

Atenção Primária e Terapia de Reposição Hormonal no Climatério

*Federação Brasileira das
Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 16 de Junho de 2001

Autoria: Marinho RM, Fernandes CE, Wehba S, Pinto Neto
AM, Baracat EC



DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Foi feita uma pesquisa de referências bibliográficas na base de Dados PubMed (National Library of Medicine), utilizando os seguintes termos: Hormone Replacement Therapy/cardiovascular disease/osteoporosis/Alzheimer Disease/breast cancer/ endometrial cancer/colon cancer. Selecionados os artigos mais relevantes publicados nos últimos 5 anos. A partir de citações encontradas nestes artigos, foi feita a consulta a outros artigos, inclusive anteriores a esta data.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

1. Determinar uma propedêutica mínima obrigatória para as pacientes no Climatério;
2. Determinar os benefícios e riscos da Terapia de Reposição Hormonal no Climatério.

PROCEDIMENTOS:

1. História clínica e exame físico;
2. Exames laboratoriais;
3. Citologia cervical oncológica;
4. Ultra-sonografia vaginal;
5. Mamografia;
6. Densitometria Óssea;
7. Terapia de Reposição Hormonal.

EVOLUÇÃO E DESFECHOS:

1. Melhora dos sintomas do climatério;
2. Prevenção da osteoporose e fraturas ósseas por osteoporose;
3. Incidência e mortalidade por infarto agudo do miocárdio;
4. Incidência da Doença de Alzheimer;
5. Incidência do Câncer Colo-Retal;
6. Incidência e mortalidade por Câncer de Mama;
7. Incidência de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar.



DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do climatério é eminentemente clínico(D):

- Pós-menopausa – mulheres em idade compatível com a menopausa natural, em amenorréia há mais de um ano, com ou sem sintomas (neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais como o comprometimento do trofismo vaginal), ou com menos de um ano e que não apresentam sangramento de supressão após a ingestão de 10 mg de medroxiprogesterona por 5 a 10 dias.
- Pré-menopausa – mulheres com mais de 40 anos com sangramento irregular acompanhado ou não de sintomas (neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais).

Em alguns casos, pode ser útil a dosagem de FSH, especialmente em mulheres histerectomizadas mais jovens, assintomáticas ou com sintomas sugestivos de deficiência estrogênica nas quais se pretende fazer a reposição hormonal.

PROPEDEÚTICA MÍNIMA (D)

Mulheres no climatério devem ser submetidas aos testes de “*screening*” para câncer de mama, ovário, colo uterino, endométrio, colon, e de acordo com as diretrizes propostas. Também devem ser rastreados o diabetes e a dislipidemia.

A densitometria óssea estaria indicada, se possível, em pacientes com risco aumentado para osteoporose em duas situações principais: mulheres na pós-menopausa tardia e que não fizeram reposição hormonal ou na pós-menopausa recente, na qual o seu resultado possa ajudar na decisão do uso ou não da reposição hormonal.

EVIDÊNCIAS ATUAIS SOBRE OS RISCOS E BENEFÍCIOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL - TRH

TRATAMENTO DOS SINTOMAS

A TRH é eficaz no tratamento de sintomas neurovegetativos, neuroendócrinos e urogenitais, quando comparada com placebo¹(B).



DOENÇA CORONÁRIA ISQUÊMICA (DCI)

Plausibilidade biológica:

Estudos mostram ocorrência menor de DCI na mulher antes da menopausa do que no homem, aumentando a incidência nas mulheres após a menopausa.

O estrogênio exerce diversas ações benéficas sobre os parâmetros de risco cardiovascular em estudos clínicos. Os principais efeitos são: melhora do perfil lipídico, do fluxo vascular arterial, avaliado por dopplervelocimetria em várias artérias, da pressão arterial e do débito cardíaco. Dados experimentais relatam, entre outros benefícios, efeitos vasodilatadores nas artérias, devido à liberação de óxido nítrico pelo endotélio e outras substâncias que controlam o tônus arterial. Estudos também mostram ação antioxidante do estrogênio na placa aterosclerótica e diminuição da resistência periférica à insulina²(D).

