

Terapia Hormonal da Menopausa: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004

perspectivas

RESUMO

Após os estudos clínicos randomizados produzirem impacto e questionamentos sobre terapia hormonal da menopausa (THM) na comunidade médica, o Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM reuniu um grupo de especialistas para formular um documento informativo, crítico e de posicionamento que pudesse servir de orientação aos que praticam ou opinam sobre tratamento da menopausa. THM está indicada para alívio dos sintomas motores, conservação do trofismo vaginal, preservação de massa óssea e colágeno, melhora do bem estar e sexualidade. Os estudos sobre prevenção cardiovascular primária não são conclusivos, portanto insuficientes para indicar ou deixar de indicar THM com este objetivo. Esquemas e tipos de associação devem ser individualizados. Sempre que possível deve-se optar pelas menores doses eficazes de 17-beta estradiol, associado a progesterona natural ou seus derivados nas mulheres com útero. A duração do tratamento é vinculada a seus objetivos, devendo ser reavaliada periodicamente através de um balanço individual entre indicação e contra-indicação. Orientação quanto a um estilo de vida mais saudável, com eliminação de tabagismo, alimentação adequada em cálcio e pobre em gorduras e atividade física regular são fundamentais como cuidados associados durante a menopausa. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:449-454**)

Descritores: Menopausa; Terapia hormonal da menopausa; Posicionamento; Terapia de reposição hormonal

ABSTRACT

Hormonal Therapy of Menopause: 2004 Position of the Department of Female Endocrinology and Andrology of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism.

After randomized clinical trials produced impact and questions at the medical community on menopause hormonal therapy (MHT), the Department of Female Endocrinology and Andrology of the Brazilian Society of Endocrinology convened a group of specialists to produce an informative, critical and position paper, offering guidelines for those who practice or are called to express their opinion on menopause therapy. MHT is indicated for relief of vasomotor symptoms, maintenance of vaginal trophism, bone mass and collagen preservation, sexual and general well-being. Studies on primary cardiovascular prevention are not conclusive, and thus insufficient to indicate or not MHT for this purpose. Schemes and forms of association should be individualized. Whenever possible, one should use 17-beta estradiol, associated to natural progesterone or its derivatives in women with an intact uterus, at the lowest effective doses. Duration of therapy depends on its aims, and should be periodically re-evaluated through an individual indication/contraindication balance. Orientation toward a healthier lifestyle, with smoking cessation, adequate calcium intake and a low fat diet, together with regular physical activity is fundamental during menopause. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:449-454**)

Keywords: Menopause; Menopause hormonal therapy; Position; Hormone replacement therapy

**Ruth Clapauch
Amanda Athayde
Ricardo M.R. Meirelles
Rita V. Weiss
Dolores P. Pardini
Lenora Maria C.S.M. Leão
Lizanka P.F. Marinheiro**

Setor de Endocrinologia do Hospital da Lagoa, Ministério da Saúde (RC); Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia - IEDE (AA, RMRM, RVW); Disciplina de Endocrinologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ (LMCSML) e Setor de Endocrinologia, Instituto Fernandes Figueira - FIOCRUZ, Ministério da Saúde (LPFM), Rio de Janeiro, RJ e Disciplina de Endocrinologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP (DPP), São Paulo, SP.

*Recebido em 03/01/05
Aceito em 31/01/05*

APÓS A DIVULGAÇÃO NA mídia dos últimos estudos sobre THM (Terapia Hormonal da Menopausa), e percebendo que havia lacunas na informação detida pela comunidade médica, o Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia (DEFA) da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) achou por bem elaborar, com a ajuda de seus membros aqui assinados, um documento informativo, crítico e de posicionamento que pudesse servir de orientação aos que praticam e são questionados sobre THM.

