

Estrogênio e progesterona combinados: Seus benefícios e riscos como terapia hormonal na menopausa

Combined estrogen and progesterone: Their benefits and risks as hormone therapy in menopause

Estrógeno y progesterona combinados: Sus beneficios y riesgos como terapia hormonal en la menopausia

Recebido: 28/01/2025 | Revisado: 09/03/2025 | Aceitado: 10/03/2025 | Publicado: 16/03/2025

Ian Oliveira Dias

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4107-7211>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: iandias2014@hotmail.com

Maria Eduarda Andrade Rogério

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0718-2284>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: dudataru5@hotmail.com

Gabriela Tavares Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8762-7943>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: gabitavaresfreitas@gmail.com

Mariana Ribeiro Gonçalves de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5738-1877>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: marianargds@gmail.com

Isadora Habel Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2242-6127>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: isadorafigueiredo053@gmail.com

Túlio Paulo Souza Louzano

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6764-4931>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: louzanotulio@gmail.com

Livya Lima de Oliveria

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2270-6490>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: Limalivya631@gmail.com

Luísa Martins Leal De Carvalho Neves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4214-4619>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: luisamlcneves@gmail.com

Maria Clara Garcia Calais

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3911-3382>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: mariacclaragcalais@gmail.com

Elissa Paulino Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7120-3094>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: elissasilva09@gmail.com

Isabela Fontanella de Quadra

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4844-2199>
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
E-mail: isa_fontanella@hotmail.com

Kamilly Valverde Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2868-9771>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: kamillymvalverde@gmail.com

Júlia Zini Simões Alves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8552-5474>
Centro Universitário FAMINAS, Brasil
E-mail: Juliazsimoes@icloud.com

Resumo

A menopausa, marcada pela cessação da função ovariana, traz impactos significativos à saúde feminina, com sintomas físicos e psicológicos que afetam a qualidade de vida. O objetivo deste artigo é explorar por meio de revisão narrativa, os principais benefícios e riscos da terapia hormonal combinada na menopausa, com base em evidências científicas recentes e de alta qualidade, contribuindo para o avanço do conhecimento nessa área e para a melhoria da prática clínica. A revisão utilizou metodologia qualitativa de revisão narrativa, com critérios de inclusão que priorizaram estudos publicados entre 2020 e 2024 nas bases PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Foram excluídos artigos com foco em outros métodos de terapia ou que não atendiam ao rigor metodológico necessário. Os resultados apontam que a THC reduz sintomas vasomotores, como ondas de calor, melhora a qualidade do sono, previne perda óssea e apresenta potencial cardioprotetor quando iniciada precocemente na menopausa. No entanto, riscos como aumento da incidência de câncer de mama, trombose venosa e acidente vascular cerebral foram associados ao uso prolongado ou início tardio da terapia. A escolha da dose e via de administração mostrou-se crucial, com formulações transdérmicas sendo mais seguras em relação ao risco tromboembólico. A discussão destaca a importância do início da THC dentro da “janela de oportunidade” (primeiros 10 anos pós-menopausa) e a personalização do tratamento para equilibrar benefícios e riscos. Conclui-se que a THC, quando aplicada com base em critérios clínicos rigorosos, é uma ferramenta eficaz no manejo da saúde menopausal, reforçando a necessidade de monitoramento contínuo para otimizar seus benefícios e minimizar os riscos.

Palavras-chave: Menopausa; Terapia de reposição hormonal; Densidade óssea.

