



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO MEDICINA

Mariana Zanette Fernandes e Vanessa Darós De Luca Tomazi

Avaliação da utilização de terapia hormonal em mulheres pós-menopausa e risco de eventos cardiovasculares associados: Uma revisão sistemática

Araranguá
2023

Mariana Zanette Fernandes e Vanessa Darós De Luca Tomazi

Avaliação da utilização de terapia hormonal em mulheres pós-menopausa e risco de eventos cardiovasculares associados: Uma revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Campus Araranguá da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Prof.(a) Ma. Luciana Santos Pimentel

Araranguá

2023

Fernandes, Mariana

Avaliação da utilização de terapia hormonal em mulheres pós-menopausa e risco de eventos cardiovasculares associados: Uma revisão sistemática /Mariana Fernandes, Vanessa De Luca ; orientadora, Luciana Pimentel, 2023.

29 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Terapia Hormonal. 3. Climatério. 4. Eventos Cardiovasculares. I. De Luca, Vanessa. II. Pimentel, Luciana. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

Mariana Zanette Fernandes e Vanessa Darós De Luca Tomazi

Avaliação da utilização de terapia hormonal em mulheres pós-menopausa e risco de eventos cardiovasculares associados: Uma revisão sistemática

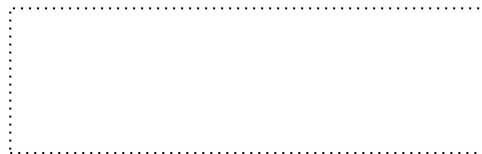
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Medicina e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina – UFSC Araranguá.

Local Araranguá, 19 de junho de 2023.




Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof.(a) Luciana Santos Pimentel, Ma.
Orientadora



Prof.(a) Maruí W. Corseuil Giehl, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.(a) Vanessa Damin
Universidade Federal de Santa Catarina

Araranguá, 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à nossa orientadora, Luciana, por ter nos acompanhado nessa jornada de mais de um ano para a elaboração desse trabalho, se fazendo sempre presente e prestativa. Agradecemos ao professor Thiago Sakae, que leu o nosso trabalho e fez vários apontamentos para que pudéssemos melhorá-lo. Agradecemos aos professores que nos guiaram e nos inspiraram durante toda a graduação. Agradecemos também as nossas famílias por sempre nos apoiarem nos estudos e por acreditarem em nós, mesmo quando nós mesmas não acreditávamos. Por fim, agradecemos a Deus, por nos dar força nos dias difíceis, por colocar pessoas especiais em nosso caminho, que deixam a vida mais leve, e por ter feito nós duas nos conhecermos e nos tornarmos grandes amigas e parceiras na faculdade.

RESUMO

Objetivo Investigar a associação entre a instituição de terapia hormonal (TH) em mulheres na pós-menopausa e o risco de eventos cardiovasculares. **Fontes de dados** Foi realizada uma busca nas bases de dados: PubMed, MEDLINE, Web of Science e EMBASE com a chave de pesquisa - Hormone Replacement therapy[mesh terms] AND climacteric[mesh terms] AND (myocardial infarction[mesh terms] OR angina unstable[mesh terms] OR stroke[mesh terms] OR stroke ischemic[mesh terms] OR stroke hemorrhagic[mesh terms] OR cardiovascular diseases[mesh terms]). **Seleção dos estudos** Foram incluídos na seleção ensaios clínicos randomizados nos idiomas inglês, português e espanhol publicados entre 2018 e 2022. Foram excluídos estudos que não abordavam climatério, TH e eventos cardiovasculares. Ao final da seleção restaram 9 estudos para serem analisados. Para avaliar o risco de viés foi usada a ferramenta da Cochrane Rob 2.0. **Coleta de dados** As principais informações de cada artigo foram organizadas em uma tabela com cinco tópicos - objetivo, população, intervenção, comparação e resultados. **Síntese de dados** Os principais desfechos analisados com o uso da TH foram insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, doença cardíaca coronariana, fatores de coagulação e aterosclerose. **Conclusão** A associação entre TH e evento cardiovascular varia quanto ao tipo de hormônio utilizado e a sua forma de apresentação. O uso de estrogênio isolado ou associado a progesterona, por via oral, não aumentou a incidência de insuficiência cardíaca, mas aumentou a de hipertensão nas mulheres pós-menopausadas. Além disso, em relação à aterosclerose, o uso de TH pareceu ser benéfico na progressão da aterosclerose na grande maioria dos estudos utilizados.

