



# I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC)

## COORDENADORES

César Eduardo Fernandes, João Sabino de Lima Pinho Neto, Otavio Celso Eluf Gebara

## COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES DA SBC

Jadelson Pinheiro de Andrade

## PARTICIPANTES

Aarão Mendes Pinto Neto - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Alberto Soares Pereira Filho - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Amanda Valéria Luna de Athayde - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM); Andrei C. Sposito - Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Antônio Eugênio Motta Ferrari - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Ben-Hur Albergaria - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Célia Regina da Silva - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); César Eduardo Fernandes - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Claudiane Garcia de Arruda - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Cristina Stephan - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Eliana Petri Nahás - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Eliano Arnaldo José Pellini - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Elizabeth Regina Giunco Alexandre - Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Elsimar Metzker Coutinho - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Everaldo Porto - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Geraldo Rodrigues de Lima - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Ivis Alberto L. Bezerra de Andrade - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); João Sabino de Lima Pinho Neto - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); José Arnaldo de S. Ferreira - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); José Carlos de Lima - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); José Mendes Aldrighi - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); Lucas Viana Machado - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Lucia Helena de Azevedo - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); Luciano de Melo Pompei - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Marcelo Bertolami - Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Marcelo Luis Steiner - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Marco Aurélio Albernaz - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Marcos Felipe Silva de Sá - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Maria Celeste Osório Wender - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Nilson Roberto de Melo - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); Otavio Celso Eluf Gebara - Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Poli Mara Spritzer - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM); Raul Dias dos Santos Filho - Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Rodolfo Strufaldi - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Rogério Bonassi Machado - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Ronald Perret Bossemeyer - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Rosaly Rulli Costa - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); Sérgio Peixoto - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC); Valéria Bezerra de Carvalho - Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

**Esta diretriz deverá ser citada como:** Fernandes CE, Pinho-Neto JSL, Gebara OCE, Santos Filho RD, Pinto Neto AM, Pereira Filho AS, Athayde AVL, Sposito AC, Ferrari AEM, Albergaria BH, Silva CR, Arruda CG, Stephan C, Nahas EP, Pellini EAJ, Alexandre ERG, Coutinho EM, Porto E, Lima GR, Andrade IALB, Ferreira JAS, Lima JC, Aldrighi JM, Machado LV, Azevedo LH, Pompei LM, Bertolami M, Steiner ML, Albernaz MA, Sá MFS, Wender COM, Melo NR, Spritzer PM, Strufaldi R, Machado RB, Bossemeyer RP, Costa RR, Peixoto S, Carvalho VB. *I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC)*. Arq Bras Cardiol.2008;91(1 supl.1):1-23.

## Correspondência:

César E. Fernandes, Associação Brasileira do Climatério. Caixa Postal 60160 - CEP 05323-970 -São Paulo - SP - sobrac@menopausa.org.br  
Otavio C. E. Gebara, Instituto do Coração - InCor. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - CEP 05403-000 - São Paulo - SP - gebara@cardiol.br

## Diretrizes

### Declaração de conflito de interesses\* dos coordenadores da diretriz

Se nos últimos 24 meses um dos Coordenadores da I Diretriz Brasileira sobre prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal:

	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Empresas	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Empresas	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Empresas	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Empresas	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Empresas	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Empresas	Tem ações da indústria	Empresas
Aarão Mendes Pinto Neto	SIM	Estudo Liberate - Organon	SIM	Sanofi-Aventis	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Alberto Soares Pereira Filho	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Amanda Valéria Luna de Athayde	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Andrei C. Sposito	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Schering-Plough e Pfizer	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Schering Plough, Astra Zeneca e Merck Sharp & Dohme	NÃO	-
Antônio Eugênio Motta Ferrari	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Ben-Hur Albergaria	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Eli Lilly, Wyeth, Roche e Solvay Pharma	SIM	Eli Lilly	NÃO	-
Célia Regina da Silva	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Aché, Nikkho, Zambom (não é periódico, mas publicação própria)	NÃO	-
César Eduardo Fernandes	SIM	Biolab e Organon	SIM	Bayer-Schering, Organon, Janssen-Cilag	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Claudiane Garcia de Arruda	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Cristina Stephan	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Eliana Petri Nahás	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Wyeth (Aux. pessoal - Congresso Quito - Equador - out/2007)	NÃO	-	NÃO	-
Eliano Arnaldo José Pellini	NÃO	-	SIM	Sanofi-Aventis, Bayer-Schering, Organon, Janssen Cilag, Aché, Johnson	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Organon, Janssen	NÃO	-
Elizabeth Regina Giunco Alexandre	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Novartis e Schering Plough	NÃO	-	NÃO	-
Elsimar Metzker Coutinho	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-

Everaldo Porto	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Geraldo Rodrigues de Lima	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Ivis Alberto L. Bezerra de Andrade	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
João Sabino de Lima Pinho Neto	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Organon, Wyeth, Roche, Sanofi-Aventis, Merck Brasil, Medley, Hebron	NÃO	-	NÃO	-
José Arnaldo de S. Ferreira	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
José Carlos de Lima	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
José Mendes Aldrighi	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Aux. Institucional Santa Casa SP/Organon	NÃO	-	NÃO	-
Lucas Viana Machado	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Bayer-Schering, Organon, Janssen-Cilag, Novartis	NÃO	-	NÃO	-
Lucia Helena de Azevedo	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Luciano de Melo Pompei	NÃO	-	SIM	Novartis, Merck S.A., Apsen Farmacêutica	SIM	Sanofi-Aventis	NÃO	-	SIM	Merck S.A., Apsen Farmacêutica	SIM	Novartis, Sanofi-Aventis	NÃO	-
Marcelo Chiara Bertolami	NÃO	-	SIM	Bayer-Schering	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Merck Sharp & Dohme, Astra Zeneca, Schering Plough	NÃO	-
Marcelo Luis Steiner	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Marco Aurélio Albernaz	NÃO	-	SIM	Janssen-Cilag	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Bayer-Schering	SIM	Janssen Cilag, Wyeth e Organon	SIM	Janssen Cilag, Wyeth, Organon e Bayer-Schering
Marcos Felipe Silva de Sá	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Maria Celeste Osório Wender	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Nilson Roberto de Melo	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Sanofi-Aventis	NÃO	-	SIM	Bayer-Schering, Organon, Sanofi-Aventis, Novartis, Apsen, Roche e Lilly	SIM	Nikkho e Bayer-Schering	SIM	Bayer
Otavio Celso Eluf Gebara	NÃO	-	SIM	Bayer-Schering	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Poli Mara Spritzer	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-

## Diretrizes

Raul Dias dos Santos Filho	SIM	Pfizer, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis e GSK	SIM	Pfizer, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis e GSK	SIM	Sanofi-Aventis e GSK	SIM	Pfizer	SIM	Pfizer, Astra Zeneca e Sanofi-Aventis	SIM	Astra Zeneca e Aché	NÃO	-
Rodolfo Strufaldi	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Rogério Bonassi Machado	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Bayer-Schering, Wyeth e Solvay Pharma	NÃO	-
Ronald Perret Bossemeyer	NÃO	-	SIM	Bayer-Schering, Organon e Wyeth	NÃO	-	NÃO	-	SIM	Zodiac, Medley, Janssen-Cilag, Wyeth, Bayer-Schering e Organon	SIM	Medley	NÃO	-
Rosaly Rulli Costa	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Sérgio Peixoto	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-
Valéria Bezerra de Carvalho	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-	NÃO	-

\* Definição de conflitos de interesse: São considerados potenciais conflitos de interesse, a relação de um autor, diretamente, ou indiretamente através da instituição promotora da pesquisa, com empresas que eventualmente possam se beneficiar dos resultados desta diretriz.

Ao final deste extenso e exaustivo trabalho ficamos com a firme convicção de que esta diretriz oferecerá à comunidade médica brasileira uma orientação de boa qualidade para a prevenção das doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a correta interpretação da influência da TRH sobre o risco destas enfermidades. Aproveitamos a oportunidade para manifestar nosso profundo agradecimento ao empenho demonstrado por todos os colegas participantes deste processo, desde a elaboração dos relatórios preliminares até a participação ativa durante a reunião para a obtenção de consenso realizada na cidade de São Paulo no dia 04 de agosto de 2007. De igual maneira, agradecemos o patrocínio institucional, isento e ético, da Bayer Schering Pharma do Brasil, sem o qual não teríamos realizado este trabalho.

### Os Coordenadores

## A) Introdução

A incidência de doenças cardiovasculares (DCV) aumenta dramaticamente com o envelhecimento populacional, especialmente nas mulheres. De acordo com dados do Ministério da Saúde, o infarto e o AVC (Acidente Vascular Cerebral) são as principais causas de morte em mulheres com mais de 50 anos no Brasil. Apesar do risco de câncer de mama ser a principal preocupação das mulheres, sabemos que a maior incidência de morte nas mulheres se refere às doenças cardiovasculares, um índice de 53% quando comparado aos 4% do câncer de mama.

Segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Censo 2000, no momento do nascimento, a expectativa estimada de vida do brasileiro seria de 68,6 anos de idade. Na última década, este número experimentou um ganho de 2,6 anos em relação aos dados de 1991, que era de 66 anos.

Os aumentos na esperança de vida se deram em ambos os sexos e em todas as idades. No entanto, os mais expressivos aumentos foram justamente observados na população feminina. Segundo os dados do IBGE (1991), as mulheres viveriam 7,2 anos a mais que os homens. Já os dados do ano de 2000 apontavam que esta tendência havia aumentado, passando a ser de 7,8 anos. Os dados demonstraram também que, 22,04% das mulheres (ou 11% da população geral) tinham 45 anos ou mais, sendo que 9,45% delas (ou 4,81% da população geral) apresentavam idades entre 45 e 54 anos, período no qual a grande maioria das mulheres atinge a menopausa que vem se mantendo constante, em torno dos 49-50 anos de idade. Isto significa que cada vez mais, um maior número de mulheres, estará vivendo mais tempo no período pós-menopáusicos, o qual atualmente já corresponde a 1/3 de suas vidas. O relatório dos dados de 2005 indica que a expectativa de vida da mulher brasileira já ultrapassa os 75 anos.

As DCV permanecem a principal causa de morbimortalidade entre as mulheres em vários países como os EUA e Brasil, especialmente acima de 50 anos de idade. Entre elas há mais mortes por DCV (41,3%) do que as próximas sete causas de morte combinadas, apresentando um risco seis vezes maior de morrer por DCV do que por câncer de mama. Em nosso país, as DCV também ocupam o primeiro lugar dentre as causas de mortalidade desde a década de 60, tanto para homens quanto para mulheres.

Dados recentes da *American Heart Association* (AHA) demonstram que somente 46% das mulheres têm conhecimento deste fato, embora este percentual tenha aumentado significativamente desde 1997, quando apresentava cifras de 30%.

Por outro lado, existe na atualidade uma grande preocupação a respeito dos efeitos da terapêutica de reposição hormonal (TRH) em mulheres na transição menopáusicas ou na pós-menopausa sobre o risco das doenças cardiovasculares (DCV). Esta preocupação não é sem propósito, visto que estas se constituem na causa líder de mortalidade neste período etário da vida das mulheres.

A TRH tem indicações bastante definidas e aceitas consensualmente na literatura médica para alívio dos sintomas

climatéricos, para a prevenção e tratamento da atrofia urogenital e para a prevenção das principais conseqüências decorrentes do hipoestrogenismo característico desse período etário da mulher. Ressalte-se que, na atualidade, poucas são as contra-indicações dessa modalidade terapêutica. Entre estas se incluem os antecedentes pessoais de câncer de mama, a insuficiência hepática ou renal graves e o tromboembolismo relacionado ao tratamento hormonal.

O estudo denominado de WHI (*Women's Health Initiative*), em suas inúmeras publicações desde a inicial em meados de 2002, tem considerado que a TRH aumenta o risco das DCV, particularmente quando se associam estrogênios conjugados eqüinos e acetato de medroxiprogesterona. A magnitude deste estudo tem propiciado com que muitos estudiosos do assunto entendam que os seus resultados devam ser validados para todas as formulações de TRH, com suas distintas e incontáveis possibilidades de composição, de doses e de vias de administração.

Em contrapartida, nos anos que se seguiram à publicação original do estudo WHI, acumularam-se críticas com respeito aos seus critérios de seleção para a constituição da amostra estudada, à média etária das pacientes incluídas, à formulação estroprogestativa empregada, à extrapolação e seus resultados para pacientes em diferentes idades, diferentes momentos do período pós-menopáusicos e para as distintas formulações de TRH que, como se sabe, compreendem diferentes hormônios, doses e vias de administração.

Alguns Consensos ou Diretrizes têm sido feitos por sociedades internacionais que procuram oferecer diretrizes a respeito das relações da TRH com o risco cardiovascular. Neste ano, tivemos as publicações da *American Heart Association* (AHA), da *North American Menopause Society* (NAMS) e da *International Menopause Society* (IMS), que embora não tratem especificamente das relações de influência da TRH sobre o risco das DCV, fazem referência clara ao assunto.