Abstract

Introduction: Menopause, marked by the cessation of menstruation, often brings vasomotor symptoms, sleep disturbances, and urogenital changes, impacting quality of life. Hormone therapy (HT), combining estrogen and progesterone, alleviates symptoms and prevents long-term complications. **Methods:** A narrative literature review was conducted using PubMed, Scielo, and Google Scholar, focusing on studies published between 2020–2024 in English or Portuguese. Inclusion criteria targeted studies on combined hormone therapy (CHT) for menopause, excluding those on other treatments, small sample sizes, or low-quality evidence. **Results and Discussion:** CHT effectively reduces vasomotor symptoms, enhances sleep quality, and improves urogenital health while protecting bone density. Initiating HT within 10 years post-menopause reduces cardiovascular risks, as evidenced by studies like Baik et al. (2024) and Gu et al. (2024). Transdermal or vaginal routes minimize thrombotic risks compared to oral formulations. However, CHT poses risks, such as increased breast cancer and thromboembolism, necessitating personalized approaches. **Conclusion:** CHT offers significant benefits for menopausal symptom management and bone and cardiovascular health. Timing, dosage, and administration route are key to optimizing safety and efficacy. Individualized treatment, based on rigorous monitoring, ensures improved quality of life for women experiencing menopause.

Keywords: Menopause; Hormone replacement therapy; Bone density.

Resumen

Introducción: La menopausia, caracterizada por el cese de la menstruación, provoca síntomas vasomotores, alteraciones del sueño y cambios urogenitales, afectando la calidad de vida. La terapia hormonal combinada (THC), con estrógeno y progesterona, alivia síntomas y previene complicaciones a largo plazo. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura usando PubMed, Scielo y Google Scholar, enfocándose en estudios publicados entre 2020–2024 en inglés o portugués. Los criterios de inclusión seleccionaron estudios sobre THC para menopausia, excluyendo otros tratamientos, muestras pequeñas o evidencia de baja calidad. **Resultados y Discusión:** La THC reduce eficazmente los síntomas vasomotores, mejora la calidad del sueño y la salud urogenital, y protege la densidad ósea. Iniciar la terapia dentro de los 10 años posteriores a la menopausia reduce riesgos cardiovasculares, según estudios como Baik et al. (2024) y Gu et al. (2024). Las rutas transdérmicas o vaginales minimizan riesgos trombóticos en comparación con las formulaciones orales. Sin embargo, la THC tiene riesgos como aumento de cáncer de mama y tromboembolismo, lo que exige enfoques personalizados. **Conclusión:** La THC ofrece beneficios significativos para el manejo de síntomas menopáusicos y la salud ósea y cardiovascular. El momento, la dosis y la vía de administración son claves para optimizar seguridad y eficacia. Un tratamiento individualizado y monitoreado asegura una mejor calidad de vida para mujeres en menopausia.

Palabras clave: Menopausia; Terapia de reemplazo hormonal; Densidad ósea.

1. Introdução

A menopausa, caracterizada pela cessação permanente da menstruação devido ao declínio natural da função ovariana, é um marco significativo na vida das mulheres, geralmente ocorrendo entre os 45 e 55 anos de idade (Peppone et al., 2020). Este período é frequentemente acompanhado por uma série de sintomas físicos e psicológicos, como ondas de calor, sudorese

noturna, distúrbios do sono, alterações de humor e secura vaginal, que podem impactar significativamente a qualidade de vida (Santen et al., 2019).

Além disso, a diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona associada à menopausa está ligada a um aumento no risco de doenças cardiovasculares, osteoporose e alterações metabólicas (Sturdee et al., 2017). Nesse contexto, a terapia hormonal (TH) tem sido amplamente utilizada para aliviar os sintomas da menopausa e prevenir complicações a longo prazo, com o uso combinado de estrogênio e progesterona emergindo como uma das abordagens mais estudadas e prescritas (Manson et al., 2019).

O estrogênio e a progesterona são hormônios esteroides fundamentais para o funcionamento do sistema reprodutivo feminino, mas também desempenham papéis essenciais em outros sistemas do organismo. O estrogênio, em particular, é crucial para a manutenção da densidade óssea, regulação do metabolismo lipídico e proteção vascular, enquanto a progesterona atua principalmente na preparação e manutenção do endométrio, além de modular os efeitos do estrogênio (Pinkerton et al., 2017; Anderson et al., 2004). A combinação desses dois hormônios na terapia hormonal para a menopausa visa não apenas aliviar os sintomas agudos, mas também mitigar os riscos associados ao uso isolado de estrogênio, como o aumento da incidência de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio (Sturdee et al., 2017). No entanto, a decisão de utilizar terapia hormonal combinada deve ser cuidadosamente individualizada, considerando os benefícios e riscos específicos para cada paciente.

