é renovado ao longo da vida, tendo assim seu período reprodutivo interrompido em torno dos 45 aos 55 anos de idade. Além disso, esse declínio dos oócitos leva a alterações hormonais e no mecanismo de feedback entre ovário, hipófise e hipotálamo, causando queda dos hormônios reprodutivos e aumento das gonadotrofinas (TALAULIKAR V, 2022).

Essa transição menopausal tem duração de, aproximadamente, 4 anos. Os sintomas costumam surgir de forma leve e aumentam conforme a amenorreia e o hipoeestrogenismo predominam, sendo mais exuberantes nos dois primeiros anos após o último período menstrual (SANTORO N et al., 2021). Dentre eles, os mais comuns são os sintomas vasomotores, conhecidos como fogachos, distúrbios do sono, diminuição do desejo sexual, aumento da perda óssea, sintomas geniturinários causados pela atrofia vaginal e alterações no humor, como ansiedade e depressão. Esses sintomas ocorrem, sobretudo, devido a deficiência de estrogênio presente nessa fase e afetam significativamente a vida da mulher. (DAVIS SR et al., 2021).

Nesse sentido, A Terapia de Reposição Hormonal (TRH), instaurada em 1942 pela US Food and Drug Administration (FDA) por meio da aprovação do uso de estrogênios conjugados equinos, surgiu como uma alternativa para o alívio dos sintomas de deficiência estrogênica. Ao longo de todos esses anos, diversas mudanças ocorreram, como a associação de progesterona ao estrogênio visando a prevenção de câncer endometrial em mulheres com útero pós-menopausa, além do desenvolvimento de diferentes vias de administração, com o objetivo de tratar não apenas os sintomas de curto prazo da menopausa, mas também suas consequências a longo prazo (GENAZZANI AR et al., 2021).

Entretanto, muito se fala também sobre os riscos que a TRH pode trazer às pacientes. Apesar do estrogênio ser o tratamento mais efetivo para a diminuição dos sintomas, sobretudo os vasomotores, seu uso pela via oral está relacionado a um maior risco de eventos trombóticos, além de alguns estudos sugerirem sua associação a acidentes vasculares encefálicos, maior risco

cardiovascular e ao câncer de mama, principalmente em grupos de risco (MEHTA J et al, 2021; MORRIS G e TALAULIKAR V, 2022).

Portanto, visto os impactos que os sintomas da menopausa causam no dia a dia das mulheres, afetando seu bem-estar físico, sexual e mental, e a possibilidade de utilizar a TRH para melhorar a sua qualidade de vida, é válida a investigação das vantagens e das desvantagens dessa abordagem para a saúde feminina. Logo, o objetivo desta revisão de literatura foi analisar os riscos e os benefícios da TRH na pós-menopausa.