O artigo "Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update" publicado pela *American Heart Association - AHA* refere que a TRH não deve ser usada para a prevenção primária ou secundária das DCV (Classe III, Nível A).

O Consenso da NAMS reconhece que a maioria dos estudos pré-clínicos e observacionais suporta a idéia de benefício da terapêutica estrogênica isolada e associada com progestagênios sobre a redução do risco de doença cardíaca coronariana (DCC). Em contra partida, a maioria dos estudos clínicos randomizados não corrobora com esta assertiva. Os estudos atuais sugerem que estes achados díspares podem estar relacionados ao momento da intervenção terapêutica em relação à menopausa.

Entre as recomendações do *board* da IMS existe a referência de que usuárias que iniciam tardiamente a TRH podem ter um leve e transiente aumento do risco de eventos coronarianos. Considera que o risco de acidentes vasculares cerebrais tem correlação direta com a idade e que a TRH pode aumentar este risco em usuárias acima dos sessenta anos de idade.

Entretanto, nenhuma destas Instituições, em suas inúmeras publicações, após o estudo WHI, abordou a questão em

sua intimidade, considerando a singularidade de cada regime terapêutico, a composição das diversas formulações terapêuticas disponíveis, a individualidade de cada paciente, o tempo de pós-menopausa decorrido, a idade das pacientes e o juízo clínico. Merece ser enfatizado que, por sua vez, o juízo clínico não leva em conta única e exclusivamente as evidências colhidas nos ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, mas sim o conjunto das variáveis clínicas e de fatores de risco apresentados pela paciente sob avaliação para elegibilidade ou não para o uso da TRH. A abrangência desta não se resume, conforme já mencionado, às influências que tem sobre o risco das DCV.

Preocupada com esta questão, a Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC), promoveu um encontro na cidade de São Paulo, no dia quatro de agosto último, reunindo cardiologistas, endocrinologistas e ginecologistas para a elaboração de uma “Primeira Diretriz Brasileira sobre Prevenção das Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH)”.

#### 1. Doenças Cardiovasculares na Mulher Climatérica

Relatores - Otavio Celso Eluf Gebara, Raul Dias dos Santos Filho.

#### 2. Fundamentos e Recomendações para a Terapia de Reposição Hormonal em Mulheres Climatéricas

Relatores - João Sabino de Lima Pinho Neto, José Carlos de Lima.

#### 3. Evidências sobre a influência da Terapia Hormonal nas Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas

Relatores - César Eduardo Fernandes, Luciano de Melo Pompei, Cristina Stephan, Claudiane Garcia de Arruda, Nilson Roberto de Melo.

Para fins desta diretriz, empregaram-se os graus de recomendação e níveis de evidência descritos na Tabela 1.

Após a leitura, discussão e emenda dos relatórios preliminares, obteve-se uma versão única, conjunta e consensual dos mesmos, que, após sua aprovação, expressa o pensamento dominante dentre todos os participantes que estiveram presentes para a elaboração desta Diretriz.

**Tabela 1 - Grau de recomendação e nível de evidência**

Grau de recomendação
I: Existem consenso e evidência em favor da indicação
IIa: Existe divergência, mas a maioria aprova
IIb: Existe divergência e divisão de opiniões
III: Não se recomenda
Nível de evidência
A: Múltiplos ensaios clínicos controlados, aleatorizados
B: Um único estudo clínico controlado aleatorizado, estudos clínicos não aleatorizados ou estudos observacionais bem desenhados
C: Série ou relatos de casos
D: Consenso de especialistas

## B) O risco cardiovascular em mulheres climatéricas

Apesar da incidência de doença arterial coronariana (DAC) na população aumentar com o envelhecimento, nas mulheres suas manifestações clínicas aparecem em média cerca de 10 a 15 anos mais tardiamente que os homens, fato este que possivelmente é explicado pela proteção estrogênica. Talvez por esse fato, as mulheres, e certamente alguns profissionais da saúde acreditam que as medidas de prevenção também possam ser postergadas, o que é um erro já que o processo aterosclerótico determinante dos principais fatores de risco cardiovasculares envolvidos, já é evidente a partir dos 20 anos de idade.

De fato, em mulheres da mesma faixa etária, a DAC ocorre duas a três vezes mais em mulheres após a menopausa do que aquelas na pré-menopausa. Entre 45-64, anos 1:9 mulheres tem alguma forma de DCV, enquanto esta relação passa a 1:3 após 65 anos de idade. A cada década de vida, a taxa de mortalidade no sexo feminino aumenta de três a cinco vezes. Estudos das décadas de 50 e 60 descreveram que a menopausa precoce estava associada a aumento de DAC. O Estudo de Framingham, comparando a incidência de DCV em mulheres na pré e pós-menopausa em quatro faixas etárias, demonstrou que quanto mais jovem a mulher, maior o risco de DCV se a mulher estivesse no climatério. Esse risco diminuía em faixas etárias mais avançadas, mostrando o maior impacto da menopausa na jovem.

Nos países ocidentais houve declínio das taxas de mortalidade por DCV (cardíaca e cerebrovascular) nas últimas décadas. Porém, este declínio foi mais pronunciado na população masculina do que feminina. No caso particular do Brasil, embora tenha havido redução na taxa de DCV, houve uma tendência a estabilização na taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração. Lotufo e colaboradores demonstraram em comparações internacionais, que as taxas de mortalidade por doença isquêmica do coração em mulheres, em capitais brasileiras, eram as mais elevadas. Mansur e colaboradores mostraram que em estados do Sul e Sudeste, houve tendência de queda nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares. Por outro lado, nos estados do Centro-Oeste, Norte e Nordeste, houve uma tendência de aumento. Entre as mulheres com mais de 30 anos, no ano de 2004, as taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral foram de 105/100.000 e por infarto do miocárdio 87/100.000 habitantes (DATASUS).

Vários fatores estão relacionados a este elevado risco cardiovascular e quanto maior o número de fatores de risco presentes, maior a chance de apresentar um evento cardiovascular. Da mesma forma, quanto melhor o controle dos hábitos de vida com redução do número de fatores modificáveis associados, maior é a redução deste risco. O *Nurses' Health Study*, em avaliação de mais de 84.000 mulheres americanas saudáveis, por um período de 16 anos, demonstrou que modificações nos hábitos de vida podem prevenir mais de 80% dos eventos coronarianos.

Dados da AHA demonstram que cerca de 60% das mulheres não têm conhecimento suficiente acerca das DCV, embora mais de 90% delas reconheçam que atividade física regular,

redução de peso, controle do estresse e hábitos alimentares mais saudáveis, com redução de sal e colesterol na dieta, são medidas importantes para a redução do risco cardiovascular.

Portanto, o melhor entendimento do papel desses fatores de risco permitirá uma interferência na história natural do aparecimento e progressão dessas doenças ateroscleróticas, desde que essas medidas de prevenção possam ser iniciadas o mais precocemente possível.

O clássico *Framingham Heart Study* classificou como elevado (acima de 20%), intermediário (entre 10 a 20%) ou baixo (inferior a 10%) o risco de “morte ou de apresentar um evento coronariano nos próximos 10 anos” baseado na presença de alguns fatores de risco como idade, nível de colesterol total e fração de baixa densidade do colesterol (LDL), nível de pressão arterial e hábito ou não de fumar. No caso do diabetes, o estudo de Framingham mostrou claramente que este tem um papel mais significativo como fator de risco para mulheres do que para homens sendo que o risco relativo aumenta cerca de 5 vezes nas primeiras e 2 vezes nos últimos em comparação com não portadores dessa doença. A presença de diabetes classifica os pacientes como de alto risco para eventos cardiovasculares independente da presença ou não de outros fatores de risco.

Nas últimas décadas outros fatores de risco foram considerados como independentes determinantes de elevado risco cardiovascular, tanto em homens quanto em mulheres, como a inatividade física, obesidade, consumo excessivo de álcool, entre outros.

Recente estudo epidemiológico (*Inter Heart Study*), identificou os fatores de risco para o infarto do miocárdio em várias populações do mundo. Observou-se que os fatores de risco são os mesmos para homens e mulheres, porém, o impacto da presença de hipertensão arterial sistêmica (HA) ou diabetes mellitus é maior em mulheres do que em homens. Por outro lado, o impacto protetor do exercício e da ingestão moderada de álcool, é mais evidente em mulheres do que em homens. É interessante salientar que os fatores de risco modificáveis representaram 94% do risco de um infarto do miocárdio na população de mulheres do estudo.

### Fatores de risco cardiovascular

Descrevemos abaixo alguns fatores de risco modificáveis que merecem especial atenção na prevenção de DAC nas mulheres após a menopausa.

#### Tabagismo

De acordo com dados do IBGE (1991) a prevalência de tabagismo em pessoas acima de 5 anos de idade foi de 24%, com maior concentração na faixa etária entre 30 e 49 anos. Outros estudos realizados entre 1971 e 1988 mostraram taxas de prevalência variando de 35 a 40%. Recentemente, no Estudo Transversal da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (1999) as taxas de prevalência de tabagismo foram de 17%, após avaliação de aproximadamente 20.000 indivíduos em 19 cidades.

O risco de morte por DCV aumenta em 31% entre as mulheres expostas ao tabaco no trabalho ou no lar, sendo

este considerado o principal fator de risco modificável de morbi-mortalidade cardiovascular. Cerca de 33,5% das mortes cardiovasculares ocorridas entre 1995-1999, nos EUA, foram relacionadas ao tabagismo e dados recentes demonstram que um percentual de cerca de 21% das mulheres americanas são tabagistas.

O *Nurses' Health Study* demonstrou que o risco de morte por DAC dobrou em tabagistas de 1 a 4 cigarros/dias e foi 5,5 vezes maior em mulheres que fumavam 25 cigarros/dia, em relação às não-fumantes.

#### Dislipidemia

Diversos estudos demonstram risco elevado de DCV em mulheres com idade inferior a 65 anos e colesterol total e fração LDL elevados. Entretanto, níveis baixos de HDL colesterol passam a ser fator de risco independente de DAC, para mulheres, quando inferiores a aproximadamente 50mg/dL, e com níveis de triglicérides elevados, especialmente na faixa etária de 50-69 anos e em pacientes diabéticas.

Níveis de triglicérides  $\geq 150$  mg/dl e HDL  $\leq 50$  mg/dl são componentes da dislipidemia que caracteriza a síndrome metabólica, apresentando maior impacto na incidência de DCV em mulheres do que em homens, especialmente aquelas na fase de menopausa, segundo o *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III*<sup>12,13</sup>.

Dados recentes do AHA demonstram que cerca de 48% das mulheres americanas apresentam dislipidemia e que embora cerca de 31% delas relacione a elevação de colesterol como causa de DCV, somente 1% relaciona a elevação de triglicérides como um fator de risco.

Os níveis séricos de colesterol total (CT) foram avaliados nas principais capitais do Brasil e em cidades de grande porte do estado de São Paulo em cerca de 82.000 indivíduos sendo 39.768 mulheres no ano de 2002 por Martinez et al. A idade média dessas mulheres era de  $45,9 \pm 16,4$  anos e a média do colesterol foi de  $201 \pm 35$  mg/dL. A proporção de mulheres com colesterol total respectivamente acima de 200 e 240 mg/dL foi de 42% e 15%. Para todos os níveis de risco, o colesterol foi maior nas mulheres do que nos homens.

#### Sedentarismo

A prevalência de sedentarismo nas mulheres nos EUA em 2001 é de 36,2% para a raça branca e 55,2% para a raça negra, superior à prevalência no sexo masculino (32,5% e 44,1% respectivamente).

Dados recentes apontam que somente 28% das mulheres americanas se exercitam mais que 3 vezes por semana e, 1 em cada 5 mulheres nunca praticou qualquer atividade física aeróbica.

O risco de DAC relacionado ao sedentarismo é de 1,5 a 2,4, risco comparado a HAS, dislipidemia e tabagismo.

Atividade física aeróbica de moderada intensidade quando realizada de forma regular, no mínimo 30 minutos ao dia pelo menos 3 vezes na semana pode atingir impacto na redução do risco de evento cardiovascular na ordem de 30 a 40%.

### **Sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica**

Aproximadamente 32% da população brasileira apresenta sobrepeso [Índice de Massa Corporal (IMC)  $\geq$  25)], sendo esta taxa de 38% para o sexo feminino e de 27% para o sexo masculino, de acordo com os dados do Ministério da Saúde de 1993. A obesidade (IMC  $>$  30) foi encontrada em 8% da população brasileira.

Nos EUA, a prevalência de sobrepeso e obesidade para mulheres em 2001 era de 61,9% e de sobrepeso isolado de 30,5%, sendo que, em negras, este percentual é superior a 80%. Mais da metade das mulheres nos EUA acima de 40 anos de idade são obesas e mais de 80% têm sobrepeso.

A prevalência de síndrome metabólica em adultos nos EUA é de 23,7%, valor semelhante para homens (24,0%) e mulheres (23,4%). Sua presença aumenta o risco de diabetes mellitus e DCV, bem como o de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.

No climatério, há aumento de peso relacionado à redução do metabolismo basal, à redução da atividade física regular e ao aumento na ingestão de alimentos calóricos e a depressão. Reduções de cerca de 5 a 10% de peso corporal já estão associados a redução de risco cardiovascular, especialmente por afetar favoravelmente os níveis de colesterol, pressão arterial, glicemia, entre outros.