Os estudos que suscitaram este posicionamento estão resumidos e analisados abaixo.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Inúmeros estudos observacionais, realizados nas décadas de 80 e 90, indicaram uma redução no risco para doença cardiovascular (DCV) entre as usuárias de estrogênios (com e sem associação com progestogênios (1-4). A magnitude desta redução no risco para DCV foi bastante significativa nestes vários estudos, sugerindo uma redução de 40% a 50% na incidência de doença coronariana. O *Framingham Heart Study* deu sustentação à relação entre deficiência de estrogênio e doença coronariana (5). O *Lipid Research Clinics Trial* documentou uma redução significativa nos eventos cardíacos em mulheres usuárias de estrogênios (6). No *Nurse's Health Study*, 121.700 enfermeiras, alocadas em 1976, com idades variando entre 30 e 55 anos na época, foram acompanhadas por mais de 20 anos (7). Os últimos resultados, em 2000, com o seguimento de cerca de 70.000 enfermeiras, evidenciaram um risco relativo (RR) para eventos coronarianos de 0,61 (IC 95%: 0,52-0,71) nas que usavam THM, mesmo ajustando para idade e fatores de risco (8).

O efeito protetor dos estrogênios estaria associado, em parte, a suas ações sobre os lipídios e lipoproteínas garantindo um perfil menos aterogênico. Outros mecanismos que poderiam estar associados a um potencial efeito protetor dos estrogênios sobre o sistema cardiovascular, descritos nesses estudos, envolvem fatores vasoativos produzidos pelo endotélio vascular e plaquetas e modificações nos sistemas de fibrinólise e coagulação.

Críticas: como não é realizado controle sobre a seleção de pacientes em estudos observacionais, é possível que as usuárias dos hormônios sexuais tenham sido as mais disponíveis e interessadas em ações preventivas de saúde e, por isso mesmo, as mais saudáveis (9).

HEART AND ESTROGEN/PROGESTIN REPLACEMENT STUDY (HERS) (10)

Estudo multicêntrico duplo cego randomizado contra placebo, iniciado entre 1993 e 1994, visando analisar o efeito da THM na prevenção cardiovascular secundária.

Foram selecionadas 2.763 mulheres menopausadas com útero e DCV comprovada (infarto, *bypass*, angioplastia, revascularização ou pelo menos 50% de oclusão em uma das coronárias principais à angiografia). A média de idade foi de 66,7 (DP 6,7) anos. Metade foi randomizada para 0,625mg de estrogênios equinos conjugados (EEC) associados a 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) contínua/dia e a outra metade para placebo. Foram avaliados os RR de novos eventos CV (objetivo principal) e demais riscos e benefícios da THM (objetivos secundários).

No primeiro ano o RR de novos eventos CV foi 1,52 (p= 0,009) no grupo THM; a partir do segundo ano, este RR deixou de ser significativo e foi caindo progressivamente. Ao final de 4,1 anos não houve diferença para novos eventos CV no grupo que usou THM (RR de 0,99), comparado a placebo. Os RR para câncer de mama, fraturas e mortalidade em geral não mostraram diferenças significativas entre os grupos. No grupo THM houve maior risco de tromboembolismo (RR de 2,89, p= 0,002), especialmente nos primeiros anos, e de colelitíase (RR de 1,38, p= 0,05).

Optou-se por continuar o estudo de forma aberta. Esta continuação foi denominada HERS II (11) e durou mais 2,7 anos, perfazendo um total de 6,8 anos, ao final dos quais o risco para novos eventos CV permaneceu igual para quem usou THM comparado a placebo (RR de 0,99). Ao contrário da fase inicial, no HERS II (12) o RR de tromboembolismo não foi diferente entre os grupos. Os RR de câncer de mama e a mortalidade em geral permaneceram os mesmos entre quem usava ou não THM. No HERS II apenas o risco de cirurgia biliar continuou aumentado (RR de 1,70, p= 0,04) no grupo THM.

Críticas: analisa um único esquema de THM; trata de mulheres com perfil diferente do habitual de uma clínica de menopausa: mais velhas e com várias patologias associadas (62% fumante atual ou passada, 59% hipertensa, 23% diabética e 90% com LDL colesterol acima de 100mg/dl); apenas 46% delas recebeu dieta ou estatinas, sendo maior a prescrição no grupo placebo (p= 0,04); o início da THM na doença coronariana avançada pode não ser eficaz sobre endotélio já lesado por outros fatores e ainda promover um risco imediato pró-trombótico, especialmente se dada por via oral.