METODOLOGIA

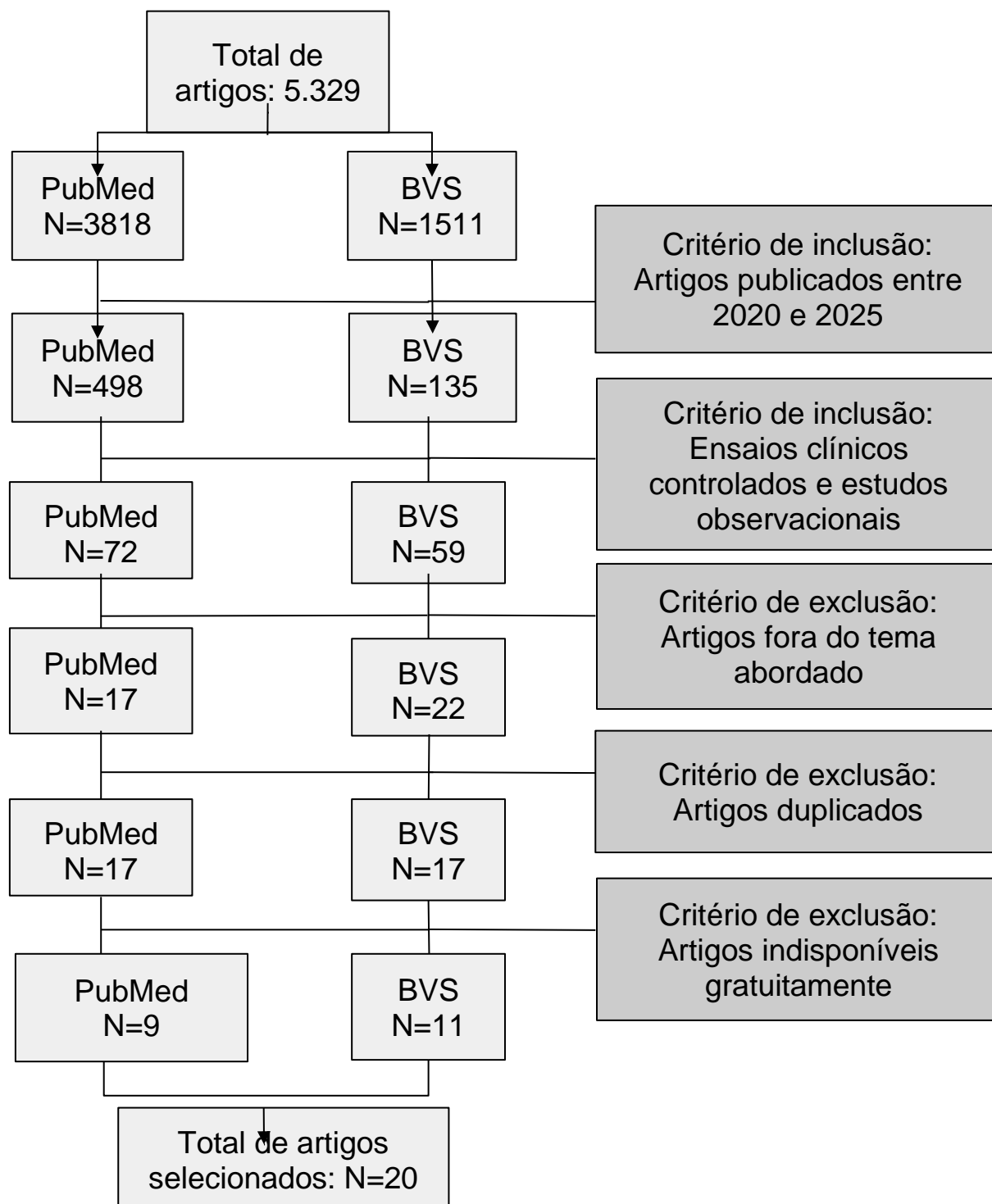
Trata-se de um estudo qualitativo e retrospectivo realizado a partir de uma revisão da literatura, realizada em março de 2025. Para a realização do estudo foram utilizadas as bases de dados PubMed e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com os descritores “Benefits”, “Hormone Therapy” e “Postmenopause” e o operador booleano “AND”. Os artigos encontrados foram submetidos aos critérios de inclusão quanto ao delineamento da pesquisa e ao período de publicação, sendo selecionados apenas ensaios clínicos controlados e estudos observacionais publicados nos anos de 2020 a 2025. Além disso, foram excluídos os estudos que não estavam dentro do tema, os que se repetiam nas duas plataformas e os indisponíveis gratuitamente.

76

RESULTADOS

A busca evidenciou um total de 5329 trabalhos. Foram encontrados 3818 artigos na base de dados PubMed e 1511 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, além da retirada de 14 estudos não disponíveis gratuitamente e de 5 que se repetiam entre as duas plataformas, foram selecionados 9 artigos do PubMed e 11 artigos do BVS, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Autor (2025)