Palavras-chave: terapia hormonal; evento cardiovascular; climatério; revisão sistemática.

ABSTRACT

Objective To investigate the association between the initiation of hormone therapy (HT) in postmenopausal women and the risk of cardiovascular events. **Data sources** A search was performed in the following databases: PubMed, MEDLINE, Web of Science and EMBASE with the search key - Hormone Replacement therapy[mesh terms] AND climacteric[mesh terms] AND (myocardial infarction[mesh terms] OR angina unstable[mesh terms] OR stroke[mesh terms] OR stroke ischemic[mesh terms] OR stroke hemorrhagic[mesh terms] OR cardiovascular diseases[mesh terms]). **Study selection** Randomized clinical trials in English, Portuguese and Spanish published between 2018 and 2022 were included in the selection. Studies that did not address climacteric, HT and cardiovascular events were excluded. At the end of the selection, 9 studies remained to be analyzed. To assess the risk of bias, the Cochrane Rob 2.0 tool was used. **Data collection** The main information of each article was organized in a table with five topics - objective, population, intervention, comparison and results. **Data synthesis** The main outcomes analyzed with the use of HT were heart failure, arterial hypertension, coronary heart disease, coagulation factors and atherosclerosis. **Conclusion** The association between HT and cardiovascular event varies according to the type of hormone used and its form of presentation. The use of oral estrogen alone or associated with progesterone did not increase the incidence of heart failure, but it did increase the incidence of hypertension in postmenopausal women. Furthermore, in relation to atherosclerosis, the use of TH seemed to be beneficial in the progression of atherosclerosis in the vast majority of the studies used.

Keywords: hormone therapy; cardiovascular event; climacteric; systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA da estratégia de busca e processo de seleção dos estudos.....	16
Figura 2 – Representação gráfica do risco de viés dos Ensaio Clínicos Randomizados incluídos na revisão.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tipos de terapia hormonal utilizadas.....	17
Tabela 2 – Tabela PICO.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ADM	Administração
AMP	Acetato de Medroxiprogesterona
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CIMT	Camada Íntima-média da Carótida
DCC	Doença Cardíaca Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
EEC	Estrogênio Equino Conjugado
ELITE	<i>Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol</i>
EUA	Estados Unidos da América
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corporal
KEEPS	<i>Kronos Early Estrogen Prevention</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses</i>
PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas
REPLENISH	<i>Safety and Efficacy Study of the Combination Estradiol and Progesterone to Treat Vasomotor Symptoms</i>
TD	Transdérmico
TH	Terapia Hormonal
TVP	Trombose Venosa Profunda
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VO	Via Oral
VV	Via Vaginal
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	MÉTODOS	13
3	RESULTADOS	15
4	DISCUSSÃO	21
4.1	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	21
4.2	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	22
4.3	DOENÇA CARDÍACA CORONARIANA.....	22
4.4	FATORES DE COAGULAÇÃO	22
4.5	ATEROSCLEROSE	23
5	CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS	26
	ANEXOS	29

1 INTRODUÇÃO

A meia-idade é um momento de aumento do risco de doenças cardiovasculares para as mulheres, atribuível ao envelhecimento cronológico e biológico (1). O climatério representa um intervalo de transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da mulher (2). A idade média da menopausa no mundo é de 48,78 anos, com variação entre 46 e 52 anos (3).

Na pós-menopausa os níveis de estrogênio decaem muito e o principal representante passa a ser a estrona (4), hormônio biologicamente menos potente que o estradiol, que é considerado o estrogênio principal (5). Há receptores de estrogênio por todo o corpo da mulher e a diminuição desse hormônio provoca sintomas generalizados (6). Os sintomas mais comuns são vasomotores, psicológicos e urogenitais que se manifestam com fogachos (onda de calor), depressão, insônia, sudorese noturna e dispareunia devido a diminuição de lubrificação vaginal, além da perda de massa óssea (7).

O termo terapia hormonal (TH) da menopausa é usado para descrever a terapia isolada com estrogênios, a terapia combinada de estrogênios com progestágenos ou o uso de tibolona em diversas vias de administração, em mulheres durante a peri e a pós-menopausa (8). Essa terapia age sobre os sintomas do climatério, além de preservar a densidade óssea, afetada nesse período (8).