WOMENS'S HEALTH INITIATIVE (WHI)

Estudo multicêntrico, duplo cego, comparativo, controlado com placebo que envolveu 27.000 mulheres americanas de 50 a 80 anos de idade; 66,6% delas encontrava-se acima dos 60 anos de idade ao início do estudo. Compreendeu dois braços:

- Braço Estrogênio + Progestogênio (13)

Um total de 8.506 mulheres não hysterectomizadas, com idade média de 63,2 anos, recebeu 0,625mg/dia de EEC, associado a 2,5mg/dia de AMP. O tempo previsto de duração do estudo era de 8,5 anos, mas foi interrompido com 5,2 anos em virtude da incidência de câncer invasivo de mama ter ultrapassado os limites de segurança pré-estabelecidos.

Resultados: aumento do risco de câncer de mama (RR= 1,26), infarto do miocárdio (RR= 1,29), acidente vascular cerebral (RR= 1,41) e tromboembolismo venoso (RR= 2,11); diminuição do risco de fraturas de quadril (RR= 0,66) e câncer col retal (RR= 0,63).

- Braço Estrogênio Isoladamente (14)

Um total de 5.310 mulheres hysterectomizadas, com idade média de 63,6 anos, recebeu 0,625mg/dia de EEC. O tempo previsto de duração do estudo era de 8,5 anos, mas foi finalizado após 6,8 anos, devido ao fato dos resultados até então não demonstrarem proteção cardiovascular.

Resultados: a doença coronariana teve incidência 8% menor no grupo tratado com EEC comparado ao placebo, mas sem significância estatística; o índice de acidente vascular cerebral foi 39% maior no grupo tratado ($p= 0,007$), exceto na faixa etária de 50-59 anos, em que não houve aumento do número de casos de AVC no grupo tratado; o câncer de mama invasivo ocorreu com uma incidência 23% menor no grupo que recebeu EEC, comparado ao placebo, mas sem significância estatística; as fraturas de bacia e vertebrais foram 39% ($p= 0,01$) e 38% ($p= 0,02$) menores, respectivamente, no grupo tratado com EEC comparado ao grupo placebo.

Críticas: as conclusões limitam-se à população com o perfil da estudada (mulheres idosas, 66% delas com idade superior a 60 anos; 7,7% eram portadoras de evento CV prévio, embora o estudo se propusesse a avaliar prevenção CV primária), naquele esquema terapêutico (altas doses, via oral e tardiamente). Não nos permite de forma alguma extrapolar seus resultados e conclusões para outras decisões em terapia hormonal da pós-menopausa. Não existem referências

quanto a casos de carcinoma *in situ* de mama. Sabe-se que um tumor demora 5 a 8 anos para tornar-se visível à mamografia. Isto indica que algumas das pacientes, provavelmente, já eram portadoras do carcinoma quando foram incluídas no estudo.

MILLION WOMEN STUDY (MWS) (15)

Estudo observacional, prospectivo, realizado pelo *National Health Service Breast Screening Program* inglês, que convida todas as mulheres entre 50 a 64 anos para mamografia *screening* a cada três anos. Entre maio de 1996 e março de 2001 foi incluído um questionário sobre dados sócio-demográficos, fatores pessoais, uso da THM e história menstrual à carta convite para a realização da mamografia. Objetivava investigar os efeitos da THM na incidência e na mortalidade por câncer de mama.

Resultados: das 1.084.110 mulheres analisadas neste período, metade referiu o uso de THM. Foram observados 9.364 casos de câncer invasivo de mama e 637 mortes devido ao mesmo, após 2,6 a 4,1 anos de seguimento, respectivamente. As que estavam em uso da THM apresentaram maior incidência (RR= 1,66) e também maior mortalidade devido ao câncer (RR= 1,22) em relação às que nunca tinha usado. As que não mais faziam uso não apresentaram aumento da incidência (RR= 1,01) e nem de morte (RR= 1,05). A incidência estava aumentada significativamente nas usuárias que utilizavam estrogênios isoladamente (RR= 1,30), combinação de estrogênios e progestogênios (RR= 2,0) e tibolona (RR= 1,45), mas o risco foi muito maior nas que faziam uso de estrogênios e progestogênios associados em relação às que usavam outros tipos de THM.