### **Diabetes mellitus**

Com base no Censo Nacional de Diabete de 1980, a prevalência ajustada por idade (30-69 anos) foi de 7,6%, com variação de 5 a 10% de acordo com a capital brasileira avaliada, com distribuição igual entre os sexos.

A prevalência de diabetes mellitus nos EUA atingiu níveis de 7,3% em 2002, tendo aumentado em 54% entre 1994-2002, em cerca de 61% desde 1990 e em aproximadamente 8,2% entre 2000-2001, tendo, ainda, apresentado um impacto muito maior para a DCV no sexo feminino.

O diabetes mellitus confere um risco três a sete vezes maior de DAC para mulheres quando comparadas às não-diabéticas, diferentemente dos homens em que o risco é somente duas a três vezes maior. Confere ainda, um risco de 1,8 a seis vezes maior para acidente vascular encefálico e doença vascular periférica.

Não só o quadro estabelecido de diabetes mellitus, mas também a intolerância à glicose, resistência insulínica e hiperinsulinemia, aumentam a ocorrência de DCV, sendo o nível sérico de insulina identificado como um fator de risco independente para DAC.

A presença de DCV, ajustada para a idade, em mulheres com diabetes, é duas vezes maior do que para mulheres sem diabetes, a taxa de hospitalização quatro vezes maior, e a taxa de morte cardíaca, três a sete vezes maior.

### **Hipertensão arterial**

A estimativa de hipertensão arterial na população brasileira adulta de acordo com o Ministério da Saúde (1991) e IBGE (Censo Populacional de 1991) foi de 15%. Entretanto, taxas mais elevadas foram encontradas em estudos transversais

na cidade do Rio de Janeiro em 1990 e no Estado de São Paulo (25%).

A prevalência da HA aumenta progressivamente com a idade, sendo superior a 50% entre os idosos. Até os 55 anos de idade, um maior percentual de homens tem HA, dos 55-74 anos o percentual de mulheres é discretamente maior, e acima dos 75 anos, o predomínio no sexo feminino é significativamente superior<sup>1</sup>. Assim, cerca de 80% das mulheres, eventualmente, desenvolverão HA na fase de menopausa e a incidência de HAS aumenta tanto com a idade quanto com o início da fase pós-menopausa.

A HA contribui para cerca de 35% de todos os eventos cardiovasculares e cerca de 45% dos casos de infarto não-diagnosticados, em mulheres, elevando o risco de DAC em quatro vezes quando comparada a mulheres normotensas.

A presença da associação de fatores de risco à HA, muitas vezes na síndrome metabólica, como a dislipidemia, resistência insulínica, intolerância à glicose e a obesidade abdominal, aumentam o potencial aterogênico e tem sido considerada como um dos mecanismos mais importantes da DCV em mulheres. Assim, o tratamento anti-hipertensivo farmacológico, concomitante às modificações nos hábitos de vida aqui relacionadas, tem sido demonstrado como uma intervenção significativa para a prevenção de eventos coronarianos em mulheres hipertensas.

### **Outros fatores**

Na última década outros fatores têm demonstrado influência marcante no sexo feminino, como a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), a homocisteína, a lipoproteína(a) e o fibrinogênio. Entretanto, não é claro se o controle desses fatores reduz o risco cardiovascular.

### **Evidências científicas de impacto na prática clínica**

#### **Importância de desfechos clínicos**

As evidências científicas que determinam mudanças na prática clínica devem ser baseadas nos desfechos de saúde-doença, como morte e incidência de doença. Dados de pesquisas que interferem em desfechos substitutos (marcadores fisiopatológicos, bioquímicos, etc.), têm menor impacto direto na prática clínica, embora possam ser relevantes para melhor compreensão da doença e desenvolvimento de metodologias diagnósticas e terapêuticas.

### **Estratificação de risco e metas lipídicas para a prevenção e tratamento da aterosclerose**

Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam essa complicação. Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva com a correta definição das metas terapêuticas. A estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta do somatório do risco causado por cada um dos fatores de risco mais a potenciação causada por sinergismos entre alguns desses fatores. Diante da complexidade destas interações, a atribuição intuitiva do risco freqüentemente resulta em subestimação ou superestimação

dos casos de maior ou menor risco, respectivamente. Para contornar esta dificuldade, diversos algoritmos têm sido criados baseados em análises de regressão de estudos populacionais, através dos quais a identificação do risco global é aprimorada substancialmente. Dentre os algoritmos existentes, o **Escore de Risco de Framingham (ERF)** é o indicado por esta Diretriz. Nele se estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. Embora esta estimativa de risco seja sujeita a correções conforme indicadores epidemiológicos da população estudada, o ERF identifica adequadamente indivíduos de alto e baixo risco.

### Estratificação do risco

A estratificação de risco deve ser realizada em três fases: fase 1 é a identificação da presença de aterosclerose; fase 2 aplicação da Equação de Risco de Framingham (ERF); fase 3 é a identificação de fatores agravantes, que quando presentes pioram a classificação quanto ao risco.

#### Fase 1 - Presença de doença aterosclerótica significativa ou de seus equivalentes

Conforme mencionado acima, o risco de doença aterosclerótica é estimado com base na análise conjunta de características que aumentam a chance de um indivíduo desenvolver a doença. Portanto, o mais claro identificador de risco é a manifestação prévia da própria doença. Desta forma, o primeiro passo na estratificação do risco é a identificação de manifestações clínicas da doença aterosclerótica ou de seus equivalentes, como a presença de diabetes melito tipos 1 ou 2 (tabela 2). Indivíduos assim identificados possuem risco maior do que 20% em 10 anos de apresentar novos eventos cardiovasculares (grau de recomendação I, nível de evidência A).

#### Fase 2 - Escore de risco

Entre os indivíduos sem doença aterosclerótica significativa, pode-se estimar pelo ERF aqueles de risco baixo (probabilidade menor que 10% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos) e risco alto (probabilidade maior do que 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos). Para os indivíduos identificados pelo

ERF como portadores de risco intermediário (probabilidade entre 10% e 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos), maior atenção deverá ser dada aos fatores agravantes (Fase 3), para aperfeiçoar a acurácia do ERF nestes indivíduos. Na Tabela 3, estão dispostos os critérios para cálculo de risco pelo ERF.

**Síndrome metabólica** - O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, obesidade denominada do tipo central, visceral ou androgênica, está associado a maior risco de doença aterosclerótica. A medida da circunferência abdominal nos permite identificar portadores desta forma de obesidade e deve ser avaliada com o paciente de pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior, com fita inelástica, em posição horizontal. Em geral, esses indivíduos apresentam dislipidemia (triglicérides elevados, HDL-C baixo, partículas de LDL pequenas e densas, hiperlipidemia pós prandial), resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica, condições que em conjunto caracterizam a síndrome metabólica. Esta Diretriz adotou os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF) com valores diferenciados para a glicemia de jejum e para a circunferência abdominal respeitando as diferentes etnias (Tabela 4). O ERF deve ser igualmente utilizado em portadores de síndrome metabólica que não apresentem doença aterosclerótica significativa ou seus equivalentes. No entanto, em qualquer categoria de risco, a presença da síndrome metabólica constitui um fator agravante conforme Tabela 5 (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

O diagnóstico de síndrome metabólica requer a presença de obesidade abdominal, como condição essencial e dois ou mais dos critérios expostos na

#### Fase 3 - Fatores agravantes

A estimativa do risco de eventos coronarianos pelo ERF é menos precisa nos indivíduos de risco intermediário (nos quais ocorre a maioria dos eventos), na avaliação do risco cardiovascular de curto prazo, nos jovens e nas mulheres. A Tabela 5 propõe agravantes que levam o indivíduo à categoria de risco imediatamente superior. Os pacientes de médio risco ou aqueles de baixo risco com forte história familiar de doença aterosclerótica precoce que apresentem critérios agravantes podem ser classificados em uma categoria de risco acima daquela estimada isoladamente pelo escore (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

A utilização de testes diagnósticos bioquímicos e/ou de exames de imagem (ultrassom de carótidas para medida da espessura íntima média-IMT; tomografia computadorizada para cálculo de escore de cálcio coronário) para detecção da aterosclerose subclínica não são preconizados como ferramentas de rotina na estratificação de risco, mas podem ser incorporados de forma individualizada em indivíduos que apresentem história familiar de doença aterosclerótica precoce ou que sejam considerados como de risco intermediário segundo o ERF (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

No grupo particular de mulheres, a menopausa, principalmente se de ocorrência precoce e o hipoestrogenismo estão acompanhados de aumento do risco de doenças

**Tabela 2 - Critérios para identificação de pacientes com alto risco de eventos coronários (fase 1 de estratificação)**

Doença Arterial Coronária manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda ou cardiomiopatia isquêmica).
Doença Arterial Cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório)
Doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal ou seus ramos
Doença arterial periférica
Doença Arterial Carotídea (Estenose maior ou igual a 50%)
Diabetes melito tipo 1 ou 2

## Diretrizes

**Tabela 3 - Escore de risco de Framingham para cálculo do risco de infarto do miocárdio ou morte em 10 anos em mulheres**

Idade	Pontos	Colesterol Total (mg/dL)					Tabagismo		Total de pontos Mulheres	Risco absoluto 10 anos (%)	
		< 160	160-199	200-239	240-279	≥ 280	Não	Sim			
20-34	-7	0	4	8	11	13	0	9	< 9	< 1	
35-39	-3								9	1	
40-44	0								10	1	
45-49	3	0	3	6	8	10	0	7	11	1	
50-54	6								12	1	
55-59	8	0	3	6	8	10	0	4	13	2	
60-64	10								14	2	
65-69	12	0	1	2	3	4	0	2	15	3	
70-74	14								16	4	
75-79	16	0	1	1	2	2	0	1	17	5	
										18	6
										19	8
										20	11
										21	14
										22	17
										23	22
										24	27
										≥ 25	≥ 30

PA sistólica (mmHg)	Não tratada	Tratada	HDL-C (mg/dL)	Pontos
< 120	0	0	≥ 60	-1
120-129	1	3	50-59	0
130-139	2	4	40-49	1
140-159	3	5	< 40	2
≥ 160	4	6		

OBS: são considerados tabagistas mulheres que fumaram > 1 cigarro no último mês. Hipertensão tratada é aquela de indivíduos em uso de medicação anti-hipertensiva.

cardiovasculares. Nesta reunião porém, não houve consenso em considerar que o hipoestrogenismo seria um fator agravante que colocaria a mulher numa categoria superior de risco calculado pelo ECR.

Outra consideração que merece citação é sobre a identificação de placas de ateroma na aorta quando um exame de ultrassom é realizado (na rotina do exame ginecológico). Este fato pode indicar que esta paciente em particular apresenta risco mais elevado.

### Metas terapêuticas e reavaliação do risco

Todos os pacientes com dislipidemia isolada e aqueles com risco cardiovascular aumentado devem ser orientados para a instituição de medidas não-farmacológicas relacionadas à mudança do estilo de vida (MEV) (grau de recomendação I, nível de evidência A). O tratamento farmacológico deve ser iniciado naqueles de risco baixo (6 meses após) ou intermediário (3 meses após) que não atingirem as metas (Tabela 6) após medidas não-farmacológicas. Nos indivíduos de alto risco as medidas não-farmacológicas e o tratamento com hipolipemiantes devem ser iniciados simultaneamente. Nos pacientes com doença aterosclerótica significativa, de acordo com evidências atuais, a obtenção do nível de LDL-C igual ou inferior a 70 mg/dL traz redução adicional da incidência de eventos cardiovasculares. Portanto, essa Diretriz recomenda a meta de LDL-C igual ou inferior a 70 mg/dL para todos os indivíduos com doença aterosclerótica significativa

(Tabela 7) (grau de recomendação I, nível de evidência A).

Os hipolipemiantes devem ser empregados sempre que não houver efeito satisfatório das MEV ou impossibilidade de aguardar os efeitos da MEV por prioridade clínica. A escolha da classe terapêutica está condicionada ao tipo de dislipidemia presente.

Na hipercolesterolemia isolada, os medicamentos recomendados são as estatinas, que podem ser administradas em associação à ezetimiba, colestiramina e eventualmente a fibratos ou ácido nicotínico.

As estatinas devem ser administradas por via oral, em dose única diária, preferencialmente à noite para os fármacos de curta meia-vida ou em qualquer horário naqueles com meia-vida maiores como a atorvastatina e a rosuvastatina. O efeito terapêutico só será mantido com doses diárias, não devendo o fármaco ser suspenso ou usado em dias alternados, salvo haja efeito colateral ou contra-indicação clínica. As doses recomendadas e a redução do LDL-C esperada encontram-se na Tabela 8.

Os efeitos adversos são raros durante tratamento com estatinas. Os mais graves, como hepatite, miosite e rabdomiólise, são observados ainda mais raramente. No entanto, para identificar possíveis efeitos adversos recomenda-se a dosagem dos níveis basais de creatinofosfoquinase (CK) e de transaminases (especialmente de ALT) e a repetição na primeira reavaliação ou a cada aumento de dose.