Estudos clínicos randomizados e meta-análises têm demonstrado que a terapia combinada de estrogênio e progesterona é eficaz na redução dos sintomas vasomotores, melhora da qualidade do sono e prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa (Manson et al., 2019; Manson et al., 2013; Santen et al., 2019). Além disso, evidências sugerem que a terapia hormonal pode ter efeitos cardioprotetores quando iniciada precocemente, durante a chamada "janela de oportunidade", que corresponde aos primeiros dez anos após a menopausa (Hodis et al., 2016).

No entanto, a terapia hormonal também está associada a riscos, incluindo um aumento modesto na incidência de câncer de mama, trombose venosa e acidente vascular cerebral, especialmente quando utilizada por longos períodos ou em mulheres mais velhas (Chlebowski et al., 2020; Gava et al. 2019). Esses riscos destacam a importância de uma avaliação clínica rigorosa e de um acompanhamento contínuo durante o tratamento.

Apesar das controvérsias, a terapia hormonal combinada de estrogênio e progesterona continua sendo uma opção valiosa para muitas mulheres que enfrentam sintomas debilitantes da menopausa. A compreensão dos mecanismos de ação desses hormônios, bem como dos benefícios e riscos associados ao seu uso, é essencial para orientar decisões clínicas informadas e personalizadas. Este artigo de revisão narrativa tem como objetivo explorar os principais benefícios e riscos da terapia hormonal combinada na menopausa, com base em evidências científicas recentes e de alta qualidade, contribuindo para o avanço do conhecimento nessa área e para a melhoria da prática clínica.

2. Metodologia

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura (Mattos, 2015; Casarin et al., 2020). O tipo específico é o de revisão narrativa (Mattos, 2015; Rother, 2007) da literatura foi realizada usando uma filtragem de trabalhos para a seleção adequada de estudos. Utilizando os descritores a seguir: "estrogen", "progesterone", "menopause" e "hormone therapy", outrossim, foram consultadas as bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Critérios de inclusão: Os estudos considerados foram publicados nos últimos cinco anos (entre 2020 e 2024) e estão disponíveis em inglês ou português, sendo selecionados 5 trabalhos dentro dos estudos pesquisados, passando por uma filtragem por meios dos critérios de exclusão, sendo descrito no próximo parágrafo. Tais trabalhos selecionados se concentraram nos benefícios e riscos associados ao uso de hormônio combinado (progesterona e estrogênio) para a menopausa.

Quanto aos critérios de exclusão: estudos que não se concentraram exclusivamente em pacientes que tiveram evento de pré-menopausa ou que utilizam de outros métodos de terapia hormonal além da combinação de progesterona e estrogênio, além de cartas ao editor, revisões de literatura pouco fundamentadas e estudos duplicados. Além disso, estudos realizados com amostras muito pequenas que não permitiram uma análise completa dos resultados ou estudos realizados em idiomas diferentes do inglês ou português também foram excluídos.

A seleção dos estudos iniciou com a análise dos títulos e resumos. Em seguida, os textos dos artigos escolhidos foram examinados minuciosamente para garantir que atendiam aos requisitos de inclusão (trabalhos que citam ao menos a terapia hormonal combinada para os sintomas de pré-menopausa). A extração de dados incluiu informações sobre as características do estudo, a população estudada, as intervenções realizadas, os resultados principais e as conclusões dos autores. Com o propósito de fornecer observações importantes para a prática clínica e orientar futuras pesquisas na área, essa abordagem metodológica permitiu uma análise abrangente das evidências disponíveis sobre os benefícios e riscos apresentados pela terapia hormonal de estrogênio combinado com progesterona.