Na TH, os estrogênios mais comumente prescritos são: estrogênios equinos conjugados (EEC), estrogênios conjugados sintéticos, 17 β -estradiol micronizado e etinilestradiol (9). Quanto aos progestágenos, esses são indicados, na menopausa, exclusivamente para prevenção de hiperplasia endometrial induzida pela ação estrogênica, sendo que, além da progesterona, apresentada na forma micronizada, são disponíveis alguns derivados, como o acetato de medroxiprogesterona (AMP) (10).

A história da terapia hormonal (TH) começou nos anos de 1960, com grande popularidade na década de 90 do século XX, devido ao aumento do interesse pelo transtorno da menopausa, causado pela depleção hormonal na saúde da mulher. Os primeiros ensaios clínicos sobre TH e condições crônicas de pós-menopausa foram iniciados nos Estados Unidos da América (EUA) no final dos anos de 1990 (11). Atualmente, a utilização da TH está indicada no tratamento de sintomas vasomotores

principalmente, síndrome geniturinária da menopausa, prevenção da perda de massa óssea e menopausa precoce (8).

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa mais comum de morte e de incapacidade no mundo (12). Já a doença isquêmica do coração corresponde a primeira causa de morte mais comum em adultos (13), sendo a principal causa de morte em mulheres no Brasil. As mulheres na pós-menopausa têm mais risco de eventos cardiovasculares (14,15). A porcentagem entre as mulheres que são acometidas por essas doenças é igual ao dos homens na faixa etária entre 60 e 79 anos de idade e se mostra superior após os 80 anos.. Isso se deve ao surgimento de vários fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndromes metabólicas, nessa faixa etária, os quais possuem alta probabilidade de serem decorrentes do resultado direto e/ou indireto da falência ovariana e conseqüente deficiência estrogênica (16).

Muitos estudos já foram realizados no intuito de prever as conseqüências do uso da TH nesse cenário de doenças cardiovasculares (17), sendo que se encontrou associação entre a TH e o aumento do risco e da gravidade de doenças cardiovasculares, apesar de não alterar os eventos de doença arterial coronariana, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM) (18). Já outros resultados sugerem que o uso atual da TH não está relacionado à hipertensão, especialmente em mulheres com estilo de vida saudável e menos de 60 anos de idade (19). No primeiro ano pós-tratamento, a descontinuação da TH, para avaliação do gerenciamento dos sintomas, esteve acompanhada de elevação de 26% a 66% no risco de morte cardíaca ou AVC (20). Apesar de resultados divergentes, é consenso que quanto mais jovem forem as mulheres no início da TH, menor será o risco de sofrerem eventos cardiovasculares, havendo uma janela de oportunidade, em que o maior benefício na prevenção aterogênica é visto quando a TH é iniciada precocemente (21).

Dentre as mulheres que estão na peri e pós-menopausa, os sintomas vasomotores são frequentes em até 80% delas e a TH é o tratamento mais eficaz para esses sintomas (22). Todavia, mesmo a TH sendo tão importante, existe muita divergência quanto ao período máximo de seu uso quando se analisa o risco-benefício desse tratamento (23). Sendo assim, o presente estudo revisou sistematicamente a literatura para responder à seguinte pergunta: “Qual a associação entre a instituição da terapia hormonal em mulheres na pós-menopausa com o risco de eventos cardiovasculares?”

2 MÉTODOS

Uma revisão sistemática foi realizada amparada pelas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses 2020* (PRISMA) (24). O protocolo de revisão foi registrado na base de dados internacional PROSPERO (25), sob o número CRD42023416252.

A estratégia PICO foi utilizada para estabelecer os limites da pesquisa e agrupar os estudos na seguinte sumarização: mulheres pós-menopausadas (*Population*); uso de terapia hormonal (*Intervention*); mulheres pós-menopausadas que não usaram TH (*Comparison*); desenvolvimento de doenças cardiovasculares, mais especificamente AVC e IAM (*Outcomes*) (26). Estudos experimentais ou observacionais em humanos, escritos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados entre os anos de 2018 e 2022, foram incluídos na revisão. Foram excluídos da pesquisa revisões sistemáticas, livros, pesquisas não acadêmicas, resenhas, resumos, comentários e relatos de casos, além de publicações que não abordavam o período do climatério, a TH e eventos cardiovasculares.