Dos 20 artigos selecionados, 10 são ensaios clínicos randomizados controlados e 10 são estudos observacionais. Dentre eles, 7 estudos mencionaram benefícios cardiovasculares, como melhora da função endotelial e redução do risco de doença aterosclerótica e de acidente vascular encefálico (AVE). Além disso, 3 artigos mencionaram a redução do risco de câncer colorretal mediante o uso de TRH e outros 3 relataram melhoras nos sintomas decorrentes da atrofia vaginal, como a disfunção sexual. Em contrapartida, 7 estudos mencionaram efeitos adversos decorrentes de seu uso, sobretudo o aumento do risco de eventos tromboembólicos e de câncer de mama (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Resultados positivos	Resultados negativos
Gu Y, et al.	2024	Estudo observacional	A TRH melhorou a dilatação arterial nas mulheres na pós-menopausa, sobretudo nas com menos de 10 anos de início da menopausa	Observou-se aumento do risco de acidente vascular encefálico e de trombose venosa
Tian Y, et al.	2024	Estudo observacional	O uso de TRH teve maior impacto na redução do risco de câncer colorretal em mulheres com alto risco genético	Não foram observados
Gleason CE, et al.	2024	Ensaio clínico controlado	A TRH não impactou de forma deletéria a cognição	Seu uso não preveniu o declínio cognitivo nas mulheres testadas
Lorite MI, et al.	2023	Estudo observacional	Nas mulheres hysterectomizadas, houve redução dos sintomas, do colesterol total e dos níveis de LDL e VLDL, além do aumento de HDL ao longo do tempo. Observou-se também aumento da densidade óssea	Não foram observados
Prior JC, et al.	2023	Ensaio clínico controlado	Houve diminuição dos suores noturnos e melhora da qualidade do sono com o uso da progesterona	Nenhum evento adverso significativo ocorreu

Rahn DD, et al.	2023	Ensaio clínico controlado	O uso de estrogênio intravaginal foi eficaz contra os sintomas de atrofia vulvovaginal	Não foram observados
Bove R, et al.	2022	Ensaio clínico controlado	A terapia com Duavee® em mulheres com Esclerose Múltipla (EM) demonstrou benefícios nos sintomas vasomotores, na densidade óssea, nos sintomas vaginais, na qualidade de vida e do sono, no perfil lipídico e na densidade mamária	Não é indicado para mulheres com histórico de tromboembolismo venoso, câncer de mama ou neoplasias estrogênio-dependentes, ou sangramento uterino anormal não diagnosticado
Garcia de AS, et al.	2022	Ensaio clínico controlado	Os cremes vaginais a base de estrogênio foram eficazes contra os sintomas da atrofia vaginal	Não ocorreram efeitos adversos significativos
Gartlehner G, et al.	2022	Estudo observacional	O uso da TRH apresentou efeitos benéficos na prevenção de fraturas e diabetes, além da diminuição do risco de câncer colorretal e câncer endometrial com o uso da terapia combinada (E+P)	Maior risco de tromboembolismo venoso, câncer de mama invasivo, AVE e litíase biliar
Kim J, et al.	2022	Estudo observacional	Não foi investigado no estudo	O risco de tromboembolismo venoso foi maior em mulheres que estão em uso de TRH oral combinada, especialmente aquelas que possuíam risco genético
Yin MT, et al.	2022	Estudo observacional	Alívio de sintomas vasomotores e prevenção de doenças cardiovasculares e neurocognitivas	Não foram observados benefícios significativos na prevenção de fraturas em mulheres vivendo com HIV mediante o uso de TRH
Yoshida Y, et al.	2022	Estudo observacional	Redução do risco de AVE, doença coronariana e doença aterosclerótica em mulheres com pré-diabetes e diabetes	Não foram observados

Genazzani AR, et al.	2021	Estudo observacional	Redução do risco cardiovascular, o aumento da densidade mineral óssea, melhora dos sintomas de atrofia vaginal, a diminuição do risco de câncer colorretal e a redução da mortalidade geral	Risco maior de tromboembolismo venoso, AVE isquêmico e doenças da vesícula biliar, além do aumento da incidência de câncer de mama com o uso da terapia combinada
Prentice RL, et al.	2021	Ensaio clínico controlado	O uso de estrogênio isolado reduziu o risco de doenças cardiovasculares, câncer de mama invasivo, AVE, câncer colorretal, fraturas de quadril e mortalidade geral.	Aumento do risco de tromboembolismo pulmonar e de câncer de mama com o uso da terapia combinada com progesterona
Boyle CP, et al.	2020	Ensaio clínico controlado	Mulheres que utilizaram estrogênio apresentaram maiores volumes de massa cinzenta e branca no cérebro, em áreas ligadas à cognição	O estrogênio pode intensificar o impacto negativo da obesidade no volume cerebral
Wang SM, et al.	2020	Estudo observacional	Não foi investigado no estudo	Aumento da incidência de câncer de mama in situ e invasivo mediante o uso de terapia hormonal combinada com progesterona
Hunter MM, et al.	2020	Estudo observacional	As participantes relataram a sensação de eficácia do uso de estrogênio contra o envelhecimento	Não foram abordados
Cemal O, et al.	2020	Ensaio clínico controlado	O uso de estradiol melhorou a função endotelial em repouso e durante o exercício físico, enquanto o resveratrol melhorou apenas durante o repouso	Não foram abordados
Belardo MA, Marchevsky P.	2020	Ensaio clínico controlado	A testosterona, em doses fisiológicas, demonstrou benefícios na função sexual das mulheres na pós-menopausa	A terapia sistêmica está associada ao aumento de acne e de pelos corporais nas pacientes
Amitay EL, et al.	2020	Ensaio clínico controlado	O uso de TRH se relacionou a redução significativa do risco de câncer colorretal	Não foram abordados