**Tabela 4 - Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica**

Critério	Definição
<b>Obesidade abdominal</b>	
Homens	
Branco de origem europeia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres	
Branca de origem europeia, negra, sul-asiática, ameríndia e chinesa	≥ 80 cm
Japonesa	≥ 90 cm
<b>TG</b>	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia
<b>HDL-colesterol</b>	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
<b>Pressão arterial sistêmica</b>	
Sistólica ou	≥ 130 mmHg ou tratamento para HAS
Diastólica	≥ 85 mmHg ou tratamento para HAS
<b>Glicemia de jejum</b>	≥ 100 mg/dL ou tratamento para DM

O diagnóstico de síndrome metabólica inclui a presença de obesidade abdominal, como condição essencial, e dois ou mais dos critérios acima.

**Tabela 5 - Fatores agravantes de risco**

História familiar de doença coronária prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos)
Síndrome metabólica
Micro ou macroalbuminúria (> 30 µg/min)
Hipertrofia ventricular esquerda
Insuficiência renal crônica (creatinina ≥ 1,5 mg/dL ou clearance de creatinina < 60 ml/min)
Proteína-C-reativa de alta sensibilidade > 3 mg/L (na ausência de etiologia não aterosclerótica)
Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica
Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo
Espessamento de carótida (IMT) máximo > 1 mm
Índice tornozelo braquial-ITB < 1,9

Recomenda-se monitorização cuidadosa em pacientes que apresentarem dor muscular e ou aumento de CK de 3 a 7 X o limite superior da normalidade (LSN). As estatinas devem ser suspensas caso ocorra um ou mais dos seguintes critérios: aumento progressivo da CK; aumento da CK acima de 10 vezes o LSN ou persistência dos sintomas musculares. Nestas situações, após normalização do distúrbio que levou

**Tabela 6 - Medidas terapêuticas iniciais e período de reavaliação**

Estrato	Medida terapêutica inicial	Reavaliação das metas
Baixo risco	MEV	6 meses
Risco intermediário	MEV	3 meses
Alo risco	MEV + tratamento farmacológico	3 meses
Aterosclerose manifesta	MEV + tratamento farmacológico	Individualizada

**Tabela 7 - Metas para terapêutica preventiva com hipolipemiantes**

Risco em 10 anos	Meta terapêutica (mg/dL)		
	LDL-C*	Não-HDL-C	
Baixo risco	< 10%	< 160	< 190
Risco intermediário	10 a 20%	< 130	< 160
Alto risco ou diabéticos	> 20%	< 100 (opcional < 70)	< 130 (opcional < 100)
Aterosclerose significativa	< 20%	< 70	< 100
		HDL-C	TG
Homens		≥ 40	< 150
Mulheres		≥ 50	< 150
Diabéticos		≥ 50	< 150

\* Estimado pela equação de Friedewald. Obs.: quando não se conseguem as metas, recomenda-se obtenção da maior redução possível.

**Tabela 8 - Doses das estatinas e efeitos sobre LDL-colesterol**

Fármaco	Doses	Δ LDL-C
Sinvastatina	20 a 80 mg	-27% a 42%
Lovastatina	10 a 80 mg	-21% a 41%
Pravastatina	20 a 40 mg	-20% a 33%
Fluvastatina	20 a 80 mg	-15% a 37%
Atorvastatina	10 a 80 mg	-37% a 55%
Rosuvastatina	10 a 40 mg	-43% a 55%

à suspensão, a mesma estatina com dose menor pode ser reiniciada ou outra estatina pode ser tentada.

Para maiores detalhes sobre os medicamentos hipolipemiantes, principalmente sobre aqueles que agem preferencialmente sobre triglicérides ou HDL-colesterol, referimos o leitor para a consulta da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose.

### Novas evidências para a estratificação de risco em mulheres - novos escores

Está claro, frente evidências recentes, que o Escore de Risco de Framingham apresenta algumas limitações, principalmente em mulheres: a) o risco das mulheres pode ser baixo em 10

## Diretrizes

anos, mas geralmente é alto pelo período de vida inteiro (*lifetime risk*), onde 1 em cada 2 mulheres vai ter um evento cardiovascular; b) um percentual elevado de mulheres tem um evento cardíaco mesmo sendo classificada como baixo ou intermediário risco; fatores de risco como história familiar e doença sub-clínica não são levados em conta.

Por essas razões a revisão recente das diretrizes da Sociedade Americana do Coração reclassificaram a população de mulheres em três estratos: alto risco, sob risco e baixo risco. Estas reavaliações de estratificação de risco na população de mulheres deve continuar no futuro.

### Resumo das recomendações para prevenção cardiovascular em mulheres

#### Recomendações clínicas para a prevenção

##### 1. Intervenções no estilo de vida

**a. Tabagismo** - as mulheres devem abandonar o uso de tabaco, e se necessário utilizar terapia farmacológica ou reposição temporária de nicotina para atingir este objetivo. (Classe I, Nível B)

**b. Atividade física** - as mulheres devem realizar pelo menos 30 minutos de atividade física de moderada intensidade 3 a 6 dias por semana. (Classe I, Nível B). Quando o objetivo é perder peso, o tempo de exercício deve atingir de 60 a 90 minutos por dia (Classe I, Nível C)

**c. Reabilitação** - deve ser implantado em todas pacientes que apresentaram um evento cardiovascular (Classe I, Nível C)

**d. Dieta** - deve ser estimulado o consumo de dieta rica em frutas, fibras e vegetais; o consumo de peixe deve ser feito pelo menos 2 vezes por semana (Classe I, Nível B). Gorduras saturadas devem compor no máximo 10% da energia total diária e gorduras *Trans* devem ser evitadas (Classe I, Nível B). O consumo de álcool deve ser limitado a no máximo 1 *drink* por dia (Classe I, Nível B). A ingestão de proteína da soja (25 gramas /dia) pode reduzir o colesterol plasmático (-6% do LDL-C) e, portanto, pode ser considerada como auxiliar no tratamento da hipercolesterolemia (grau de recomendação IIa, nível de evidência B)

**e. Ácidos graxos ômega 3** - são derivados do óleo de peixes provenientes de águas frias e profundas, que reduzem a síntese hepática dos TG. Os mais importantes são o eicosapentaenóico (EPA) e o docosahexaenóico (DHA). Em altas doses (4 a 10 g ao dia) reduzem os triglicérides e aumentam discretamente o HDL-C. Podem, entretanto, aumentar o LDL-C. Em portadores de doença arterial coronária, a suplementação de 1g/dia de omega-3 em cápsulas, reduziu em 10% os eventos cardiovasculares (morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral). Portanto, os ácidos graxos ômega-3 podem ser utilizados como terapia adjuvante na hipertrigliceridemia ou em substituição a fibratos, niacina ou estatinas em pacientes intolerantes. (Classe IIb, Nível B).

**f. Depressão** - considere a hipótese de diagnóstico e referência para tratamento dos casos (classe IIa, Nível B)

##### 2. Intervenção em fatores de risco

**a. Pressão arterial - nível ótimo** - encorajar níveis de

pressão arterial < 120/80 mm Hg por meio de controle de peso, dieta saudável, atividade física e consumo moderado de álcool, restrição de sódio.

**b. Pressão arterial** - farmacoterapia: está indicada a farmacoterapia quando a pressão arterial for  $\geq 140/90$  mm Hg ou mesmo em níveis mais baixos quando há concomitância com doença renal crônica ou diabetes ( $\geq 130/80$  mm Hg). As drogas inicialmente recomendadas podem ser os diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora/bloqueadores de receptores de angiotensina conforme indicações específicas. (classe I, nível A)

**c. Lípides e níveis de lipoproteínas** - níveis ideais com medidas de estilo de vida: devem ser encorajados LDL-colesterol < 100 mg/dl, HDL-colesterol > 50 mg/dl e triglicérides < 150 mg/dl. (classe I, nível B).

##### d. Lípides - Farmacoterapia

i. Mulheres de alto risco devem receber terapia para manter seus níveis de LDL < 100mg/dl (Classe I, nível A). Opcionalmente podem ser atingidos níveis < 70mg/dl em mulheres com doença aterosclerótica manifesta (Classe IIa, Nível B).

ii. Mulheres de risco intermediário ou com múltiplos fatores de risco devem receber farmacoterapia se seus níveis de LDL estiverem  $\geq 130$  mg/dl (classe I, nível B). Mulheres com risco baixo (< 10% pela equação de Framingham), mas com fatores de risco, devem receber farmacoterapia se LDL  $\geq 160$  mg/dl (Classe I, nível B).

iii. Mulheres sem fatores de risco devem receber farmacoterapia se LDL  $\geq 190$ mg/dl. (classe I, nível B).

**e. Diabetes** - medidas adequadas devem ser utilizadas para o controle da glicemia e se possível manutenção da Hg A1c < 7% (Classe I, nível B).

##### 3. Medicamentos preventivos

**a. Ácido acetil salicílico (AAS)** - Deve ser indicado na dose de 75 a 325 mg/dia em todas pacientes de alto risco (Classe I, nível A). Se houver intolerância ao AAS, clopidogrel 75 mg/dia pode ser utilizado (classe I, Nível B).

**b. Ácido acetil salicílico** - pode ser indicado em mulheres  $\geq 65$  anos se os riscos de sangramento digestivo forem menores que o risco de acidente vascular cerebral (classe IIa, nível B).

**c. Beta-bloqueadores** - devem ser usados por tempo indefinido em todos os casos de infarto de miocárdio, síndrome coronária aguda ou disfunção ventricular, salvo contra-indicações (classe I, Nível A)

**d. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)** - Os IECA devem ser usados em mulheres após infarto do miocárdio e naquelas com disfunção ventricular ou diabetes melito (classe I, nível A). Os BRA podem ser outra opção (classe I, nível B).

**e. Bloqueadores da aldosterona** - Deve ser usado em pacientes com disfunção ventricular (FE  $\leq 40\%$ ) em uso de medicação adequada para insuficiência cardíaca e sem contra-indicação para seu uso (Classe I, nível B).

### Intervenções classe III (não úteis/efetivas e potencialmente danosas) na prevenção/tratamento de doenças cardiovasculares em mulheres

1. Suplementos anti-oxidantes tais como vitaminas C, E e beta-caroteno (classe III, nível A)
2. Ácido fólico associado ou não a vitamina B<sub>6</sub> ou B<sub>12</sub> (classe III, nível A)
3. AAS em mulheres < 65 anos (classe III, nível B)

### C) A terapêutica de reposição hormonal

O declínio dos níveis estrogênicos plasmáticos é observado em todas as mulheres que passam pela transição menopáusica, fazendo com que muitas, não todas, sofram com os sintomas próprios desse período, dos quais, os mais característicos e denunciativos do déficit hormonal subjacente são os sintomas vasomotores, denominados de ondas de calor. A TRH é considerada o melhor tratamento para este cortejo de sintomas (Classe I, Nível A), sendo, pois, indicada com grande frequência como medida terapêutica para alívio dos sintomas nesta etapa da vida, com benefícios consideráveis sobre a qualidade de vida das pacientes que recebem o tratamento.

De outra parte, a TRH exerce em concomitância com o alívio dos sintomas climatéricos, múltiplos outros efeitos sobre órgão e sistemas do organismo feminino, podendo trazer conseqüências benéficas ou malélicas para suas usuárias.

Em sintonia com esta multiplicidade de efeitos sistêmicos da TRH e em se considerando que a assistência à mulher no período climatérico é multidisciplinar, recomenda-se que todo especialista que atenda mulheres nesta etapa da vida de vida esteja familiarizado com esta modalidade terapêutica. Ademais, é importante que qualquer médico envolvido com o acompanhamento clínico de mulheres climatéricas saiba que sob o rótulo da denominação de TRH, existe uma multiplicidade de opções terapêuticas, que envolvem diferentes hormônios, diferentes vias de administração e diferentes regimes de associações hormonais. Cada uma destas opções de TRH pode ter efeito singular sobre a saúde mulher que utiliza a TRH. Fica claro, portanto, que não se pode falar genericamente de efeito da TRH, sem uma clara especificação do regime terapêutico e dos hormônios empregados.

É recomendável que se use a sinonímia correta para designar os períodos de tempo e os eventos próprios desta etapa da vida, a saber:

*Climatério* - Período da vida da mulher compreendido entre o fim da fase reprodutiva e o início da senectude (40 a 65 anos de idade).

*Menopausa* - Data da última menstruação espontânea (ocorre em torno dos 50 anos).

*Perimenopausa* - Refere-se a um período de tempo variável em cada mulher, que tem início com as irregularidades menstruais e se estende até doze meses depois da menopausa. Desde o início das irregularidades menstruais prenunciativas da menopausa até a sua ocorrência decorre um tempo médio de dois a quatro anos.

*Transição menopáusica* - A designação deste período se confunde com o período da perimenopausa. A diferença

entre ambos é que a perimenopausa inclui o ano que se segue à menopausa. Por seu turno, o período transição menopáusica, ainda que tenha início coincidente com o da perimenopausa, se encerra antes, ou seja, termina com a própria menopausa.