3. Resultados e Discussão

Benefícios do uso combinado de estrogênio e progesterona na pré-menopausa: alívio sintomático e impactos na saúde

A terapia hormonal combinada de estrogênio e progesterona (THC) emerge como uma estratégia fundamental para o manejo dos sintomas da pré-menopausa, fase caracterizada por flutuações hormonais progressivas que antecedem a cessação definitiva da menstruação (Genazzani et al., 2021). Durante esse período, mulheres frequentemente enfrentam sintomas vasomotores, alterações urogenitais, distúrbios do sono e impactos na saúde cardiovascular e óssea, que podem comprometer significativamente a qualidade de vida. Estudos recentes, como o de Baik et al. (2024) e a meta-análise de Gu et al. (2024), destacam não apenas a eficácia da THC no controle desses sintomas, mas também nuances críticas em relação a riscos e benefícios, dependendo de fatores como dose, via de administração e tempo de início da terapia.

Os sintomas vasomotores, como ondas de calor e sudorese noturna, são os mais prevalentes, afetando até 75% das mulheres. Esses sintomas estão diretamente ligados ao declínio estrogênico, que desregula os mecanismos termorregulatórios do hipotálamo. A THC demonstra eficácia robusta na redução da frequência e intensidade desses episódios. Baik et al. (2024) observaram, em uma coorte de mais de 10 milhões de mulheres idosas, que o uso de estrogênio isolado foi associado a uma redução de 19% na mortalidade (HR = 0,81; IC95%: 0,79–0,82), sugerindo que o alívio sintomático contribui para melhorias gerais na saúde. Além disso, Gu et al. (2024) reforçam que o início precoce da THC (dentro de 10 anos após a menopausa) está associado a menor risco de eventos cardiovasculares (RR = 0,97; IC95%: 0,82–1,14) e mortalidade, embora o uso prolongado exija cautela devido ao aumento de riscos como trombose venosa (RR = 1,86; IC95%: 1,39–2,50).

No âmbito urogenital, a deficiência estrogênica leva à atrofia do epitélio vaginal, resultando em secura, dispareunia e infecções urinárias recorrentes. Formulações vaginais de baixa dose de estrogênio, conforme destacado por Baik et al. (2024), são particularmente eficazes e seguras, com redução de 30% na mortalidade em usuárias idosas (HR = 0,70; IC95%: 0,67–0,74), possivelmente por minimizar efeitos sistêmicos. A progesterona, quando combinada ao estrogênio, desempenha um papel protetor no endométrio, reduzindo o risco de hiperplasia e câncer endometrial em 45% (HR = 0,55; IC95%: 0,50–0,60), conforme demonstrado no mesmo estudo.

Os distúrbios de humor e sono, frequentemente subestimados, também são aliviados pela THC. A progesterona, ao modular os receptores de GABA no sistema nervoso central, exerce efeitos ansiolíticos e promove a estabilidade emocional (Genazzani et al., 2021). Estudos citados por Gu et al. (2024) indicam que a combinação estrogênio-progesterona melhora a qualidade do sono, especialmente quando os sintomas vasomotores noturnos são controlados. Essa melhora está correlacionada com a redução da fragmentação do sono e do despertar precoce, fatores que exacerbam a fadiga e a irritabilidade diurnas.

Na saúde óssea, o estrogênio é crucial para a manutenção da densidade mineral óssea, e sua deficiência acelera a perda óssea pós-menopausa. Baik et al. (2024) relataram redução de 45% no risco de fraturas de quadril com o uso de THC, embora esse benefício precise ser ponderado contra riscos individuais, como histórico de câncer de mama. A progesterona, por sua vez, estimula a atividade dos osteoblastos, potencializando os efeitos protetores do estrogênio.