A pesquisa nas bases de dados foi realizada no dia 25 de abril de 2023. Os estudos foram selecionados em quatro bases de dados: **PubMed**, **MEDLINE**, **Web of Science** e **EMBASE**, nas quais aplicou-se os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente. Para a pesquisa de documentos, os descritores selecionados foram baseados no MeSH (*Medical Subject Headings*). A chave de pesquisa usada pelas autoras, em todas as bases de dados mencionadas, foi:

Hormone Replacement therapy[mesh terms] AND climacteric[mesh terms] AND (myocardial infarction[mesh terms] OR angina unstable[mesh terms] OR stroke[mesh terms] OR stroke ischemic[mesh terms] OR stroke hemorrhagic[mesh terms] OR cardiovascular diseases[mesh terms]).

A pesquisa dos artigos foi feita por duas revisoras separadamente. A cada etapa de seleção eram confrontados os achados, para em seguida partir para a próxima etapa em separado. Tais revisoras trabalharam de forma independente uma da outra, utilizando o *software* Mendeley (<https://www.mendeley.com/>), e ao final de cada etapa não houveram divergências nas seleções dos estudos.

Foram encontrados nas 4 plataformas escolhidas, utilizando a chave de pesquisa detalhada acima, um total de 44 artigos. Para a seleção, inicialmente foi verificada a existência de documentos duplicados usando a ferramenta “*check for*

duplicates” do *software* Mendeley. Após, foi realizada uma checagem manual a fim de encontrar artigos duplicados. No terceiro passo, as autoras leram os títulos dos artigos e selecionaram aqueles que cumpriam os critérios de inclusão e excluíram aqueles que se encaixavam nos critérios de exclusão. No quarto passo, realizou-se a leitura dos resumos dos artigos remanescentes e foram selecionados aqueles que continham os termos climatério, TH e eventos cardiovasculares. No procedimento final, os textos restantes foram lidos na íntegra e todos foram considerados pertinentes para os fins desta pesquisa.

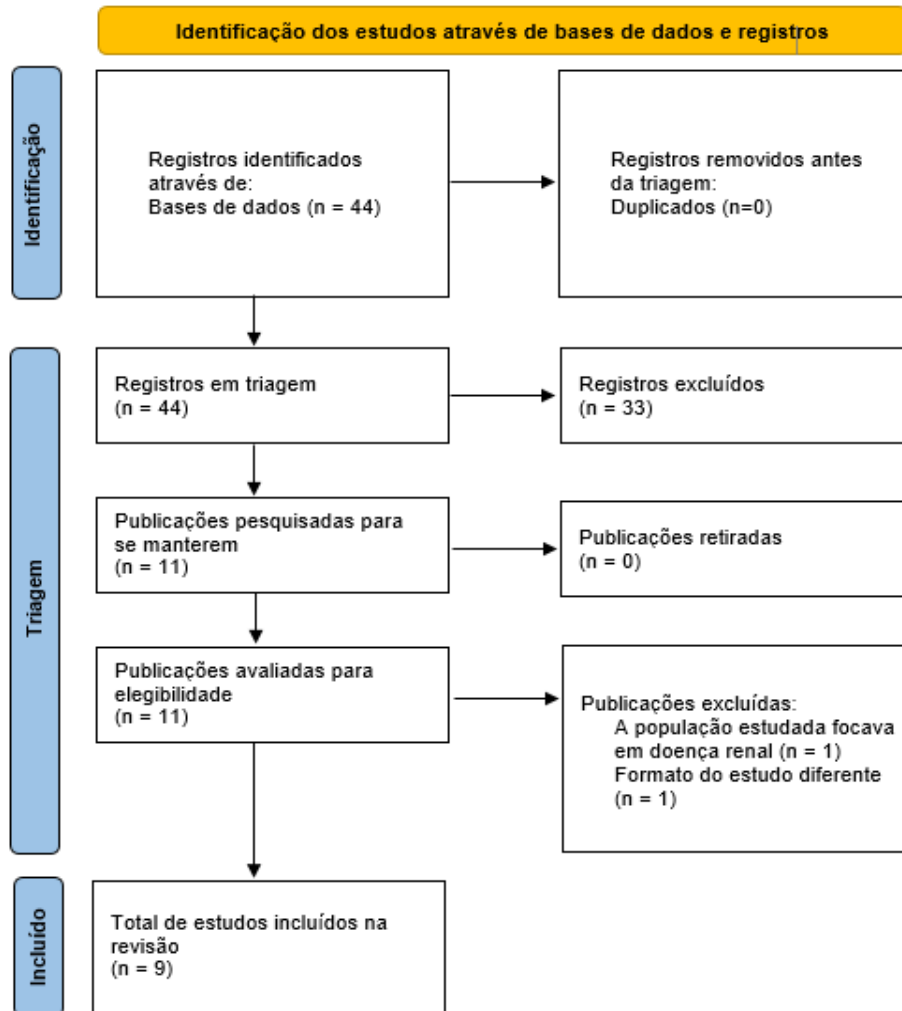
Como todos os estudos selecionados para a revisão sistemática foram ensaios clínicos randomizados, o risco de viés foi calculado através da ferramenta da Colaboração Cochrane para análise do risco de viés 2.0 (Rob 2.0), aplicada a cada estudo selecionado por duas revisoras de forma independente e as discordâncias foram resolvidas por uma terceira revisora. A ferramenta Rob 2.0 avalia os seguintes domínios: risco de viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados do resultado, viés na medição do resultado e viés na seleção do resultado relatado. O risco de viés para cada domínio avaliado poderia ser classificado como: baixo, algumas preocupações e alto (27).