*Pós-menopausa* - Tempo que se passa após a ocorrência da menopausa. Divide-se em recente e tardia, sendo que a pós-menopausa recente corresponde aos primeiros cinco anos.

A TRH foi introduzida nos seus primórdios para o tratamento dos distúrbios menstruais, dos sintomas climatéricos (distúrbios vasomotores, como fogachos e sudoreses), e da atrofia urogenital (secura vaginal e dispareunia) (Classe I, Nível A). A partir de seu uso clínico, pode-se observar benefícios secundários da TRH e suas indicações se ampliaram ao longo do tempo.

A TRH não se constitui em medida isolada e única. Deve ser parte de uma estratégia global, que inclui entre outras ações, as recomendações sobre o estilo de vida, relativas à dieta, exercícios, tabagismo e álcool com o objetivo de se manter a saúde das mulheres na pós-menopausa, A TRH deve ser individualizada e ajustada de acordo com os sintomas, as necessidades de prevenção, assim como de acordo com história pessoal e familiar, os resultados de investigações pertinentes, as preferências da mulher e suas expectativas.

A TRH, conforme referido, inclui uma extensa gama de produtos hormonais, com diferentes doses, empregada em diversos regimes e vias de administração, com riscos e benefícios potencialmente diferentes, que devem ser do conhecimento dos profissionais médicos em geral. É recomendável, portanto, que se uniformize a terminologia que se usa para cada regime de TRH empregado no período do climatério, a saber:

- TE - Terapia estrogênica isolada;
- Progesterona natural
- Progestagênio – Termo que descreve indistintamente inúmeras substâncias que atuando no endométrio têm atividade semelhante à da progesterona natural;
- TEP - Terapia estrogênica-progestagênica combinada;
- TEP-CC - Terapia estrogênica-progestagênica combinada contínua (administração diária de estrogênios e progestagênios);
- TEP-CS - Terapia estrogênica-progestagênica combinada seqüencial (estrogênios diariamente com progestagênios adicionado seqüencialmente);
- TRH - Terapia de reposição hormonal – denominação de caráter genérico que não especifica qual o regime terapêutico empregado (empregado indistintamente para todas as formas de TE e de TEP).

As usuárias de TRH devem ter, pelo menos, uma consulta anual que deve incluir exame físico, atualização de história médica, exame laboratorial pertinente e investigações de imagem, além de uma discussão quanto ao estilo de vida.

A TRH deve ser recomendada com uma indicação clara para seu uso. Além de sua clássica proposição para o alívio dos sintomas climatéricos e da atrofia urogenital, pode receber também as seguintes recomendações:

## Diretrizes

- Proteger contra a perda do colágeno e a atrofia da pele (Classe I, Nível A);
  - Conservar a massa óssea e reduzir o risco de fraturas (Classe I, Nível A);
  - Provável redução do risco da doença de Alzheimer (quando iniciada na perimenopausa ou em mulheres na pós-menopausa recente) (Classe IIb, Nível A);
  - Para melhora do bem-estar e da sexualidade (Classe I, Nível A).
- Deve-se empregar a mínima dose de TRH que mantenha eficácia.

### Estrogênios

A TRH consiste fundamentalmente na reposição de estrogênios. Estes, devem ser empregados, isoladamente, nas mulheres climatéricas sem útero. Excetuam-se os casos graves de endometriose prévia, de carcinoma endometrióide, de ovário, do adenocarcinoma de endométrio tratado há menos de cinco anos e, quando a histerectomia não for total, ou seja, na presença de endométrio residual. Nestas circunstâncias, deve-se associar um progestagênio.

Os estrogênios são empregados, em TRH, nas doses capazes de manter níveis plasmáticos suficientes para aliviar os sintomas vasomotores, reverter a atrofia urogenital e prevenir a osteoporose. Os estrogênios empregados em TRH são o estradiol, os estrogênios conjugados eqüinos, o estriol e o promestrino. Os dois últimos destinados apenas ao emprego por via vaginal.

O objetivo comum das diferentes formas de administração de estrogênios é a obtenção de estrogenicidade plasmática suficiente para a obtenção dos objetivos considerados com a

sua indicação. O preceito básico vigente é a administração das doses mínimas possíveis para a consecução destes objetivos. Entretanto, deve-se mencionar que, a despeito deste objetivo central, as diferentes possibilidades de administração com a utilização de diferentes estrogênios e de distintos regimes terapêuticos, em associação ou não com progestagênios, podem produzir efeitos metabólicos e vasculares singulares. Não se pode, pois, considerar que os distintos estrogênios empregados em suas diferentes doses, vias de administração e regimes terapêuticos, tenham, uniformemente, os mesmos efeitos sobre o risco cardiometabólico e vascular.

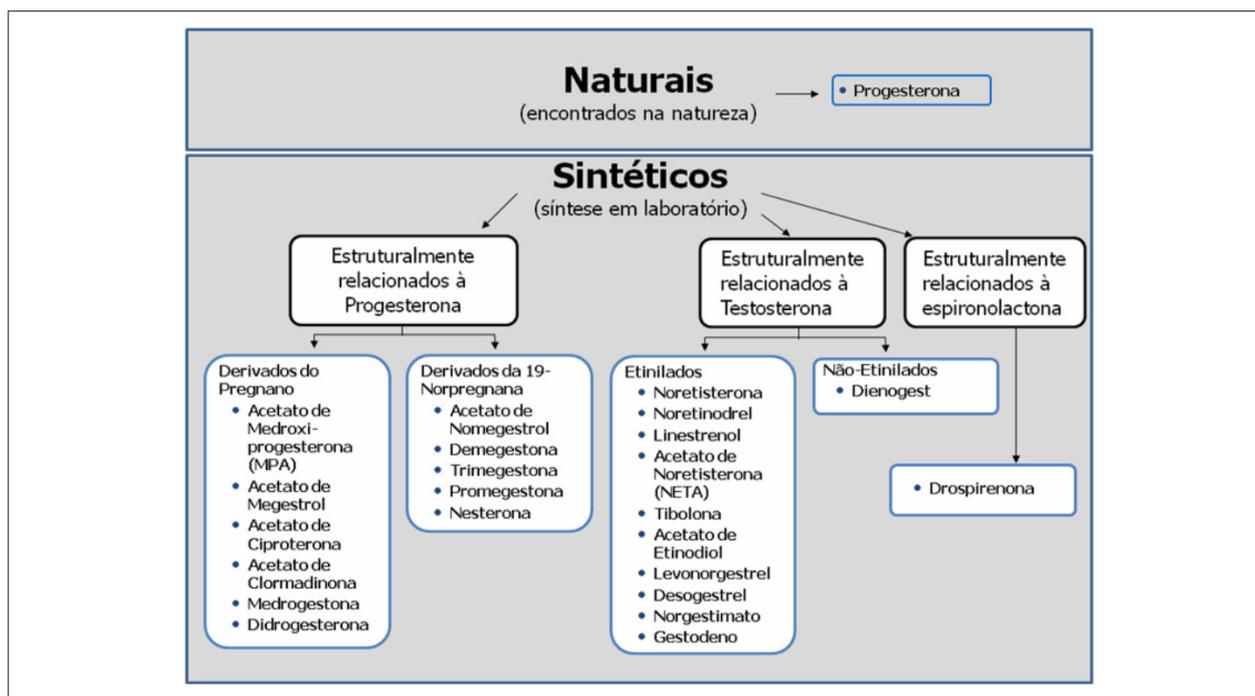
### Progestagênios

O emprego de progestagênios é obrigatório em pacientes com útero intacto ou em pacientes submetidas à histerectomia parcial em que existe resíduo de cavidade endometrial (Classe I, nível A).

Ainda que, seja obrigatória a promoção de atividade secretória sobre um endométrio previamente estrogênizado para que uma determinada substância possa ser categorizada como progestagênio, as ações específicas sobre outros órgãos e tecidos diferem substancialmente entre os distintos e singulares progestagênios empregados em TRH.

Os progestagênios são obtidos por síntese e a depender da molécula que lhes deu origem podem ser referidos como estruturalmente relacionados à progesterona, à testosterona ou à espironolactona, como se pode ver no quadro 1 abaixo.

Não se podem extrapolar as ações extra-endometriais de um determinado progestagênio para qualquer outro, especialmente se forem de origem farmacológicas diversas. Tampouco se pode falar de efeito de classe para os progestagênios quando se quer referir as suas ações não-



Quadro 1 - Classificação dos progestagênios consoante à sua origem farmacológica.

endometriais, particularmente aquelas que se referem ao processo aterosclerótico e as doenças cardiovasculares, quais sejam, as ações que os progestagênios possam exercer sobre o metabolismo dos lipídios, das lipoproteínas, dos carboidratos, sobre a coagulação sanguínea, sobre a vasomotricidade e a pressão arterial. Neste sentido, alguns progestagênios possuem efeitos específicos que, em casos selecionados, podem agregar benefícios, que extrapolam às suas ações primárias endometriais objetivadas com o seu emprego, enquanto outros, a par das ações de proteção endometrial, podem impor risco maior à saúde da usuária.

Por tais razões, devem ser empregados os progestagênios que simultaneamente promovam proteção endometrial contra hiperplasia e câncer e não causem danos à saúde e ao bem estar da usuária de TRH.

Os progestagênios também podem ser empregados através de sistemas de liberação intra-uterina controlada com poucos ou nulos efeitos sistêmicos, permitindo proteção endometrial em pacientes sob terapêutica de reposição estrogênica.

### Androgênios

A reposição de androgênios deve ser indicada para mulheres com sinais clínicos e sintomas de insuficiência androgênica. Não se deve fazer o tratamento com androgênios em pacientes na pós-menopausa que não estão adequadamente estrogenizadas.

Em mulheres ooforectomizadas bilateralmente ou com falência adrenal, a reposição de androgênios tem efeitos benéficos significantes, em particular quanto à qualidade de vida e à função sexual.

As pacientes que não melhoram dos fogachos com a estrogenerioterapia, podem se beneficiar com a adição de androgênios.

O uso de androgênios em associação com os estrogênios, para fins de TRH em mulheres pós-menopáusicas, não dispensa a adição de progestagênios para a adequada proteção endometrial.

Com as doses recomendadas, os efeitos colaterais conhecidos parecem ser infreqüentes, de pequena intensidade e absolutamente reversíveis, se identificados a tempo.

Os estrogênios, os progestagênios e os androgênios podem ser administrados por via oral e por vias não-orais. Estas compreendem a via transdérmica (através de adesivos contendo hormônios que se aplicam à pele), a via percutânea (através de gel contendo hormônios que se aplicam sobre a pele), os implantes de hormônios (biodegradáveis ou não) que são inseridos no tecido subcutâneo, a via vaginal indicada apenas para o tratamento das manifestações atroficas urogenitais (através de óvulos ou cremes vaginais) e a via nasal através de instilação nasal de hormônios.

A via oral e as vias não-orais de administração de hormônios oferecem distintos efeitos metabólicos sobre lipídios, lipoproteínas e resistência periférica a insulina (Nível de evidência A) e sobre a coagulação sanguínea (Nível de evidência B). Em decorrência destas ações diversas, é possível que a singularidade do hormônio e a sua via de administração possam influenciar de maneira própria o processo aterogênico e provavelmente o risco cardiovascular.

Em relação aos riscos da TRH, deve ser lembrado que o risco de câncer de mama aumenta em usuárias de terapêutica combinada de estrogênios com progestagênios (Nível de Evidência A), ainda que, em termos absolutos, não seja de grande monta, ficando em 4 a 6 casos adicionais de câncer invasivo por 10.000 mulheres/ano, apenas nas pacientes com cinco anos ou mais de TEP. Não existem evidências que permitam comparar o risco de câncer de mama entre usuárias de TEP contínua e seqüencial. De outra parte, existem evidências, limitadas a um único estudo (WHI), de que a terapêutica estrogênica isolada, sem a adição de progestagênios, não aumenta o risco de câncer de mama, mesmo após cinco anos de tratamento.

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) aumenta com o emprego de TE e da TEP, particularmente nos dois primeiros anos de tratamento e em pacientes acima dos sessenta anos de idade (Nível de Evidência A). As evidências advindas de estudos observacionais apontam para um menor risco de TEV com a terapêutica por via não-oral em comparação com a por via oral (Nível de Evidência B).

As principais contra-indicações da TRH são o sangramento genital não esclarecido, o câncer estrogênio-dependente, a trombose venosa aguda e recorrente, a porfiria e a hepatopatia aguda ou grave.

Não há razão científica para colocar limitações obrigatórias quanto à duração da TRH. A continuação ou não da terapia deve ser decidida pela usuária bem informada, juntamente com o seu profissional de saúde, na dependência de metas específicas e de uma estimativa objetiva quanto aos riscos e benefícios, além da possibilidade do aparecimento de efeitos adversos.

O aconselhamento das pacientes quanto aos riscos e benefícios da TRH deve ser feito com termos simples. Os riscos devem ser apresentados em números absolutos ao invés de números relativos. Isto permite que a mulher e seu médico tomem uma decisão bem informada sobre a TRH.