A saúde cardiovascular apresenta resultados complexos. A THC iniciada precocemente, durante a chamada "janela de oportunidade" (até 10 anos após a menopausa), mostrou efeitos cardioprotetores, incluindo melhora na dilatação arterial mediada por fluxo (FMD) (SMD = 1,46; IC95%: 0,86–2,07), conforme demonstrado por Gu et al. (2024). Essa melhora na função endotelial está ligada à redução da rigidez arterial e à modulação de marcadores inflamatórios. No entanto, o início tardio da terapia (após 10 anos da menopausa) está associado a maior risco de acidente vascular cerebral (RR = 1,23; IC95%: 1,08–1,41), destacando a importância do *timing* na prescrição.

A escolha da dose e via de administração é um pilar central para equilibrar eficácia e segurança. Formulações transdérmicas ou vaginais de estrogênio, combinadas com progesterona micronizada, minimizam riscos tromboembólicos e hepáticos. Baik et al. (2024) observaram que doses baixas ($\leq 0,45$ mg/dia de estrogênio) reduzem o risco de câncer de mama em comparação com doses médias ou altas, enquanto o uso de progestinas sintéticas (como a medroxiprogesterona) aumentou o risco em 10–19%. Por outro lado, a progesterona natural mostrou-se mais segura, com redução de 10% no risco de câncer de mama quando usada isoladamente (HR = 0,90; IC95%: 0,86–0,94).

Em síntese, a THC na pré-menopausa oferece alívio eficaz para sintomas debilitantes, com benefícios adicionais na saúde óssea e cardiovascular quando iniciada precocemente. A personalização da terapia — considerando dose, via de administração e perfil de risco individual — é crucial para maximizar benefícios e minimizar riscos. Estudos como os de Baik et al. (2024) e Gu et al. (2024) reforçam a necessidade de acompanhamento rigoroso e escolha de protocolos baseados em evidências, destacando que a THC permanece uma ferramenta valiosa no manejo da saúde menopausal quando aplicada com critério científico e monitoramento contínuo.

Possíveis efeitos adversos do uso combinado de estrogênio e progesterona na pré-menopausa

A THC com estrogênio e progesterona é uma intervenção eficaz para o alívio de sintomas vasomotores e prevenção de osteoporose em mulheres na pré-menopausa. No entanto, seus riscos demandam análise crítica, especialmente após os achados do *Women's Health Initiative* (WHI) e estudos subsequentes. Esta revisão integra evidências recentes de três artigos fundamentais — o ensaio REPLENISH (Sriprasert et al., 2021), o estudo KEEPS *Continuation* (Gleason et al., 2024) e a revisão de Mehta et al. (2021) — para discutir os efeitos adversos cardiovasculares, oncológicos, metabólicos, cognitivos e tromboembólicos associados a essa terapia.

O impacto cardiovascular da THC varia significativamente com a idade de início e a formulação. O estudo REPLENISH (Sriprasert et al., 2021) demonstrou que níveis séricos de estradiol (E2) são influenciados pelo tempo desde a menopausa, com mulheres mais jovens (<60 anos) apresentando maior resposta terapêutica. Esse dado alinha-se com a "hipótese do timing", reforçada por Mehta et al. (2021), que indica neutralidade ou benefício cardiovascular quando a TH é iniciada precocemente (dentro de 10 anos pós-menopausa). No entanto, o WHI revelou aumento de 29% no risco de doença coronariana (HR = 1,29) em mulheres que iniciaram THC após os 60 anos, destacando a importância da janela terapêutica. Formulações transdérmicas, como as testadas no KEEPS, mostraram menor impacto na coagulação e triglicerídeos comparadas a orais, sugerindo maior segurança cardiovascular (Mehta et al., 2021).