Estudos clínicos – prevenção primária

As evidências que relacionam a reposição estrogênica com a diminuição da incidência e mortalidade por doença coronariana são baseadas em mais de 30 estudos observacionais com milhares de mulheres em diferentes populações. Foram desenvolvidos estudos tipo caso-controle e coorte envolvendo populações de cidades ou categorias profissionais.

Os estudos mostram resultados consistentes, com redução de risco para ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou mesmo morte por IAM em cerca de 50% nas mulheres em uso de TRH, especialmente de estrogênio. As pacientes com risco cardiovascular aumentado foram mais beneficiadas³⁻⁵(B).

A análise clínica do risco cardiovascular e um estudo angiocoronariográfico mostraram maior benefício para as mulheres com risco cardiovascular aumentado⁶(B).

Um único ensaio randomizado, duplo cego, não usou evento clínico, mas análise de fatores de risco plasmáticos como objetivo do estudo. Os resultados foram favoráveis para proteção cardiovascular⁷(A).

A associação do progestogênio teria efeitos negativos em vários dos parâmetros cardiovasculares. Os estudos clínicos iniciais, de longa duração, incluíam pacientes em uso de estrogênio isolado. Os dados mais recentes já incluem pacientes com progestogênio cíclico. Os benefícios parecem não ter sido afetados^{3,8}(B).

Existem críticas ao fato dos benefícios cardiovasculares serem baseados em estudos observacionais. Alguns sugerem um viés da mulher saudável, ou seja, uma mulher com melhores condições de saúde e mais atenta aos cuidados médicos teria mais chance de estar usando a TRH. Entretanto, a reanálise de vários estudos, a consistência dos resultados e principalmente a força da associação encontrada (risco relativo = 0,5), reforçam a evidência da proteção primária. Aguarda-se para os próximos anos a conclusão de estudos aleatorizados duplo-cegos, em andamento, principalmente o Women's Health Initiative – WHI e o WISDOM, para conclusões definitivas.

Prevenção secundária

Os benefícios são sugeridos pela plausibilidade biológica e pelos resultados dos estudos de prevenção primária. O estudo HERS, publicado em 1998, foi o primeiro estudo randomizado, duplo cego, realizado em mulheres com doença



coronária isquêmica previamente estabelecida. Não mostrou benefício com uso de TRH quando comparado ao placebo por 4 anos. As conclusões são entretanto restritas àquele esquema terapêutico (estrogênios conjugados contínuo com medroxiprogesterona contínua), em mulheres idosas (média de 67 anos) e com doença coronária prévia. Os autores relatam um aumento de mortalidade no início e uma tendência à proteção no final do estudo, sugerindo a manutenção da TRH em mulheres já usuárias⁹(A).

Um segundo ensaio de prevenção secundária, randomizado, duplo cego, entretanto, publicado em 2000, o estudo ERA, também não mostrou benefícios sobre a progressão da obstrução coronária em 309 mulheres, após 3,2 anos de reposição hormonal com estrogênio e progestogênio contínuos ou estrogênio isolado, comparado com placebo. Não se estudou, entretanto, a ocorrência de evento clínico, mas sim a progressão angiográfica da doença coronária¹⁰(A).

Portanto, apesar das limitações dos estudos disponíveis, não existem evidências atuais que justifiquem iniciar a TRH em mulheres na pós-menopausa com a finalidade exclusiva de prevenção secundária da doença isquêmica coronária. Entretanto, mesmo o estudo HERS sugere a manutenção da TRH em mulheres que já estão em tratamento há mais de um ano.

OSTEOPOROSE

Plausibilidade biológica:

○ hipoestrogenismo que se segue à menopausa leva a um aumento da reabsorção óssea, com perda da massa óssea e fraturas de corpos vertebrais, radio distal e colo do fêmur.

○ estrogênio tem ação direta no osso como droga anti-reabsortiva, e também ações

indiretas via paratormônio, vitamina D e calcitonina¹¹(D).