O método selecionado para a discussão dos resultados dessa revisão sistemática foi a síntese narrativa ao invés de realizar uma meta-análise, uma vez que houve variação na população, nas intervenções e nas medidas de resultados relatados nos estudos avaliados. Os dados relevantes foram adicionados à matriz de conhecimento, que foi utilizada para organizar e sistematizar as informações relevantes, usando a planilha do Microsoft Excel Versão 7.0.25 (*Microsoft Corporation; Redmond, Washington, EUA*) para Windows 10. Foram extraídos os seguintes itens de cada artigo: título, autor(es), instituição e país do primeiro autor, ano e jornal de publicação, objetivo do trabalho, método, dificuldades e limitações, evento cardiovascular, tipo de TH utilizada, tempo de uso da TH, idade das mulheres do estudo, tipo de intervenção e grupo controle. Esses dados foram utilizados para selecionar as principais informações sobre a relação entre os eventos cardiovasculares e o uso de TH em mulheres na pós-menopausa e, a partir disso, foram sumarizados na tabela PICO (Tabela 2).

3 RESULTADOS

Foram encontrados nas 4 plataformas escolhidas, utilizando a chave de pesquisa detalhada na metodologia, um total de 44 artigos. Não foi encontrado nem um artigo duplicado. Após isso, foi realizada uma checagem manual a fim de encontrar artigos duplicados, porém nem um artigo duplicado foi encontrado, restando os mesmos 44 artigos. As autoras leram os títulos dos artigos e selecionaram aqueles que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão, totalizando a eliminação de 33 artigos, sendo 04 deles cujo o título fazia referência a uma revisão sistemática e/ou meta-análise, 10 não mencionaram eventos cardiovasculares, 10 não citaram TH e 9 não eram relacionados ao período do climatério. Realizou-se a leitura dos resumos dos 11 artigos restantes. Foram eliminados mais 2 artigos, pois um fugia do tema ao focar em doença renal e outro fazia uma comparação entre dois estudos observacionais, formato de estudo que não se encaixava nos critérios de inclusão. Os 9 trabalhos remanescentes foram lidos na íntegra e todos foram considerados pertinentes para os fins desta pesquisa (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma PRISMA da estratégia de busca e processo de seleção dos estudos



Fonte: adaptado de Recomendações PRISMA [2020].

Os trabalhos encontrados e selecionados na revisão foram todos ensaios clínicos randomizados conduzidos por centros de pesquisas norte-americanos. Os estudos utilizaram como intervenção o estrogênio isolado ou em combinação com progesterona. Porém, os tipos de estrogênio e progesterona e suas apresentações não foram iguais em todos os ensaios.

Em alguns trabalhos da revisão utilizou-se o estrogênio equino conjugado (EEC), por via oral, na dose de 0,625mg ou 0,45mg ao dia nos grupos experimentais. Enquanto que, em outros trabalhos, empregou-se o 17 β -estradiol, por via oral, variando a dose entre 0,25mg a 1mg ao dia. Também foi utilizado o 17 β -estradiol, por via transdérmica, nas concentrações 0,05mg e 0,1mg ao dia.