Os resultados variaram muito pouco entre tipos diferentes de estrogênios e progestogênios, como também em relação às doses utilizadas e se a associação com os progestogênios era cíclica ou contínua. Em relação às vias de administração de estrogênios, orais, transdérmicas ou sob forma de implantes, os riscos (RR) foram de 1,32, 1,24 e 1,65, respectivamente. Além do mais, quanto maior o tempo de uso maior o risco. O uso por 10 anos aumentou em 5 casos de câncer de mama adicionais para 1.000 usuárias de estrogênios isolados, e 19 casos no caso do uso da associação de estrogênios e progestogênios.

Críticas: o questionário era respondido pela própria paciente, o que pode comprometer as conclusões finais; a porcentagem das usuárias de THM é muito alta (50%), o que não se encontra em nenhuma

outra parte do mundo; realização de mamografias apenas de três em três anos pode ter influenciado diretamente na mortalidade; não há relato do uso de qualquer progestogênio derivado diretamente da progesterona ou da própria progesterona micronizada.

POSICIONAMENTO DO DEFA EM 2004

Adotou-se a designação Terapia Hormonal da Menopausa (THM) por ser considerada mais apropriada que Terapia de Reposição Hormonal da Menopausa, uma vez que nem sempre o tratamento é realizado com hormônios idênticos aos produzidos pelos ovários da mulher e, quando estes são utilizados, nem sempre são atingidos os níveis hormonais do menacme, não se tratando, portanto, de "reposição".

Indicações de THM

Alívio dos sintomas vasomotores, conservação do trofismo urogenital, preservação da massa óssea e do colágeno, melhora do bem estar e da sexualidade.

O uso de THM para prevenção de Doença Cardiovascular (DCV) secundária, isto é, em mulheres que já sofreram um infarto ou apresentem evidência de doença coronariana, não é indicado.

A indicação da THM para prevenção primária de DCV, em mulheres que nunca apresentaram doença coronariana, sofreu fortes críticas desde a publicação do estudo WHI. Algumas sociedades médicas passaram a recomendar que não mais se indicasse THM para prevenção cardiovascular primária. No entanto, o WHI avaliou apenas um tipo de THM, em mulheres predominantemente idosas e por tempo inferior aos grandes estudos observacionais. Estes estudos, associados à comprovação de efeitos favoráveis no perfil lipoprotéico, fibrinogênio, metabolismo glicídico e composição corporal, apontam para efeitos cardioprotetores.

Os autores concordam que as evidências atuais sobre o uso de THM para prevenção cardiovascular primária não são conclusivas. Ao mesmo tempo em que a indicação de THM para esse objetivo teve seu suporte questionado pelos estudos randomizados, não há dados que excluam benefício cardiovascular com outros esquemas de reposição hormonal mais próximo do fisiológico e em mulheres mais jovens.

No momento acreditamos que os subsídios atuais são insuficientes para indicar ou para deixar de indicar THM para prevenção cardiovascular primária. O assunto permanece em aberto até que novos estudos possam responder a essa questão.

Contra-indicações de THM

Câncer estrogênio dependente, como de mama e/ou de endométrio ativos ou recentes; tromboembolismo agudo, trombofilia hereditária ou adquirida, por anticorpos antifosfolipídeos ou neoplasias; história de tromboembolismo comprovado; sangramento vaginal ou lesões endometriais ou à mamografia ainda não esclarecidas; hepatopatias (especialmente para a THM por via oral).

Precauções

História sugestiva, mas não comprovada de tromboembolismo, trombofilia relativa (obesidade, tabagismo, imobilização, cirurgias, varizes de grosso calibre), mastopatia funcional, miomas, cistos ovarianos.

Medidas alternativas devem ser utilizadas na presença de contra-indicações, de acordo com a sintomatologia. Nos casos de osteopenia ou osteoporose, pode-se optar pelos bisfosfonatos ou por SERMS (moduladores seletivos do receptor estrogênico). Para os distúrbios gênito-urinários a reposição tópica com promestriene ou estriol está indicada. Quanto aos fogachos, a terapêutica não estrogênica é bastante deficiente, podendo-se conseguir pequena melhora com clonidina, veralipride e ansiolíticos.