Estudos clínicos

Evidências derivadas de estudos clínicos aleatorizados mostram que o uso de estrogênio previne a perda óssea em pacientes saudáveis na pós-menopausa, principalmente se iniciado logo após a menopausa. Leva também a um pequeno ganho de massa óssea em mulheres com osteoporose e reduz o risco em cerca de 50% de fraturas ósseas, em mulheres na pós-menopausa, particularmente as de coluna vertebral. Existem dúvidas em relação à prevenção de fraturas do colo do fêmur¹²⁻¹⁴(B)¹⁵(A).

Estudos observacionais mostram que o benefício tende a desaparecer com a suspensão do tratamento, pois ocorre uma perda acelerada a partir de então. Sugerem também que o uso deve ser prolongado, pois o uso por curto prazo não diminui a incidência de fraturas após os 70 anos^{13,14}(B)¹⁶(D). O uso de um progestogênio associado cíclico ou contínuo não prejudica o benefício sobre a massa óssea, podendo até ter um efeito adicional. Doses inferiores às habituais também têm efeitos benéficos na preservação da massa óssea¹⁷(A).

DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

Plausibilidade biológica

Já foi demonstrada a presença de receptores para estrogênios em áreas como o hipocampo, córtex cerebral, amígdala e *locus ceruleus*. Estudos experimentais mostram que o estrogênio estimula o aumento das sinapses e o crescimento neuronal, especialmente dendrítico. Reduz também a concentração da substância beta amilóide, aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, regula enzimas específicas do cérebro,



melhora dos níveis de neurotransmissores, além de ter um efeito antioxidante¹⁸⁻²⁰ (D).

Estudos clínicos Função cognitiva em mulheres saudáveis na pós-menopausa

Estudos aleatorizados controlados, de curta duração, comparando o estrogênio com placebo, mostram resultados inconsistentes²¹ (B). A metodologia, o tipo de estrogênio, a idade, o tipo de menopausa (natural ou cirúrgica) e principalmente os testes empregados são diferentes. Alguns estudos mostram benefícios em alguns testes, principalmente os voltados para a memória e fluência verbal, nas pacientes que utilizaram estrogênio^{22,24} (B)²³ (A)²⁵ (D). Uma meta-análise recente concluiu que as evidências ainda são pequenas e inconsistentes e não explicadas por melhora dos sintomas e alívio da depressão, indicando necessidade de se avaliar os vários tipos de TRH empregados²⁶ (D).

Prevenção da doença

As evidências relacionando o uso de estrogênio com a prevenção da doença de Alzheimer são ainda pouco consistentes. Alguns estudos observacionais, caso-controle e coorte, mostraram uma redução na incidência de DA em mulheres usuárias de estrogênio comparadas com as não usuárias. Nem todos os estudos mostraram resultados favoráveis^{27,28} (B)²⁹ (D).

Tratamento

Um estudo duplo cego associando o estrogênio à tacrina mostrou resultado superior ao uso da tacrina isolada³⁰ (A). Em um estudo recente, randomizado, duplo cego, placebo controlado em mulheres com DA inicial, o uso de estrogênio por um ano não impediu a progressão da doença³¹ (A)³² (D).

CÂNCER COLORRETAL

Estudos observacionais mostram diminuição na incidência de câncer colorretal em mulheres usuárias de TRH. O efeito aumenta com o tempo de uso, alcançando até 50% em usuárias por mais de 10 anos. Esta diminuição seria devido às causadas pelas alterações na secreção biliar ou mesmo um efeito direto da mucosa intestinal. Há também redução na incidência, tamanho e número de pólipos³³ (A).

RISCOS ASSOCIADOS COM A TRH

Câncer de endométrio

O aumento da incidência do câncer de endométrio em usuárias de estrogênio sem reposição foi observado desde 1975^{34,35} (B). Posteriormente, foi demonstrado o efeito protetor dos progestogênios. A sua associação passou a ser a rotina em pacientes com útero. Com os esquemas atualmente empregados, resta um risco pequeno de câncer de endométrio, semelhante ao das não usuárias. Alguns estudos recentes têm mostrado um pequeno aumento do risco relativo após uso prolongado de estrogênio, mesmo quando associado com um progestogênio por 10 dias³⁶ (B).