DISCUSSÃO

Em relação aos estudos que apontaram benefícios no uso de TRH, a maioria menciona benefícios no sistema cardiovascular. Gu Y et al. (2024) relata que a TRH melhorou a dilatação arterial das mulheres na pós-menopausa, apesar de não ter reduzido o risco de morte por eventos cardiovasculares no geral, tanto com a terapia monestrogênica quanto com a terapia combinada de estrogênio e progesterona. Esse estudo revelou, ainda, que as pacientes com menos de 10 anos de menopausa foram mais beneficiadas na redução desses eventos. Genazzani AR et al. (2021), que por sua vez apontou redução do risco cardiovascular e da mortalidade geral entre as usuárias, também menciona o tempo de início da reposição hormonal como um fator a ser levado em consideração, apontando que mulheres saudáveis que iniciam a terapia precocemente provavelmente terão mais benefícios do que prejuízos.

Ainda fazendo menção aos eventos cardiovasculares, Yoshida Y et al. (2022) constatou uma redução estatisticamente significativa do risco de AVE, de doença cardíaca coronariana e de doença aterosclerótica com o uso precoce da TRH em mulheres pré-diabéticas e diabéticas, apesar de não indicá-la como forma de profilaxia. Gartlehner G et al. (2022) relata, igualmente, benefícios na prevenção de diabetes mellitus com o uso da terapia combinada com progesterona, ressaltando também que o momento da intervenção e a idade da paciente podem influenciar os riscos, uma vez que as pacientes mais velhas (70-79 anos) foram mais vulneráveis às complicações.

Acerca dos sintomas gerais da menopausa, as participantes que utilizaram progesterona oral micronizada 300mg perceberam uma redução significativa dos suores noturnos e de distúrbios do sono, além de menor interferência dos sintomas em suas atividades diárias (PRIOR JC et al, 2023). Os sintomas geniturinários, igualmente frequentes durante a menopausa devido à queda do estrogênio, também sofreram influência positiva da TRH. Em outra pesquisa, o uso de estrogênio intravaginal promoveu melhorias no epitélio local, trazendo redução dos sintomas de atrofia vulvovaginal e de incontinência urinária (RAHN DD et al, 2023). O artigo de Garcia de AS et al. (2022) corroborou a eficácia do uso de creme vaginal à base de estriol no alívio desses sintomas, sobretudo do prurido, da secura e da dispareunia, contudo,

constatou que o creme vaginal não hormonal gerou resultados muito semelhantes, sendo assim uma opção para as pacientes que preferem evitar hormônios. A testosterona também foi testada e comprovada eficaz, em doses fisiológicas, na melhora da função sexual feminina, preferencialmente pela via tópica, uma vez que o tratamento sistêmico está associado ao aumento de pelos corporais e de acne. Este tratamento, entretanto, está reservado apenas para as mulheres pós-menopáusicas diagnosticadas com desejo sexual hipoativo (BELARDO MA e MARCHEVSKY P, 2020).

Ademais, o uso de TRH foi associado à melhora do perfil lipídico das pacientes, com redução dos níveis de LDL e VLDL e aumento dos níveis de HDL ao longo do tempo, além do aumento da densidade mineral óssea e redução da ocorrência de fraturas entre as pacientes (LORITE MI et al., 2023; BOVE R et al., 2022; PRENTICE RL et al., 2021; GENAZZANI AR et al., 2021; GARTLEHNER G et al., 2022).