## D) Evidências sobre a influência da terapia hormonal nas doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas

A busca das evidências sobre a influência da Terapia Hormonal nas Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas exigiu a realização de uma pesquisa bibliográfica dos trabalhos científicos publicados e indexados no Medline através do site de Internet PubMed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)), empregando as seguintes palavras-chaves: *HRT OR hormone replacement therapy OR hormone therapy AND menopause AND cardiovascular disease*.

Os resultados foram limitados ao período entre 01/01/1990 e 04/07/2007 (a data da realização da pesquisa). Além disso, foram restringidos a estudos em humanos, gênero feminino, idioma inglês e um dos seguintes tipos: ensaio clínico, ensaio randomizado controlado, relato de caso, artigo clássico, estudo comparativo ou estudo multicêntrico.

As referências bibliográficas obtidas foram analisadas uma primeira vez por uma comissão de três médicos que descartaram estudos sem *abstract*, revisões, metanálises,

*guidelines* e aqueles que não tinham correlação com os objetivos da pesquisa.

A mesma comissão fez uma segunda análise dos estudos restantes quanto ao tipo de estudo, objetivos, adequação do número de participantes aos objetivos pretendidos, adequação da população estudada e qualidade global dos estudos, sendo eliminados os que fossem considerados inadequados pelos membros da comissão.

Os estudos restantes foram classificados quanto ao seu tipo (randomizado, caso-controle, coorte, etc.), número e características da população avaliada, esquemas hormonais empregados, objetivos e principais resultados.

Na seqüência, procuraram-se similaridades entre os estudos em termos, principalmente, do preparado hormonal avaliado a fim de se agrupar a base de conhecimentos para cada parâmetro analisado. De igual modo, também foram agrupadas as distintas modalidades de TRH quanto aos seus efeitos sobre os marcadores de risco cardiovasculares, entre os quais, os efeitos sobre metabolismo lipídico e lipoprotéico, metabolismo de carboidratos, rigidez vascular / aterosclerose / moléculas de adesão / endotélio, marcadores inflamatórios vasculares, coagulação, vasomotricidade / pressão arterial / perfusão miocárdica ou cerebral / vasodilatação e sobre a distribuição da massa gordurosa.

Ao longo do processo de análise da bibliografia selecionada, tentou-se, sempre que possível, avaliar a variável “tempo de pós-menopausa” no momento do início da TRH quanto aos seus efeitos cardiovasculares, ou, pelo menos, a variável “idade das pacientes ao iniciarem a TRH”.

A pesquisa bibliográfica resultou em 574 estudos. Após toda a seqüência de análises e reanálises, restaram 114 publicações que foram avaliadas mais aprofundadamente para compor a base de conhecimentos vigente e os níveis de evidência disponíveis. Com base na análise das evidências obtidas, colhidas da bibliografia disponível, após a inclusão das emendas propostas no relatório inicial pelo grupo de todos os participantes convidados para a reunião, pôde-se estabelecer, por consenso, as conclusões que se seguem:

1. A TRH não está recomendada com a finalidade exclusiva de reduzir o risco de DCV em mulheres no período de transição menopáusicas ou de pós-menopausa (Classe III, Nível de Evidência A).

2. Entretanto, existem evidências de benefícios cardiovasculares quando a TRH é iniciada na transição menopáusicas ou nos primeiros anos de pós-menopausa (chamada de janela de oportunidade) (Classe IIa, Nível de evidência B) e de riscos cardiovasculares, quando iniciada tardiamente (Classe III, Nível de Evidência B).

3. Deve ser lembrado que a TRH empregada no tratamento do alívio dos sintomas climatéricos em mulheres na pós-menopausa (Classe I, Nível de evidência A) compreende inúmeras possibilidades de formulações

com diferentes estrogênios, progestagênios e androgênios que, por seu turno, podem ser administradas em diferentes regimes terapêuticos, associações de hormônios, doses e vias de administração.

4. Existem numerosas lacunas de evidências quanto aos distintos regimes de TRH empregados, particularmente com relação a estudos que envolvam resultados cujos eventos finais considerados sejam os desfechos clínicos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos).

5. Poucos são os estudos clínicos com delineamento correto que se propuseram a analisar como objetivo primário os desfechos clínicos cardiovasculares e poucas são as modalidades de TRH estudadas, com predominância absoluta das intervenções que empregavam os estrogênios equinos conjugados (EEC) isolados ou em associação com o acetato de medroxiprogesterona (AMP).

6. Não existem estudos especificamente delineados, com desfecho final para DCV, em usuárias de terapêutica estrogênica isolada ou estroprogestativa abaixo dos 60 anos.

7. Cada um dos hormônios empregados em TRH tem um efeito próprio e singular sobre os marcadores intermediários de risco das DCVs quando empregado isoladamente, que podem variar na dependência de estarem associados a outros hormônios que compõem o regime terapêutico.

8. Não se pode falar de “efeito de classe” da TRH sobre o risco das DCVs. É recomendável que se especifiquem o regime terapêutico, a dose e a via de administração empregados.

9. Os inúmeros progestagênios existentes e empregados em TRH têm origem, propriedades e ações distintas e particulares. Por atuarem no organismo feminino como um todo, os progestagênios promovem ações sobre a saúde da usuária, particularmente sobre o processo aterogênico e risco cardiovascular que, naturalmente, vão além do seu objetivo primário de proteção endometrial. Os progestagênios podem interagir com diferentes receptores hormonais (receptores de progesterona, estrogênios, androgênios, glicocorticóides e mineralocorticóides) e promover ações específicas próprias a cada progestagênio, agregando benefícios ou riscos à TRH formulada. Não se pode falar de efeito de classe para os progestagênios indistintamente. Cada progestagênio tem efeitos próprios e singulares.

10. Não existem estudos com o uso de testosterona ou outros androgênios em terapêutica combinada com estrogênios ou com formulações estroprogestativas.

11. Não existem estudos em DCV, com desfecho final, para terapêutica hormonal de baixa dose e para tibolona.

12. Novos estudos precisam ser realizados com delineamento correto, com desfechos finais bem definidos, especificando-se o tempo de pós-menopausa decorrido, a dose de hormônios, a formulação terapêutica, o regime terapêutico dos progestagênios utilizados e as vias de administração empregadas.

## Referências

### A. Introdução

1. ASSMANN G, CARMENA R, CULLEN P, et al. Coronary heart disease – reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation* 1999; 100:1930-8.
2. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(2):1-17.
3. Grading quality of evidence and strength of recommendations. GRADE Working Group. Downloaded from on 26 June 2007 [bmj.com](http://bmj.com)
4. HOYERT DL, KOCHANEK KD, MURPHY SL. Deaths: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep* 1999; 47:1-104.
5. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation*. 2007;115(11):1481-501.
6. Notelovitz M - Gynecologic problems of menopausal women I Changes in genital tissues. *Geriatrics*1978;33:24-30.
7. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HPG, Gambacciani M, Panay N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181-194.
8. WRITING GROUP FOR THE WHI INVESTIGATORS. 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(3):321-33.

### B. O risco cardiovascular em mulheres climatéricas

1. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2130-9.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5): 469-80.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S15-35.
4. Datasus. Em <http://www.datasus.gov.br>
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
6. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2004; 4(7):130-59
7. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006; 23(6): 579-93.
8. Lotufo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70: 321-5
9. Mansur AP, Sousa MFM, Timmerman A, Ramires JAF. Tendência de mortalidade por doenças circulatórias, cerebrovasculares e isquêmica do coração em 11 capitais brasileiras de 1980 a 1998. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 277-284
10. Martinez TLR, Santos RD, Armaganjian D et AL. "Campanha nacional de alerta sobre o colesterol elevado: determinação do nível de colesterol de 81.262 brasileiros". *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2003;80: 631-634.
11. Mathias TAF, Jorge MHPM, Laurenti R. Doenças cardiovasculares na

população idosa. Comportamento da mortalidade em município da região sul do Brasil no período de 1979 a 1998. *Arq Bras Cardiol* 2004; 482:533-41

12. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence Based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1-21.
13. Mosca, L; Ferri A; Fabunmi R; Robertson, RM. Tracking women's awareness of heart disease. An American Heart Association National Study. *Circulation*. 2004; 109:573-9
14. Schouw van der YT, Graaf van der Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Banga JD. Age at menopause as a risk for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347:714-8
15. Sposito A, Caramelli B, Fonseca FAH, et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose. *Arq Brás Cardiol* 2007;88.
16. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
17. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Portal: [www.cardiol.br](http://www.cardiol.br)
18. Welty FK. Preventing clinically evident coronary heart disease in the postmenopausal woman. *Menopause* 2004; 11(4):484-94
19. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52

### C. A terapêutica de reposição hormonal

1. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force - Cobin, R.H. et al. - American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocrine Practice*, Vol. 12, No. 3, 315, May/June, 2006.
2. Anderson, J.W.; Johnstone, B.; Cook-Newell, M.E. - Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids, *New Engl. J. Med.*, 333:276, 1995.
3. Anderson, G.L.; Limacher, M.; Assaf, A.R.; et al. - Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291:701-712, 2004.
4. Anthony, M.S.; Clarkson, T.B.; Williams, J.K. - Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms, *Am. J. Clin. Nutr.*, 68: 1390S, 1998.
5. Anthony, M.S.; Clarkson, T.B.; Hughes Jr, C.L.; Morgan, T.M.; Burke, G.L. - Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal Rhesus monkeys, *J. Nutr.*, 126:43, 1996.
6. Anthony, M.S.; Clarkson, T.B. - Comparison of soy phytoestrogens and conjugated equine estrogens on atherosclerosis progression in postmenopausal monkeys (abstract), *Circulation* 90:829, 1998.
7. Bailar, J. – Hormone-replacement therapy and cardiovascular disease. *N. Eng. J. Med.*, 349(6):521-522, August 7, 2003.
8. Barrett-Connor, E.; Grady, D.; Sashegyi, A.; et al. - Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*, 287:847-857, 2002.
9. Barrett-Connor, E.; Mosca, L.; Collins, P.; Geiger, M.J.; Grady, D.; Kornitzer, M.; McNabb, M.A.; Wenger, N.K. - The Raloxifene Use for The Heart (RUTH)