Quanto ao hormônio progesterona, em 4 estudos da revisão usou-se o acetato de medroxiprogesterona (AMP), por via oral, na concentração 2,5mg ao dia. Enquanto que em outras 4 pesquisas empregou-se a progesterona micronizada oral variando as concentrações entre 50mg a 200mg ao dia e, em apenas um estudo, utilizou-se a progesterona em forma de gel vaginal na concentração de 45mg ao dia (Tabela 1). Todos os 9 estudos utilizaram placebo como controle e relataram o tempo de uso da terapia hormonal, variando entre 12 meses a 7,2 anos em média.

Dentre os estudos investigados, três deles são estudos secundários derivados do *Women's Health Initiative (WHI)* (28–30), dois são estudos derivados do ensaio clínico *Kronos Early Estrogen Prevention (KEEPS)* (31,32), um ensaio derivado do estudo *Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol (ELITE)* (33), outro estudo derivado do ensaio clínico *Safety and Efficacy Study of the Combination Estradiol and Progesterone to Treat Vasomotor Symptoms (REPLENISH)* (34) e os outros 2 restantes eram estudos primários (35,36).

Tabela 1 – Tipos de terapia hormonal utilizadas

Primeiro autor	Terapia Hormonal					
	Estrogênio			Progesterona		
	Tipo	Via de ADM	Dose	Tipo	Via de ADM	Dose
LIU (28), SWICA (29), JIANG (30) e HUANG(35)	EEC	Oral	0,625mg/dia	AMP	Oral	2,5 mg/dia
EL KHOUDARY (31) e JAYACHANDRAN (32)	EEC	Oral	0,45 mg/dia	Progesterona micronizada	Oral	200 mg/dia por 12 dias
	17β-estradiol	TD	0,05 mg/dia			
GORDON (36)	17β-estradiol	TD	0,1 mg/dia	Progesterona micronizada	Oral	200 mg/dia por 12 dias
LOBO (34)	17β-estradiol	Oral	1mg/dia 0,5 mg/dia 0,25 mg/dia	Progesterona Micronizada	Oral	100mg/dia 50 mg/dia
KARIM (33)	17β-estradiol	Oral	1mg/dia	Progesterona micronizada 4%	Gel vaginal	45mg/dia

Abreviaturas: ADM, administração; AMP, acetato de medroxiprogesterona; EEC, estrogênio equino conjugado; TD, transdérmico.

Fonte: elaborado pelas autoras.

Os desfechos analisados em relação ao uso de terapia hormonal foram de maneira generalizada relacionados a doenças cardiovasculares, porém os desfechos

específicos de cada estudo variaram, sendo eles: insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronariana, aterosclerose e alterações no lipidograma, hipertensão arterial e trombogênicidade sanguínea. Alterações na pressão arterial e aterosclerose foram os desfechos mais analisados (Tabela 2).