Sua relação com os sintomas cognitivos também foi analisada, sendo o histórico de uso de estrogênio associado a maiores volumes de massa cinzenta e branca no cérebro, em áreas associadas à cognição, sugerindo assim um efeito protetor contra o envelhecimento cerebral e doenças neurodegenerativas (BOYLE CP et al., 2020; YIN MT et al., 2022). Outro estudo, em contrapartida, não observou efeito preventivo em relação à cognição e, apesar da TRH também não tê-la impactado de forma negativa, afirma não poder ser recomendada para essa finalidade (GLEASON CE et al., 2024).

Apesar dos benefícios constatados, diversos estudos mencionam a ocorrência de efeitos adversos, sobretudo o tromboembolismo venoso (TEV), que é o mais frequente e um dos maiores obstáculos para o uso da TRH. Os resultados sugerem que o risco de TEV é aumentado em mulheres que fazem uso da terapia de reposição combinada (estrogênio + progesterona), sobretudo aquelas geneticamente suscetíveis e em uso prolongado (KIM J et al., 2022; PRENTICE RL et al., 2021). Devido a esses riscos, a TRH deve ser contraindicada às mulheres com histórico de evento tromboembólico (BOVE R et al., 2022) e analisada de acordo com as informações genéticas de cada paciente. Ademais, o aumento das taxas de AVE e de doenças da vesícula biliar mediante o uso da terapia oral combinada também foi mencionado (GU Y et al., 2024; GENAZZANI AR et al., 2021; GARTLEHNER G et al., 2022).

A incidência de câncer de mama entre as pacientes em uso da terapia também foi um fator analisado. Apesar de em Lolite MI et al. (2023) não ter sido encontrada maior incidência de câncer de mama nas pacientes em uso de TRH quando comparado à população geral, e Prentice RL et al. (2021) ter observado redução do risco de câncer de mama invasivo mediante o uso da terapia monoestrogênica, outro estudo relaciona o uso de hormônios ao risco aumentado de câncer de mama in situ e invasivo (WANG SM et al., 2020). Bove R et al. (2022), ainda, contraindica esse tratamento para mulheres com histórico de câncer de mama ou outras neoplasias estrogênio-dependentes.

Além disso, observou-se relação da TRH com a diminuição do risco de CCR em 5 estudos. Dentre eles, Gartlehner G et al. (2022) constatou a eficácia da terapia combinada de estrogênio com progesterona na redução do CCR e de câncer endometrial, enquanto Tian Y et al. (2024) ressaltou que esse efeito se dava, sobretudo, em mulheres com alto risco genético. Armitay EL et al. (2020), entretanto, reforça que os efeitos da TRH variam com a idade e com os subtipos moleculares envolvidos, uma vez que, em sua pesquisa, se mostrou mais eficaz em mulheres mais velhas com CCR dos tipos MSI (instabilidade de microssatélites), BRAF-mutado e CIMP-mutado. Este enfatiza, ainda, que apesar dessa diminuição, a TRH não deve ser utilizada exclusivamente com finalidade preventiva, devido aos riscos associados ao uso prolongado da terapia combinada (principalmente tromboembolismo venoso e câncer de mama).

CONCLUSÃO

A menopausa é um período que impacta significativamente a vida das mulheres, visto que a queda hormonal afeta não apenas o ciclo menstrual, mas a saúde feminina como um todo, trazendo alterações físicas, sexuais e mentais. A Terapia de Reposição Hormonal é, atualmente, um dos principais tratamentos utilizados em prol de atenuar os sintomas e as comorbidades decorrentes da deficiência estrogênica. Esse método se mostra eficaz em muitos aspectos, reduzindo sintomas vasomotores e geniturinários e prevenindo doenças cardiovasculares, ósseas e até mesmo neoplásicas, como o câncer colorretal. Entretanto, seu uso está relacionado a efeitos adversos relevantes, como o tromboembolismo venoso, e possivelmente também a neoplasias estrogênio-dependentes, como o câncer de mama, sobretudo em pacientes

predispostas a tais condições. Dessa forma, faz-se necessária a realização de mais estudos acerca da relação da Terapia de Reposição Hormonal com a menopausa, visando um tratamento mais efetivo, seguro e que melhore qualidade de vida das mulheres.