Individualização e escolha do esquema de THM adequado

Esquemas e tipos de associações, dosagens e vias de administração devem ser amplamente discutidos e avaliados com a paciente, para a obtenção dos benefícios, minimização de efeitos adversos e boa adesão ao tratamento. O ideal é que, a exemplo de outras reposições endócrinas, sejam usados preferencialmente hormônios idênticos aos produzidos pelas glândulas em falência (no caso, os ovários) antes da menopausa: estradiol e progesterona. Outras opções podem ser consideradas, a critério do quadro clínico e da experiência de cada médico.

Deve-se usar estrogênio isoladamente nas histerectomizadas, nas menores doses eficazes para os objetivos a que se destinem, podendo também ser associados a androgênios se necessário. Progestogênios são indicados basicamente para proteção endometrial, de preferência os mais semelhantes à progesterona natural; por se tratarem de anti-androgênios naturais o esquema cíclico seqüencial é preferível, mesmo podendo acarretar um sangramento semelhante à menstruação. Para as que não querem de forma alguma menstruar ou apresentam enxaqueca, dismenorréia, hipermenorréia grave ou endometriose, existe a opção do esquema contínuo.

A via oral de estrogênio deve ser preferida na hipercolesterolemia e evitada na hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, colecistopatia e existência de fatores de risco para trombose.

A individualização do esquema terapêutico e o livre arbítrio do médico e da paciente são fundamentais para a obtenção dos benefícios e minimização de efeitos adversos. Neste aspecto, medicamentos isolados contendo estrogênios e progestogênios são mais facilmente ajustáveis pelo médico às necessidades individuais de cada paciente.

Monitorização

A paciente deve ser avaliada, inicialmente, um ou dois meses depois de instituída a medicação para ajustar doses de estrogênio e/ou progesterona, se necessário; em seguida aos seis e doze meses e depois pelo menos anualmente. Na avaliação inicial e anual devem ser solicitados:

1) **Mamografia de alta resolução:** em caso de aumento da densidade mamária recomenda-se descontinuação da THM por 2 a 4 semanas antes do exame. Nos casos suspeitos, recomenda-se prosseguir com exames apropriados ao esclarecimento, como ultrasonografia, ressonância nuclear magnética, punção, biópsia ou exérese da lesão.

2) **Ultra-sonografia pélvica transvaginal nas mulheres com útero:** a espessura do eco endometrial deve ser inferior a 5mm, no esquema combinado contínuo, e até 8mm no esquema combinado cíclico na fase do progestogênio. Pacientes submetidas a THM combinada contínua podem apresentar sangramento vaginal durante os três ou seis primeiros meses de tratamento. Se o sangramento persiste ou é prolongado, mesmo após ter-se ajustado à dose do estrogênio e de progesterona, ou naquelas que revelarem ao ultra-som anormalidades intracavitárias, deve-se proceder à histeroscopia com estudo histopatológico do endométrio através de biópsia, se necessário.

3) **Densitometria óssea:** a avaliação da densidade mineral óssea deve ser feita sempre que possível ao início da THM e posteriormente, na dependência dos resultados, pode ser realizada a cada um ou mais anos.

Tempo de uso de THM

A duração do tratamento é vinculada aos objetivos a que se propõe a THM naquela paciente e deve ser individualizada, a exemplo do que ocorre com tudo o que a envolve (início, tipo de reposição, associações, dose e esquema de administração). Dependendo de cada mulher, o tempo de tratamento pode ser mínimo

ou indefinido, enquanto não houver fato em contrário. Se a paciente mostra uma boa adaptação ao esquema proposto, pode mantê-lo indefinidamente, ou até o surgimento de alguma contra-indicação absoluta. Se a única indicação é o controle de sintomas vasomotores, é possível que em poucos anos possa ser suspensa. Se o benefício desejado se estende à massa óssea, o uso por poucos anos pode ser insuficiente. Se a THM vem beneficiando na paciente os fatores de risco para DCV e não se demonstra na história, exame físico e controle mamográfico anual risco de câncer de mama, a mulher pode permanecer em tratamento por tempo superior a dez anos, particularmente se não tem idade avançada.