Tabela 2 – Tabela PICO

Primeiro autor - Ano	Objetivos	População	Intervenção	Comparação	Resultados
HUANG – 2018	Examinar as interações entre ondas de calor, terapia com estrogênio mais progestagênio e eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa com DCC.	Mulheres no pós-menopausa (55 - 80 anos), com doença coronariana (n = 2.769)	EEC (0,625mg/dia) + AMP (2,5mg/dia) - VO, por 4 anos	Mulheres com ondas de calor insignificantes: EEC + AMP (n = 1.147) Placebo (n = 1.178)	Entre as que apresentaram ondas de calor insignificantes, no 1º ano, houve 47 eventos de DCC nas que receberam TH, e 37 nas que receberam placebo. Entre as que apresentaram ondas de calor significantes, no 1º ano, houve 10 eventos de DCC nas que receberam TH, e 1 nas que receberam placebo. A interação entre ondas de calor e terapia hormonal no 1º ano de tratamento não diminuiu os fatores de risco para evento de DCC. A interação foi vista apenas no 1º ano de tratamento.
SWICA - 2018	Avaliar o efeito do EEC sozinho e associado a AMP em comparação com placebo, nos diagnósticos incidentes de hipertensão; Avaliar efeitos de longo prazo (após o período de intervenção); Determinar se a idade ou o tempo desde o início da menopausa modificaram os efeitos da TH na hipertensão.	Mulheres no pós-menopausa (50 - 79 anos) sem relato de hipertensão no início do estudo (n = 18.015)	EEC (0,625 mg/dia) - VO, por 7,2 anos	EEC (n = 3.108) Placebo (n = 3.234)	A hipertensão incidente foi 18% maior entre as mulheres tratadas com EEC em comparação com o placebo. Mulheres com PAS basal inferior a 120mmHg, que utilizaram estrogênio, tiveram 32% mais chances de hipertensão do que as com placebo. Mulheres que usaram EEC + AMP tiveram 18% mais risco de hipertensão incidente em comparação ao placebo.
LOBO - 2019	Determinar os efeitos de EEC + Progesterona nos parâmetros de risco cardiometabólico e avaliar os resultados de DCV no estudo REPLENISH	Mulheres no pós-menopausa (40 - 65 anos) em busca de alívio para sintomas vasomotores, não hysterectomizadas, com IMC ≤ 34 (n = 1835)	EEC (1mg/dia) + Progesterona (100mg/dia) - VO, por 12 meses EEC (0,5mg/dia) + Progesterona (100mg/dia) - VO, por 12 meses EEC (0,5mg/dia) + Progesterona (50mg/dia) - VO, por 12 meses EEC (0,25mg/dia) + Progesterona (50mg/dia) - VO, por 12 meses	EEC + Progesterona (1/100) (n = 415) EEC + Progesterona (0,5/100) (n = 424) EEC + Progesterona (0,5/50) (n = 421) EEC + Progesterona (0,25/50) (n = 424) Placebo (n = 151).	Parâmetros lipídicos e de glicose não tiveram alterações significativas entre quem recebeu TH e quem recebeu placebo. Com relação aos fatores de coagulação, não foram encontrados diferenças significativas entre qualquer dose de TH e placebo. Houve um único caso de TVP no grupo EEC + Progesterona (0,5/50), que foi considerado possivelmente relacionado ao tratamento, mas a participante tinha histórico familiar de TVP.

LIU - 2019	Avaliar o efeito de curto e longo prazo da TH sobre o risco de primeira hospitalização por IC usando os dados do ensaio WHI	Mulheres na pós-menopausa (entre 50-79 anos) não histectomizadas (n= 16.486)	EEC (0,625mg) + AMP (2,5mg) - VO, por 5,6 anos;	EEC + AMP (n=8.446) com placebo (n =8.040);	Em todos os parâmetros analisados não houve diferença significativa, no risco de IC, entre TH e grupos placebo. O estudo limitou a idade, não abordando mulheres no início da menopausa; apenas avaliou a via oral e uma única dosagem.
		Mulheres na pós-menopausa (entre 50-79 anos) histerctomizadas (n= 10.589)	EEC (0,625mg) - VO, por 7,2 anos.	EEC (n=5.227) com placebo (n=5.362).	
EL KHOUDA RY – 2020	Avaliar os efeitos da TH oral e transdérmica associada ao acúmulo de gordura no coração e a progressão da aterosclerose, medida pela espessura da CIMT, em mulheres recentemente menopausadas do KEEPS.	Mulheres no pós-menopausa (42 - 58 anos), não histerectomizadas e saudáveis (n = 467)	EEC (0,45 mg/dia) + Progesterona (200mg/dia) - VO, por 48 meses <hr/> 17β-estradiol (0,05mg/dia) - TD + Progesterona (200mg/dia) - VO, por 48 meses	EEC + Progesterona (VO) (n = 140) <hr/> 17β-estradiol (TD) + Progesterona (VO) (n = 144) <hr/> Placebo (VO ou TD) (n = 183)	O grupo que recebeu EEC + Progesterona (VO) teve menor progressão da espessura da CIMT, o que sugere que o acúmulo de gordura cardíaca foi menor. O grupo que recebeu 17 β-estradiol (TD) + Progesterona (VO) teve um maior aumento se comparado ao placebo e ao grupo que recebeu EEC + Progesterona (VO).
JAYACHA NDRA – 2020	Avaliar a influência de diferentes TH em mulheres na pós-menopausa recente com relação ao desenvolvimento de hipersensibilidade da substância branca no cérebro em associação com trombogenicidade sanguínea.	Mulheres no pós-menopausa (42 - 58 anos) (n = 95)	EEC (0,45 mg/dia) + Progesterona (200mg/dia) - VO, por 48 meses <hr/> 17β-estradiol (0,05mg/dia) - TD + Progesterona (200mg/dia) - VO, por 48 meses	EEC + Progesterona (VO) (n = 30) <hr/> 17β-estradiol (TD) + Progesterona (VO) (n = 29) <hr/> Placebo (VO ou TD) (n = 36)	A hiperintensidade da substância branca cerebral aumentou em todos os três grupos ao longo dos 48 meses. O tipo de TH não influenciou significativamente a associação de marcadores de trombogenicidade sanguínea com o desenvolvimento de hiperintensidade da substância branca cerebral.
GORDON – 2020	Estudar os efeitos do estradiol (TD) + Progesterona micronizada intermitente em mulheres saudáveis na perimenopausa e no início da pós-menopausa em vários mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença arterial.	Mulheres na perimenopausa e no pós-menopausa e saudáveis (45 - 60 anos) (n = 172)	17β-estradiol (0,1mg/dia) - TD + Progesterona (200mg/dia) - VO por 12 dias/mês, por 12 meses	17β-estradiol (TD) + Progesterona (VO) (n = 86) <hr/> Placebo (VO ou TD) (n = 86)	O fluxo na artéria braquial diminuiu mais em mulheres que não tomaram TH. A porcentagem de participantes com risco metabólico não foi significativamente diferente no grupo intervenção comparado ao placebo. As designadas para TH tiveram um perfil cardiovascular geral mais saudável.
JIANG – 2022	Avaliar o efeito da TH na menopausa no controle da pressão arterial em mulheres na pós-menopausa com hipertensão.	Mulheres no pós-menopausa (50 - 79 anos) com hipertensão (n = 9.332)	EEC (0,625 mg/dia) - VO, por 7,1 anos <hr/> EEC (0,625mg/dia) + AMP (2,5 mg/dia) - VO, por 5,6 anos	EEC (n = 2.202) Placebo (n = 2.195) <hr/> EEC + AMP (n = 2.512) Placebo (n = 2.423)	Houve um aumento pequeno, mas significativo, na PAS no uso de TH em comparação com o placebo. EEC e EEC + AMP não aumentaram PAD. O EEC foi associado a maiores aumentos na PAS para mulheres mais jovens em relação às mulheres hipertensas mais velhas, e foi associado ao aumento da PAM entre mulheres brancas e outras raças, exceto negras.