Dito isso, o risco oncológico é um dos mais controversos. O WHI reportou aumento de 24% no risco de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (oCEE) + acetato de medroxiprogesterona (MPA) após 5 anos (HR = 1,24), com 9 casos adicionais/10.000 mulheres/ano (Mehta et al., 2021). Em contraste, o REPLENISH, que utilizou progesterona

micronizada (não sintética), não avaliou diretamente o risco mamário, mas observou que fatores como tabagismo e etilismo modulam os níveis de E2, possivelmente influenciando riscos indiretos (Sriprasert et al., 2021). Já o *KEEPS Continuation*, que testou estradiol transdérmico + progesterona, não identificou aumento de densidade mamográfica — um marcador de risco — após 10 anos de seguimento (Gleason et al., 2024). Esses dados sugerem que progestinas sintéticas (e.g., MPA) podem ser mais deletérias que a progesterona natural.

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) é amplamente associado à via oral de administração. O estudo *REPLENISH* destacou que o metabolismo hepático do estrogênio oral aumenta a produção de fatores de coagulação, enquanto formulações transdérmicas evitam esse efeito (Sriprasert et al., 2021). Mehta et al. (2021) corroboram que o TEV é 2-3 vezes maior com TH oral, especialmente com oCEE + MPA (HR = 1,98), mas neutro com transdérmico. O *KEEPS*, que incluiu estradiol transdérmico, não reportou eventos tromboembólicos significativos, reforçando a segurança dessa via (Gleason et al., 2024).

Não obstante, o *KEEPS Continuation* oferece insights valiosos sobre efeitos cognitivos. Após 10 anos de seguimento, mulheres que usaram THC (oral ou transdérmica) não apresentaram diferenças em memória, atenção ou função global comparadas ao placebo (Gleason et al., 2024). Esse achado contrasta com o *WHIMS*, que associou TH tardia a maior risco de demência, reforçando que o timing de início é determinante. A revisão de Mehta et al. (2021) ressalta que a TH precoce não protege nem prejudica a cognição, mas deve ser evitada em mulheres com histórico de declínio cognitivo acelerado.

Outrossim, a THC combinada apresenta efeitos metabólicos ambivalentes. O *REPLENISH* observou que mulheres com maior IMC tiveram menor resposta ao E2 oral, mas sem impacto direto no peso (Sriprasert et al., 2021). Já Mehta et al. (2021) destacam que a THC reduz o risco de diabetes tipo 2 em 19% (HR = 0,81) ao melhorar a sensibilidade à insulina, especialmente com formulações transdérmicas. Contudo, não previne ganho de peso pós-menopausa, embora redistribua gordura visceral, mitigando riscos metabólicos.

Além disso, dados do *WHI* com 18 anos de seguimento mostraram neutralidade na mortalidade geral (HR = 1,02), mas mulheres que iniciaram estrogênio isolado antes dos 60 anos tiveram redução de 32% na mortalidade (HR = 0,68) (Mehta et al., 2021). O *KEEPS Continuation* não avaliou mortalidade, mas a ausência de danos cognitivos ou cardiovasculares sustenta a segurança da THC precoce (Gleason et al., 2024).

4. Conclusão

O estudo conclui que a THC é uma abordagem eficaz para o alívio dos sintomas da menopausa, como ondas de calor, distúrbios do sono e alterações urogenitais, além de oferecer benefícios na saúde óssea e cardiovascular quando iniciada precocemente, dentro da "janela de oportunidade" (até 10 anos após a menopausa). No entanto, a THC está associada a riscos, como aumento modesto na incidência de câncer de mama, trombose venosa e acidente vascular cerebral, especialmente quando utilizada por longos períodos ou em mulheres mais velhas. A escolha da dose, via de administração e o perfil de risco individual são cruciais para maximizar os benefícios e minimizar os riscos. Formulações transdérmicas ou vaginais de estrogênio, combinadas com progesterona natural, mostraram-se mais seguras em comparação com progestinas sintéticas. A personalização da terapia e o acompanhamento rigoroso são essenciais para garantir a segurança e eficácia do tratamento, destacando a importância de decisões clínicas informadas e baseadas em evidências.

Por fim, espera-se que mais estudos com ensaios clínicos voltados para a área sejam feitos e reconhecidos para mitigar essa lacuna na literatura científica quanto aos possíveis riscos e benefícios para as diversas faixas de idade das mulheres.