Como a paciente deve ser reavaliada periodicamente, a cada consulta realiza-se um balanço individual entre indicação e contra-indicação/precaução, manutenção, dose e o tipo de THM.

Mudança de esquema de acordo com o tempo – transição para outros medicamentos

Se julgarmos que, em determinada paciente, a THM terá como objetivo apenas o controle dos sintomas vasomotores, a suspensão deve ser gradativa, com redução da dose e observação das queixas, até a retirada final. No momento de redução de dose devem ser reforçados os cuidados associados (ver abaixo). Caso a paciente necessite, devem-se utilizar bisfosfonatos, antilipêmicos e estriol ou promestriene por via vaginal. Lembrar que o uso de moduladores seletivos de receptores de estrogênios só deve ser feito em mulheres sem queixas de fogachos ou história de tromboembolismo.

Cuidados associados

A deficiência de esteróides sexuais se associa a aumento da reabsorção óssea e diminuição da massa magra esquelética, com aumento da adiposidade total e central, que acentuam o risco para osteoporose, câncer, osteoartrite, embolia pulmonar, litíase biliar, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus e doença cardiovascular. Este risco pode ser reduzido por alterações no estilo de vida, fundamentadas na suspensão do tabagismo, alimentação adequada e aumento da atividade física.

Aconselha-se a obtenção do peso ideal através de dieta hipocalórica, pobre em gorduras saturadas, rica em grãos, frutas e vegetais, sugerindo-se um aporte de cálcio elementar superior a 1000mg por dia, além do consumo moderado de cafeína, proteínas, álcool e fibras visando a preservação da massa óssea. Quando a ingestão de leite e derivados não supre as necessidades de cálcio, a suplementação oral deve ser

instituída, recomendando-se a adição diária de vitamina D2 (200-400UI) ou D3 (0,25µg).

O exercício físico facilita a redução e é indispensável para a manutenção do peso corporal, demonstrando efeito favorável sobre o acúmulo de gordura abdominal, hipertensão arterial, resistência à insulina e eventos coronarianos. Mulheres na perimenopausa devem ser incentivadas a aumentar sua atividade física geral (subir escadas, dançar, brincar com crianças, cozinhar, jardinar) e iniciar a prática de exercícios físicos aeróbicos regulares, através de caminhadas, preferencialmente diárias e sob o sol da manhã (mínimo de 30 minutos, três vezes/semana), natação, ginástica, ciclismo etc. Exercícios de resistência aumentam o tecido magro esquelético, sendo indicados quando se deseja minimizar os efeitos negativos da perda de peso sobre a massa óssea.

Nota

Tendo em vista que o saber médico evolui com os resultados de novas pesquisas, o presente posicionamento representa o conceito predominante, no momento atual, entre seus signatários, estando sujeito a modificações, na dependência das conclusões de novos estudos.

REFERÊNCIAS

1. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. **Ann Intern Med** 1992;117:1016-37.
2. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. **Prog Cardiovasc Dis** 1995;38:199-210.
3. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. **Ann Intern Med** 1988;108:358-63.
4. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. **N Engl J Med** 1993;328:1069-75.
5. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. **Am Heart J** 1986;111:383-90.
6. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. **Circulation** 1987;75:1102-9.
7. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. **N Engl J Med** 1997;336:1769-75.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. **Ann Intern Med** 2001;135:1-8.
9. Posthuma WF, Westendorp RG, Vandenbroucke JP. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? **Br Med J** 1994;308:1268-9.
10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group [see comments]. **JAMA** 1998;280:605-13.
11. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). **JAMA** 2002;288:49-57.
12. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). **JAMA** 2002;288:58-66.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA** 2002;288:321-33.
14. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA** 2004;291:1701-12.
15. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. **Lancet** 2003;362:419-27.

Endereço para correspondência:

Ruth Clapauch
Av. das Américas 500, bloco 16, lj 107
22631-000 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: rclapauch@uol.com.br