## Diretrizes

- Trial Investigators - Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *N. Eng. J. Med.*, 355(2):125-137, July 13, 2006.
10. Canonico, M.; Oger, E.; Plu-Bureau, G. et al. – Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group – Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation*, 115:840-5, 2007.
11. Chapman, J.A.; DiSaia, P.J.; Osann, K.; Rotb, P.D.; Gillotte, D.L.; Berman, M.L. - Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 175:1195, 1996.
12. Clarkson, T.B.; Anthony, M.S. - Effect of hormone replacement therapy on internal carotid artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys (abstract), *Circulation* 97:830, 1998.
13. Clarkson, T.B.; Anthony, M.; Morgan, T.M. - Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens, *J Clin Endocrinol Metab* 86:41, 2001.
14. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, 2nd ed. Geneva, Switzerland: CIOMS, 1998.
15. Creasman, W.T. - Estrogen replacement therapy: Is previously treated cancer a contraindication?, *Obstet. Gynecol.*, 77:308, 1991.
16. Crouse, J.R.; Morgan, T.; Terry, J.G.; Ellis, J.; Vitols, M.; Burke, G.L. - A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins, *Arch. Intern. Med.* 159:2070, 1999.
17. Davis, S.R. - Androgens and female sexuality. *J. Gender Specific Med.*, 3:36-40, 2000.
18. Fuchs-Young, R.; Glasebrook, A.L.; Short, L.L. et al. - Raloxifene is a tissue-selective agonist/antagonist that functions through the estrogen receptor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 761:355-360, 1995.
19. Gibbons, R.; Smith, S.; Antman, E. - American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Practice Guidelines: Part I: where do they come from? *Circulation*, 107:2979–2986, 2003.
20. Grady, D.; Rubin, S.M.; Petitti, D.B.; et al. - Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.*, 117:1016-1037, 1992.
21. Greaves, K.A.; Parks, J.S.; Williams, J.K.; Wagner, J.D. - Intact dietary soy protein, but not adding an isoflavone-rich soy extract to casein, improves plasma lipids in ovariectomized cynomolgus monkeys, *J Nutr* 129:1585, 1999.
22. Greaves, K.A.; Wilson, M.D.; Rudel, L.; Williams, J.K.; Wagner, J.D. - Consumption of soy protein reduces cholesterol absorption compared to casein protein alone or supplemented with an isoflavone extract or conjugated equine estrogen in ovariectomized cynomolgus monkeys, *J Nutr* 130:820, 2000.
23. Grodstein, F.; Manson, J.E.; Stampfer, M.J. – Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J. Women’s Health*, 15:35-44, 2006.
24. Harman, S.M.; Brinto, E.; Cedars, M. et al. – KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climateric*, 8:3-12, 2005.
25. Honoré, K.; Williams, J.K.; Anthony, M.S.; Clarkson, T.B. - Soy isoflavones enhance coronary vasculature reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil. Steril.*, 67:148, 1997.
26. Hsia, J.; Langer, R.D.; Manson, J.E. et al. – Conjugated equine estrogen and coronary heart disease: The Women’s Health Initiative. *Arch. Intern. Med.*, 166:357-65, 2006.
27. Hulley, S.; Grady, D.; Bush, T. et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group - Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 280:605-613, 1998.
28. International Menopause Society and European Society of Cardiology – Workshop: “ Cardiovascular risk assessment & management in menopausal women in the gynecological setting”. [www.menocardio.com](http://www.menocardio.com), Seville, June 1 - 2, 2007.
29. Istre, O.; Holm-Nielsen, P.; Boume, T.; Forman, A. - Hormone replacement therapy after transcervical resection of the endometrium, *Obstet. Gynecol.*, 88:767, 1996.
30. Jayagopal, V.; Albertazzi, P.; Kilpatrick, E.S.; Howarth, E.M.; Jennings, P.E.; Hepburn, D.A.; Atkin, S.L. - Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 25: 1709, 2002.
31. Jenkins, D.J.A.; Kendall, C.W.; Vidgen, E.; Vuksan, V.; Jackson, C.; Augustin, L.S.; Lee, B.; Garsetti, M.; Agarwal, S.; Rao, A.V.; Cagampang, G.B.; Fulgoni, V. - Effect of soy based breakfast cereal on blood lipids and oxidized low density lipoprotein, *Metabolism* 49:1496, 2000.
32. Koh, K.K. – Can a healthy endothelium influence the cardiovascular effects of hormone replacement therapy? *Int. J. Cardiol.*, 87:1-8, 2003.
33. Leiserowitz, G.S.; Gumbs, J.L.; Oi, R.; Dalrymple, J.L.; Smith, L.H.; Ryu, J.; Scudder, S.; Russell, A.H. - Endometriosis-related malignancies, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 13:466, 2003.
34. Lichtenstein, A.H.; Jalbert, S.M.; Adlercreutz, H.; Goldin, B.R.; Rasmussen, H.; Schaefer, E.J.; Ausman, L.M. - Lipoprotein response to diets high in soy or animal protein with and without isoflavones in moderately hypercholesterolemic subjects, *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 22: 1852, 2002.
35. Manson, J.E.; Allison, M.A. ; Rossouw, J.E. - Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *New Eng. J. Med.*, June 21, 2007, Volume 356:2591-2602 Number 25.
36. McMeekin, D.S.; Burger, R.A.; Manetta, A.; DiSaia, P.J.; Berman, M. - Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis, *Gynecol. Oncol.*, 59:81, 1995.
37. Merz-Demlow, B.E.; Duncan, A.M.; Wangen, K.E.; Xu, X.; Carr, T.P.; Phipps, W.R.; Kurzer, M.S. - Soy isoflavones improve plasma lipids in noncholesterolemic, premenopausal women, *Am J Clin Nutr* 71:1462, 2000.
38. Mijatovic, V.; Netelenbos, C.; van der Mooren, M.J.; de Valk-de Roo, G.W.; Jakobs, C.; Kenemans, P. - Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women, *Fertil. Steril.*, 70:1085, 1998.
39. Namnoum, A.B.; Hickman, T.N.; Goodman, S.B.; Gehlbach, D.L.; Rock, J.A. - Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis, *Fertil. Steril.*, 64:898, 1995.
40. Nestel, P.J.; Pomeroy, S.; Kay, S.; Komesaroff, P.; Behrsing, J.; Cameron, J.D.; West, L. - Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84:895, 1999.
41. North American Menopause Society - POSITION STATEMENT - Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, Vol. 14, No. 2, pp. 1/17, March 2007.
42. Pines, A.; Sturdee, D.W.; Birkhäuser, M.H.; Schneider, H.P.G.; Gambacciani, M.; Panay, N. – IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climateric*, Vol. 10, No. 3, 181 – 194, June, 2007.
43. Potter, S.M.; Baum, J.A.; Teng, H.; Stillman, R.J.; Shay, N.F.; Erdman Jr, J.W. - Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 68(Suppl):1375S, 1998.
44. Prentice, R.L.; Langer, R.D.; Stefanick, M.L. et al. – Combined analysis of Women’s Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am. J. Epidemiol.*, 163:589-99, 2006.
45. Rossouw, J.E.; Prentice, R.L.; Manson, J.E.; Wu, L.; Barad, D.; Barnabei,

- V.M.; Ko, M.; LaCroix, A.Z.; Margolis, K.L.; Stefanick, M.L. - Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*, Vol 297, No. 13, 1465 – 1475, April 4, 2007.
46. Salpeter, S.R.; Walsh, J.M.E.; Greyber, E.; Salpeter, E.E. – Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.*, 21:363-6, 2006.
47. Shapiro, S. – Risk of cardiovascular disease in relation to the use of combined postmenopausal hormone therapy; detection bias and resolution of discrepant findings in two Women’s Health Initiative studies. *Climateric*, 9:416-20, 2006.
48. Sherwin, B.B.; Gelfand, M.M. - The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom. Med.*, 49:397-409, 1987.
49. Simons, L.A.; von Konigsmark, M.; Simons, J.; Celemajer, D.S. - Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women, *Am. J. Cardiol.*, 11:1297, 2000.
50. SOBRAC – Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica. In: *Menopausa: Diagnóstico e Tratamento* (Fernandes, C.E., Ed.), Editora Segmento, São Paulo, p. 219 – 270, 2003.
51. Speroff, L.; Fritz, M. – Postmenopausal hormone therapy. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (Speroff, L. & Fritz, M. Eds), 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, United States, p. 689 – 777, 2005.
52. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climateric*, 4(4):267, 2001.
53. Stampfer, M.J.; Colditz, G.A. - Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev. Med.*, 20:47-63, 1991.
54. Stone, K.A. et al. - Expert Panel/Writing Group - Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: <http://circ.ahajournals.org>. ISSN: 1524-4539 Copyright © 2007 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online 72514 Circulation is published by the American Heart Association. 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181546 published online – *Circulation*, Feb 19, 2007.
55. Straczek, C.; Oger, E.; Yon de Jonage-Canonic, M.B. et al. – Estrogen and thromboembolism risk (ESTHER) Study Group – Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*, 112:3495-500, 2005.
56. Teixeira, S.R.; Potter, S.M.; Weigel, R.; Hannum, S.; Erdman, J.W.Jr.; Hasler, C.M. - Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 wk on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesterolemic men, *Am. J. Clin. Nutr.*, 71:1077,2000.
57. Viegas Castro, C.J.B; Viegas Castro, M.J.B. – Os limites da medicina baseada em evidências: uma análise crítica do método. *Femina*, Vol. 35, No. 3, 191 – 193, Março, 2007.
58. Walsh, B.W.; Kuller, L.H.; Wild, R.A.; Paul, S.; Farpler, M.; Lawrence, J.B.; Shah, A.S.; Anderson, P.W. - Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women, *JAMA* 279:1445,1998.
59. Walsh, B.W.; Paul, S.; Wild, R.A.; et al. - The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85:214-218, 2000.
60. Washburn, S.; Burke, G.L.; Morgan, T.; Anthony, M. - Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women, *Menopause*, 6:7,1999.
61. Weiner, M.G.; Barnhart, K.; Xie, D.; Tannen, R.L. - Hormone therapy and coronary heart disease in young women. *Menopause*, 15(1):1-8, May 11, 2007.
62. Williams, J.K.; Anthony, M.S.; Clarkson, T.B. - Interactive effects of soy protein and estradiol on coronary artery reactivity in atherosclerotic, ovariectomized monkeys, *Menopause*, 8:307, 2001.
63. Women’s Health Initiative Steering Committee - Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291:1701-1712, 2004.
64. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators - Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288:321-333, 2002.
65. Zuckerman, S.H.; Bryan, N. - Inhibition of LDL oxidation and myeloperoxidase dependent tyrosyl radical formation by the selective estrogen receptor modulator raloxifene (LY139481 HCL), *Atherosclerosis* 126:65, 1996.

#### D. Evidências sobre a influência da terapia hormonal nas doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas

1. Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, Fontana D, Izzo R, Trimarco B, Nappi C. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas*. 2001; 40(1):75-83.
2. Alper T, Cetinkaya MB, Kokcu A, Yanik FF, Malatyalioglu E. Do lipid profiles of postmenopausal women under oral hormone replacement therapy remain stable or reveal a multiphasic course in time? *Gynecol Endocrinol*. 2004; 18(4):199-205.
3. Andersen LF, Gram J, Skouby SO, Jespersen J. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(2 Pt 1):283-9.
4. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O’Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701-12.
5. Anedda FM, Velati A, Lello S, Orru M, Paoletti AM, Melis GB, Binaghi F. Observational study on the efficacy of tibolone in counteracting early carotid atherosclerotic lesions in postmenopausal women. *Horm Res*. 2004; 61(1):47-52.
6. Angerer P, Stork S, von Schacky C. Influence of 17beta-oestradiol on blood pressure of postmenopausal women at high vascular risk. *J Hypertens*. 2001; 19(12):2135-42.
7. Arruda CG, Aldrighi JM, Bortolotto LA, Alecrin IN, Ramires JA. Effects of estradiol alone and combined with norethisterone acetate on pulse-wave velocity in hypertensive postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(10):557-63.
8. Aygen EM, Karakucuk EI, Basbug M. Comparison of the effects of conjugated estrogen treatment on blood lipid and lipoprotein levels when initiated in the first or fifth postmenopausal year. *Gynecol Endocrinol*. 1999; 13(2):118-22.
9. Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, Jeffe DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women. a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134(9 Pt 1):754-60.
10. Bittner V, Tripputi M, Hsia J, Gupta H, Steffes M; Women’s Angiographic Vitamin & Estrogen Investigators. Remnant-like lipoproteins, hormone therapy, and angiographic and clinical outcomes: the Women’s Angiographic Vitamin & Estrogen Trial. *Am Heart J*. 2004; 148(2):293-9.
11. Blumel JE, Castelo-Branco C, Leal T, Gallardo L, Saini J, Ferron S, Haya J. Effects of transdermal estrogens on endothelial function in postmenopausal women with coronary disease. *Climacteric*. 2003; 6(1):38-44.

## Diretrizes

12. Bolaji II, Grimes H, Mortimer G, Tallon DF, Fottrell PF, O'Dwyer EM. Low-dose progesterone therapy in oestrogenised postmenopausal women: effects on plasma lipids, lipoproteins and liver function parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 48(1):61-8.
13. Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, Grewen KM, Steege JF, Girdler SS, Light KC. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(4):1052-8.
14. Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, Herd JA, Hunninghake D, Lowery M, Riley W, Craven T, Chaput L, Ireland CC, Applegate WB; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(10):1692-7.
15. Cagnacci A, Baldassari F, Arangino S, Alessandrini C, Volpe A. Administration of tibolone decreases 24 h heart rate but not blood pressure of postmenopausal women. *Maturitas.* 2004; 48(2):155-60.
16. Cagnacci A, Tarquini R, Perfetto F, Arangino S, Zanni AL, Cagnacci P, Facchinetti F, Volpe A. Endothelin-1 and nitric oxide levels are related to cardiovascular risk factors but are not modified by estradiol replacement in healthy postmenopausal women. A cross-sectional and a randomized cross-over study. *Maturitas.* 2003; 44(2):117-24.
17. Campisi R, Camilletti J, Mele A, Erriest J, Pedroni P, Guigliani A. Tibolone improves myocardial perfusion in postmenopausal women with ischemic heart disease: an open-label exploratory pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(3):559-64.
18. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007; 115(7):840-5.
19. Castelo-Branco C, Garcia-Fantini M, Haya J. Vascular reactivity and atheromatous plaques in post-menopausal women on tibolone treatment. Open prospective study with Doppler ultrasonography in internal carotid artery. *Maturitas.* 2005; 50(4):259-65.
20. Chang TC, Lien YR, Chen M, Cheng SP, Chen RJ, Chow SN. Effect of conjugated equine estrogen in combination with two different progestogens on the risk factors of coronary heart disease in postmenopausal Chinese women in Taiwan: a randomized one-year study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(7):661-6.
21. Chen FP, Lee N, Wang CH, Cherng WJ, Soong YK. Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 1998; 69(2):267-73.
22. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H; ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9350):2001-8.
23. Christodoulakos GE, Lambrinoukaki IV, Economou EV, Papadias C, Panoulis CP, Kouskouni EE, Vlachou SA, Creatas GC. Differential effect of hormone therapy and tibolone on lipids, lipoproteins, and the atherogenic index of plasma. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006; 47(4):542-8.
24. Conard J, Basdevant A, Thomas JL, Ochsenbein E, Denis C, Guyene TT, Degrelle H. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. *Fertil Steril.* 1995; 64(5):957-62.
25. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation.* 1999; 100(7):717-22.
26. de Kleijn MJ, Wilmink HW, Bots ML, Bak AA, van der Schouw YT, Planellas J, Engelen S, Banga JD, Grobbee DE. Hormone replacement therapy and endothelial function. Results of a randomized controlled trial in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2001; 159(2):357-65.
27. de Kraker AT, Kenemans P, Smolders RC, Kroeks MV, van der Mooren MJ. The effects of 17 beta-oestradiol plus dydrogesterone compared with conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on lipids, apolipoproteins and lipoprotein(a). *Maturitas.* 2004; 49(3):253-63.
28. Decensi A, Omodei U, Robertson C, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Ramazzotto F, Johansson H, Mora S, Sandri MT, Cazzaniga M, Franchi M, Pecorelli S. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation.* 2002; 106(10):1224-8.
29. Dias AR Jr, Melo RN, Gebara OC, D'Amico EA, Nussbacher A, Halbe HW, Pinotti JA. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric.* 2005; 8(1):63-70.
30. Djurovic S, Os I, Hofstad AE, Abdelnoor M, Westheim A, Berg K. Increased plasma concentrations of TGF-beta1 after hormone replacement therapy. *J Intern Med.* 2000; 247(2):279-85.
31. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilauskas C, Sherwin R, Schrott H, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation.* 1998; 97(10):979-86.
32. Falco C, Tormo G, Estelles A, Espana F, Tormo E, Gilabert J, Velasco JA, Aznar J. Fibrinolysis and lipoprotein(a) in women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Haematologica.* 2001; 86(1):92-8.
33. Farish E, Barnes JF, Fletcher CD, Ekevall K, Calder A, Hart DM. Effects of tibolone on serum lipoprotein and apolipoprotein levels compared with a cyclical estrogen/progestogen regimen. *Menopause.* 1999; 6(2):98-104.
34. Farish E, Spowart K, Barnes JF, Fletcher CD, Calder A, Brown A, Hart DM. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipoproteins including lipoprotein(a) and LDL subfractions. *Atherosclerosis.* 1996; 126(1):77-84.
35. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheny T, Xu P, Welty FK, Wilson PW, Levy D, Muller JE, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 1995; 91(7):1952-8.
36. Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17 beta oestradiol and dydrogesterone (Femoston); results from a one-year study in postmenopausal women. *Maturitas.* 1997; 26(2):125-32.
37. Girdler SS, Hinderliter AL, Wells EC, Sherwood A, Grewen KM, Light KC. Transdermal versus oral estrogen therapy in postmenopausal smokers: hemodynamic and endothelial effects. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(1):169-80.
38. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288(1):49-57.
39. Haarbo J, Hassager C, Jensen SB, Riis BJ, Christiansen C. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins during postmenopausal estrogen replacement therapy combined with either 19-nortestosterone derivatives or 17-hydroxyprogesterone derivatives. *Am J Med.* 1991; 90(5):584-9.
40. Haines CJ, Chung TK, Masarei JR, Tomlinson B, Lau JT. An examination of the effect of combined cyclical hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins. *Atherosclerosis.* 1996; 119(2):215-22.
41. Hall G, Pripp U, Schenck-Gustafsson K, Landgren BM. Long-term effects of hormone replacement therapy on symptoms of angina pectoris, quality of life and compliance in women with coronary artery disease. *Maturitas.* 1998; 28(3):235-42.
42. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Cricqui

- MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006; 113(20):2425-34.
43. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343(8):522-9.
44. Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, Pussler BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(7):2030-7.
45. Ho JY, Chen MJ, Sheu WH, Yi YC, Tsai AC, Guu HF, Ho ES. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hum Reprod*. 2006; 21(10):2715-20.
46. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, Faxon DP, Cashin-Hemphill L, Sanmarco ME, French WJ, Shook TL, Gaarder TD, Mehra AO, Rabbani R, Sevanian A, Shil AB, Torres M, Vogelbach KH, Selzer RH; Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003; 349(6):535-45.
47. Hoibraaten E, Os I, Seljeflot I, Andersen TO, Hofstad A, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the estrogen in women with atherosclerosis study. *Thromb Res*. 2000; 98(1):19-27.
48. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost*. 2000; 84(6):961-7.
49. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006; 166(3):357-65.
50. Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D, Carr M. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation*. 2000; 102(18):2228-32.
51. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1):58-66.
52. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. 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(7):605-13.
53. Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97(12):1080-6.
54. Hwang J, Mack WJ, Xiang M, Sevanian A, Lobo RA, Hodis HN. Long-term effect of estrogen replacement on plasma nitric oxide levels: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial (EPAT). *Atherosclerosis*. 2005; 181(2):375-80.
55. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138(1):1-9.
56. Karim R, Mack WJ, Lobo RA, Hwang J, Liu CR, Liu CH, Sevanian A, Hodis HN. Determinants of the effect of estrogen on the progression of subclinical atherosclerosis: Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause*. 2005; 12(4):366-73.
57. Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, Small M, Lumsden MA, Connell JM, Petrie JR. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66(1):27-34.
58. Kiran H, Kiran G, Ekerbicer HC, Kilinc M. Effects of intranasal estradiol treatment on serum lipoprotein(a) and lipids in hysterectomized women. *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 57(4):191-5.
59. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, Cannon RO 3rd. Vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation*. 1999; 99(3):354-60.
60. Koh KK, Han SH, Shin MS, Ahn JY, Lee Y, Shin EK. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *Eur Heart J*. 2005; 26(14):1362-8.
61. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, Waclawiw M, Cannon RO 3rd. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997; 336(10):683-90.
62. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Kim DS, Han SH, Chung WJ, Shin EK. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(8):1516-21.
63. Lacut K, Oger E, Abalain JH, Moineau MP, Mottier D; SARAH Investigators. Effects of oral and transdermal 17 beta-estradiol combined with progesterone on homocysteine metabolism in postmenopausal women: a randomised placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2004; 174(1):173-80.
64. Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM, Smith NL, Kaplan RC, Longstreth WT Jr. Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2002; 162(17):1954-60.
65. Light KC, Hinderliter AL, West SC, Grewen KM, Steege JF, Sherwood A, Girdler SS. Hormone replacement improves hemodynamic profile and left ventricular geometry in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *J Hypertens*. 2001; 19(2):269-78.
66. Lindoff C, Peterson F, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Transdermal estrogen replacement therapy: beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Maturitas*. 1996; 24(1-2):43-50.
67. Manning PJ, Sutherland WH, Allum AR, de Jong SA, Jones SD. Effect of hormone replacement therapy on inflammation-sensitive proteins in post-menopausal women with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2002; 19(10):847-52.
68. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr J, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Mary B, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML, for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J Med* 2007; 356(25):2591-2602.
69. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349(6):523-34.
70. McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, Crawford L, Greer IA, Rumley A, Petrie JR, Lowe GD, Paterson K, Sattar N. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(6):682-9.
71. Meilahn EN, Cauley JA, Tracy RP, Macy EO, Gutai JP, Kuller LH. Association of sex hormones and adiposity with plasma levels of fibrinogen and PAI-1 in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1996; 143(2):159-66.
72. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos JC, Peters-Muller ER, van Kamp CJ,

## Diretrizes

- Voetberg GA, van de Weijer PH, van der Mooren MJ. Oral 17 beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone lowers serum lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(11):3543-7.
73. Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, Castelli A, Pala F, Rossi R. Double-blind randomized placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 1999; 12(10 Pt 1):1000-8.
74. Nair GV, Waters D, Rogers W, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Herrington DM. Pulse pressure and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women. *Hypertension.* 2005; 45(1):53-7.
75. Norris LA, Joyce M, O'Keefe N, Sheppard BL, Bonnar J. Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2002; 43(2):125-33.
76. Odmark IS, Backstrom T, Haeger M, Jonsson B, Bixo M. Effects of continuous combined conjugated estrogen/medroxyprogesterone acetate and 17beta-estradiol/norethisterone acetate on lipids and lipoproteins. *Maturitas.* 2004; 48(2):137-46.
77. Ossewaarde ME, Dallinga-Thie GM, Bots ML, van der Schouw YT, Rabelink TJ, Grobbee DE, Westerveld HT. Treatment with hormone replacement therapy lowers remnant lipoprotein particles in healthy postmenopausal women: results from a randomized trial. *Eur J Clin Invest.* 2003; 33(5):376-82.
78. Ouyang P, Tardif JC, Herrington DM, Stewart KJ, Thompson PD, Walsh MN, Bennett SK, Heldman AW, Tayback MA, Wang NY; Estrogen and Graft Atherosclerosis Research (EAGAR) Investigators. Randomized trial of hormone therapy in women after coronary bypass surgery. Evidence of differential effect of hormone therapy on angiographic progression of disease in saphenous vein grafts and native coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2006; 189(2):375-86.
79. Perera M, Sattar N, Petrie JR, Hillier C, Small M, Connell JM, Lowe GD, Lumsden MA. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3):1140-3.
80. Pirimoglu ZM, Aygun E, Dansuk R, Kucukercan I, Unal O, Turan C. The effect of estradiol valerate and dienogest combination on serum homocysteine levels in postmenopausal women: a clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21(3):185-8.
81. Post MS, van der Mooren MJ, Stehouwer CD, van Baal WM, Mijatovic V, Schalkwijk CG, Kenemans P. Effects of transdermal and oral oestrogen replacement therapy on C-reactive protein levels in postmenopausal women: a randomised, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost.* 2002; 88(4):605-10.
82. Robinson JC, Folsom AR, Nabulsi AA, Watson R, Brancati FL, Cai J. Can postmenopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes? The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Diabetes Care.* 1996; 19(5):480-5.
83. Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, Jackson EK, Dubey RK. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study. *Hypertension.* 1995; 25(4 Pt 2):848-53.
84. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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(3):321-33.
85. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; 297(13):1465-77.
86. Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Jauhiainen M, Vartiainen E, Ehnholm C, Tuomilehto J, Myllyla G. Association of hormone replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors. The FINRISK Hemostasis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(10):1549-55.
87. Sendag F, Karadadas N, Ozsener S, Bilgin O. Effects of sequential combined transdermal and oral hormone replacement therapies on serum lipid and lipoproteins in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 266(1):38-43.
88. Sendag F, Terek MC, Karadadas N, Bilgin O. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on internal carotid artery pulsatility indices in postmenopausal women. A prospective, randomized, comparative study. *J Reprod Med.* 2001; 46(11):962-8.
89. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley SB. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA.* 2000; 283(14):1845-52.
90. Silvestri A, Gambacciani M, Vitale C, Monteleone P, Ciaponi M, Fini M, Genazzani AR, Mercurio G, Rosano GM. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and tibolone on endothelial function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. *Maturitas.* 2005; 50(4):305-11.
91. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation.* 2001; 103(5):638-42.
92. Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, Shoupe D, Xiang M, Mack WJ. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause.* 2005; 12(6):728-33.
93. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, Whitehead MI, Guilford S, Proudler AJ. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol.* 2004; 124(6):802-8.
94. Stork S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis.* 2002; 165(2):301-7.
95. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Levesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation.* 2005; 112(22):3495-500.
96. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Kurabayashi M. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2006; 189(2):436-42.
97. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, Takahashi T, Saito Y, Nakamura T, Kanda T, Kurabayashi M. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2005; 96(1):148-53.
98. Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17beta-oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med.* 2005; 258(6):544-53.
99. Taskinen MR, Puolakka J, Pyorala T, Luotola H, Bjaorn M, Kaarianen J, Lahdenpera S, Ehnholm C. Hormone replacement therapy lowers plasma Lp(a) concentrations. Comparison of cyclic transdermal and continuous estrogen-progestin regimens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16(10):1215-21.
100. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995; 273(3):199-208.
101. Van Baal WM, Emeis JJ, Kenemans P, Kessel H, Peters-Muller ER, Schalkwijk CG, van der Mooren MJ, Stehouwer CD. Short-term hormone replacement

- therapy: reduced plasma levels of soluble adhesion molecules. *Eur J Clin Invest.* 1999; 29(11):913-21.
102. van Baal WM, Kenemans P, van der Mooren MJ, Kessel H, Emeis JJ, Stehouwer CD. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost.* 1999; 81(6):925-8.
103. Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial [ISRCTN35338757]. *Maturitas.* 2006; 55(2):162-73.
104. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001; 345(17):1243-9.
105. Vitale C, Fini M, Leonardo F, Rossini P, Cerquetani E, Onorati D, Rosano GM. Effect of estradiol valerate alone or in association with cyproterone acetate upon vascular function of postmenopausal women at increased risk for cardiovascular disease *Maturitas.* 2001; 40(3):239-45.
106. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(3):571-6.
107. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 1991; 325(17):1196-204.
108. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 289(20):2673-84.
109. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension.* 2006; 48(2):246-53
110. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation.* 2005; 112(13):1979-84.
111. Yeboah J, Reboussin DM, Waters D, Kowalchuk G, Herrington DM. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2007; 153(3):439-44.
112. Ylikorkala O, Lim P, Caubel P. Effects on serum lipid profiles of continuous 17beta-estradiol, intermittent norgestimate regimens versus continuous combined 17beta-estradiol/norethisterone acetate hormone replacement therapy. *Clin Ther.* 2000; 22(5):622-36.
113. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Borko E. Orally and transdermally replaced estradiol improves endothelial function equally in middle-aged women after surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(5):1291-6.
114. Zhang Y, Howard BV, Cowan LD, Welty TK, Schaefer CF, Wild RA, Yeh J, Lee ET. Associations of postmenopausal hormone therapy with markers of hemostasis and inflammation and lipid profiles in diabetic and nondiabetic american Indian women: the strong heart study. *J Womens Health (Larchmt).* 2004; 13(2):155-63.