Câncer de mama

A relação entre o câncer de mama e TRH é complexa. Existem dezenas de estudos observacionais, caso-controle e coorte, com resultados não muito consistentes. Não há estudos randomizados duplo cego.

Uma meta-análise dos estudos observacionais, feita em 1997, resumiu 90% da literatura (53.705 mulheres com câncer de mama, comparadas com 108.411 controles). Os resultados encontrados forneceram as seguintes conclusões³⁷ (B):



- Cada ano de uso de TRH confere risco relativo de 1,023 (incremento anual de 2,3%), semelhante ao de 1,028 por ano a mais de idade menopausa natural. O uso por até 5 anos não altera o risco de forma significativa;
- Em números absolutos: entre os 50 e os 70 anos, em cada 1.000 mulheres, 45 novos casos de câncer de mama irão aparecer em mulheres não usuárias de TRH. O uso de TRH por 5 anos acrescentaria 2 novos casos. O uso por 10 anos acrescentaria 6 casos e por 15 anos, 12 casos nestas 1.000 mulheres.

O aumento na incidência foi devido a maior frequência de doença localizada. A TRH talvez estimule o crescimento de tumores já existentes. Mesmo mostrando aumento da incidência, este, e outros estudos, entretanto, não mostraram aumento da mortalidade pela doença^{38,40,41} (B)³⁹ (C).

Não existem evidências a respeito de efeito sinérgico de fatores de risco para câncer de mama e a TRH⁴¹ (B).

A associação do progestogênio leva a resultados ainda menos conclusivos. Alguns estudos observacionais mostraram uma maior incidência de câncer de mama em mulheres usuárias de estrogênio mais progestogênio cíclico comparadas com estrogênio isolado, mas não há uma conclusão definitiva⁴² (B).

Trombose venosa e embolia pulmonar

Dois estudos caso-controle^{43,44} (B) e um ensaio clínico, o estudo HERS⁹ (A), de prevenção secundária, mostraram aumento de duas a três vezes no risco para trombose venosa e embolia pulmonar com a TRH. Entretanto, o risco absoluto é baixo, passando de 1 caso

para 2 ou 3, em 10.000 mulheres. Os dados se referem principalmente ao uso de estrogênio oral. Não existem dados consistentes para as vias de administração não oral.

DECISÃO PARA O USO DA TRH(D)

O uso da TRH deverá ser indicado individualmente, de comum acordo com a paciente, baseado nos riscos em benefício de cada caso.

Quando houver sintoma, existe indicação clara para o uso da TRH, pelo menos por curto tempo. A TRH não será prescrita se houver uma contra-indicação ou uma decisão da paciente em não usar, desde que adequadamente informada.

O uso prolongado para a prevenção de doenças degenerativas, especialmente em mulheres assintomáticas, deve ser decidido individualmente, de acordo com as características e riscos de cada mulher. Dependerá do risco para cada doença sobre o qual a TRH possa interferir, da compreensão da paciente em relação às evidências da literatura e do desejo e disposição em fazer o uso prolongado da medicação.

CONTRA-INDICAÇÕES PARA O USO DA TRH(D)

- Câncer de mama ou lesão suspeita ainda sem diagnóstico;
- Hiperplasia ductal atípica na mama;
- Doença isquêmica cerebral/cardíaca recente;
- Doença tromboembólica recente;
- Hepatopatia grave ou recente;
- Hipertensão arterial grave, sem controle;
- Sangramento vaginal de causa não estabelecida;
- Câncer de endométrio (contra-indicação relativa).



A reposição hormonal consiste basicamente em reposição estrogênica. O progestogênio deve ser adicionado ao tratamento para todas as mulheres que têm útero.

O uso de um progestogênio cíclico (12 a 14 dias por mês), parece ser adequado para proteger o endométrio com menor interferência nos benefícios cardiovasculares.

A adição do progestogênio de forma contínua seria indicado nas mulheres com passado de

endometriose, miomatose ou para as que não aceitem o sangramento regular e os sintomas associados.