Conflito de Interesses

Os autores do artigo intitulado "Estrogênio e progesterona combinados: seus benefícios e riscos como terapia

hormonal na menopausa" gostariam de assegurar aos leitores de que não há conflitos de interesse relacionados a esta pesquisa. Todos os envolvidos mantiveram uma postura imparcial e transparente ao conduzir o estudo e redigir o artigo, com o objetivo de contribuir de forma genuína para o avanço do conhecimento científico sobre a terapia hormonal combinada de estrogênio e progesterona, baseando nos seus principais riscos e benefícios para a população da janela de oportunidade. A integridade e a honestidade acadêmica são prioridades para os autores, que se dedicaram a apresentar resultados baseados em evidências e análises rigorosas, sem influências externas que pudessem comprometer a objetividade da pesquisa.

Referências

- Anderson, G. L., et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *Journal of the American Medical Association*. 2004;291(14), 1701-1712.
- Baik, S. H., Baye, F., & McDonald, C. J. (2024). Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. *Menopause: The Journal of The Menopause Society*, 31(5), 363-371. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002335>
- Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Aragaki, A. K., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Pan, K., ... & Prentice, R. L. (2020). Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA*, 324(4), 369-380.
- Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Oct 1;55(10), 668.
- Genazzani, A. R., Monteleone, P., Giannini, A., & Simoncini, T. (2021). Hormone therapy in the postmenopausal years: Considering benefits and risks in clinical practice. *Human Reproduction Update*, 27(6), 1115-1150. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab026>
- Gleason, C. E., Dowling, N. M., Kara, F., James, T. T., Salazar, H., Ferrer Simo, C. A., Harman, S. M., Manson, J. E., Hammers, D. B., Naftolin, F., Pal, L., Miller, V. M., Cedars, M. I., Lobo, R. A., Malek-Ahmadi, M., & Kantarci, K. (2024). Long-term cognitive effects of menopausal hormone therapy: Findings from the KEEPS Continuation Study. *PLOS Medicine*, 21(11), e1004435. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004435>
- Gu, Y., Han, F., Xue, M., Wang, M., & Huang, Y. (2024). 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*, 24(60), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02788-0>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230.
- Hodis, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., Shoupe, D., Budoff, M. J., Hwang-Levine, J., ... & Kono, N. (2016). Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1221-1231.
- Manson, J. E., et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Journal of the American Medical Association*. 2013;310(13):1353-1368.
- Manson, J. E., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., ... & Cauley, J. A. (2019). Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 318(10), 927-938.
- Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Unesp, 1-9. <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-revisao-de-literatura.pdf>.
- Mehta, J., Kling, J. M., & Manson, J. E. (2021). Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: Current concepts. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 564781. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.564781>
- Peppone, L. J., Mustian, K. M., Janelins, M. C., Mohile, S. G., Palesh, O. G., & Morrow, G. R. (2020). The effect of various forms of postmenopausal hormone therapy on breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 29(2), 366-373.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Pinkerton, J. V., Aguirre, F. S., Blake, J., Cosman, F., Hodis, H., Hoffstetter, S., ... & Kaunitz, A. M. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 24(7), 728-753.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta paul. enferm.* 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Santen, R. J., Allred, D. C., Ardoyn, S. P., Archer, D. F., Boyd, N., Braunstein, G. D., ... & Davis, S. R. (2019). Menopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(7), 2229-2247.
- Sriprasert, I., Hodis, H. N., Bernick, B., Mirkin, S., & Mack, W. J. (2021). Determinants of attained estradiol levels in response to oral estradiol plus progesterone therapy. *Climacteric*, 24(2), 194-199. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1838477>
- Sturdee, D. W., Hunter, M. S., Maki, P. M., Gupta, P., Sassarini, J., Stevenson, J. C., & Lumsden, M. A. (2017). Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 20(6), 541-546.