REFERÊNCIAS

1. AMITAY EL, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and colorectal cancer risk by molecular subtypes and pathways. *International Journal of Cancer*, 2020; 147: 1018–1026. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32868>
2. BELARDO MA, Marchevsky P. Uso de testosterona en mujeres. Un comentario sobre el consenso global sobre el uso de la terapia de testosterona para mujeres. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, 2020; 40(1): 34-38. Available from: https://instituto.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/110822_34-38-HI13-21-19-Belardo-A.pdf
3. BOVE R, et al. A hormonal therapy for menopausal women with MS: A phase Ib/IIa randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2022; 61:103747-7. Available from: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(22\)00262-0/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(22)00262-0/fulltext)
4. BOYLE CP, et al. Estrogen, brain structure, and cognition in postmenopausal women. *Human Brain Mapping*, 2020; 42(1):24-35. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7721237/>
5. CEMAL O, et al. Effects of resveratrol or estradiol on postexercise endothelial function in estrogen-deficient postmenopausal women, 2020; 128(4):739-47. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/japplphysiol.00488.2019>
6. DAVIS SR, et al. Menopause—Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell*, 2023; 186(19):4038-4058. Available from: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2823%2900905-4>
7. GARCIA de AS, et al. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. Abdelbasset WK, editor. *PLOS ONE*, 2022; 17(5):e0266633. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0266633>
8. GARTLEHNER G, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons. *JAMA*, 2022; 328(17):1747. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2797868>

9. GENAZZANI AR, et al. Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. *Human Reproduction Update*, 2021; 27(6):1115–50. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/27/6/1115/6357317?login=false>
10. GLEASON CE, et al. Long-term cognitive effects of menopausal hormone therapy: Findings from the KEEPS Continuation Study. Brayne C, editor. *PLOS Medicine*, 2024; 21(11):e1004435. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004435>
11. GU Y, et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, 2024; 24(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10804786/>
12. Hunter MM, et al. “I’m going to stay young”: Belief in anti-aging efficacy of menopausal hormone therapy drives prolonged use despite medical risks. Laganà AS, editor. *PLOS ONE*. 2020; 15(5):e0233703. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7259599/>
13. KIM J, et al. Oral postmenopausal hormone therapy and genetic risk on venous thromboembolism: gene-hormone interaction results from a large prospective cohort study. *Menopause The Journal of The North American Menopause Society*, 2022; 29(3):293–303. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8881382/>
14. LORITE MI, et al. Benefits for cardiovascular system, bone density, and quality of life of a long-term hormone therapy in hysterectomized women: a 20-year follow-up study. *Menopause*, 2023; 30(10):995–1001. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2023/10000/benefits_for_cardiovascular_system_bone_density.3.aspx
15. MEHTA J, et al. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12(564781): 1–14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.564781/full>
16. MORRIS G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reproductive Health*, 2022; 29(1):33–41. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20533691221148036?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
17. PRENTICE RL, et al. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50–59 Years of Age. *American Journal of Epidemiology*, 2021; 190(3):365–75. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/190/3/365/5918691?login=false>
18. PRIOR JC, et al. Oral micronized progesterone for perimenopausal night sweats and hot flashes a Phase III Canada-wide randomized placebo-controlled 4 month trial. *Scientific Reports*, 2023; 13(1):9082. Available from: <http://nature.com/articles/s41598-023-35826-w#citeas>

19. RAHN DD, et al. Effects of preoperative intravaginal estrogen on pelvic floor disorder symptoms in postmenopausal women with pelvic organ prolapse. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2023; 229(3):309.e1-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10683373/>
20. SANTORO N, et al. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106(1):1-15. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/1/1/5937009>
21. TALAULIKAR V. Menopause transition: Physiology and Symptoms. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2022; 81(81):3-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693422000426?via%3Dihub>
22. TIAN Y, et al. Genetic risk impacts the association of menopausal hormone therapy with colorectal cancer risk. *British Journal of Cancer*, 2024; 130(10):1687-96. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11091089/>
23. WANG SM, et al. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. *Breast Cancer Research*, 2020; 22(129):1-10. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7687781/>
24. YIN MT, et al. Hormone therapy and fractures in postmenopausal women. *AIDS*, 2022; 36(12):1683-8. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9444941/>
25. YOSHIDA Y, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular events in women with prediabetes or type 2 diabetes: A pooled analysis of 2917 postmenopausal women. *Atherosclerosis*, 2022; 344:13-9. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8905583/>