Todas as pacientes deverão ser orientadas quanto à medidas complementares ou alternativas para prevenção das doenças citadas, tais como: dieta, exercício físico, mudança de hábitos de vida e mesmo medicação não hormonal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome Clin Obstet Gynaecol 1977; 4:31-47.
2. Mendelsohn ME, Karas RH. Mechanisms of disease: the protective effect of estrogen on cardiovascular disease. N Engl J Med 1999; 340:1801-11.
3. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten years follow-up of from the Nurses' Health Study. N Engl J Med 1991; 325:756-62.
4. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arch Intern Med 1991; 151:75-8.
5. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, 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.
6. Sullivan JM, Vander ZR, Hughes JP, et al. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: effect on survival in postmenopausal women. Arch Intern Med 1990; 150:2557-62.
7. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Writing Group for the PEPI Trial the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. The writing G the PEPI trial. JAMA 1995; 273:199-208.
8. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 335:453-61.
9. Hulley S, Grady D, Bush T 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. JAMA 1998; 280:605-13.



10. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:522-9.
11. Lindsay R. Pathophysiology of bone loss. In: Lobo R, editor. *Treatment of the postmenopausal woman – basic and clinical aspects*. New York: Raven Press; 1994. p. 175-82.
12. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102:319-24.
13. Hutchinson TA, Polansky SM, Feinstein AR. Post menopausal oestrogen protects against fractures of the hip and distal radius. *Lancet* 1979; 2:705-9.
14. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, et al. Decreased risks of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; 303:1195-8.
15. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996; 276:1389-96.
16. Melton LJ. Post menopausal bone loss and osteoporosis: epidemiological aspects In: Zichela L, Whitehead MI, Van Keep PA, editors. *The climateric and beyond*. New Jersey: the parthemom publishing group; 1987. p. 127-9.
17. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, et al. Low- dosage micronized 17 beta estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:479-88.
18. Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer - amyloid peptides. *Nat Med* 1998; 4:447-51.
19. Simpkins JW, Singh M, Bishop J. The potential role for estrogen replacement therapy in the treatment of the cognitive decline and neurodegeneration associated with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1994; 15:S195-S7.
20. Genazzani AR, Spinetti A, Gallo R. Menopause and the central nervous system: intervention options. *Maturitas* 1999; 31:103-10.
21. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279:688-95.
22. Grodstein F, Chen J, Pollen DA, et al. Postmenopausal hormone therapy and cognitive function in healthy older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:746-52.
23. Sherwin BB. Can estrogen keep you smart? Evidence from clinical studies. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:315-21.
24. Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, et al. The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: A randomized, double-blind, cross-over trial in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 3:459-65.
25. Marinho R, Cabral R, Machado F. Estrogênios e função cognitiva. In: Marinho



- R, editor. Climatério. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000.
26. Hogervorst E, Williams J, Budge M, et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000; 101:485-512.
27. Tang MX, Jacobs D, Stren Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of AD. *Lancet* 1996; 348:429-32.
28. Kawas C, Resnick S, Moriison A, et al. A prospective study of estrogen and the risk of developing AD. *Neurology* 1997; 48:1517-21.
29. Birkhäuser MH, Strnad J, Kämpf C, et al. Oestrogens and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:600-9.
30. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, et al. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 1996; 46:1580-4.
31. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1007-15.
32. Shaywitz BA, Shaywitz SE. Estrogen and Alzheimer disease plausible theory, negative clinical trial. *JAMA* 2000; 283:1055-6.
33. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106:574-582.
34. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164-7.
35. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293:1167-70.
36. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen therapy in post menopausal women. *Lancet* 1997; 349:458-61.
37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer *Lancet* 1997; 350:1047-59.
38. Gajdos C, Tartter PI, Babinszki A. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:513-8.
39. Salmon RJ, Ansquer Y, Asselain B, et al. Clinical and biological characteristics of breast cancers in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy for menopause. *Oncol Rep* 1999; 6:699-703.
40. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281:2091-7.



41. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, et al. The Role of Hormone Replacement Therapy in the Risk for Breast Cancer and Total Mortality in Women with a Family History of Breast Cancer. *Ann Intern Med* 1997; 127:973-80.
42. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283:485-91.
43. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
44. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348:981-3.