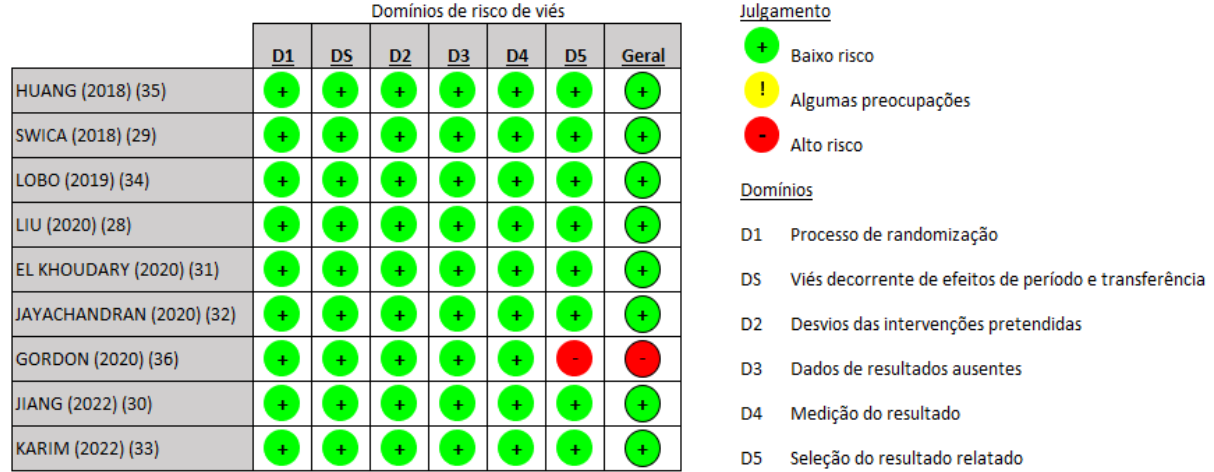
KARIM – 2022	Avaliar o efeito da TH na composição da parede arterial da carótida comum por ultrassom.	Mulheres no pós-menopausa, sem evidências clínicas de doença cardíaca, com níveis séricos de estradiol abaixo de 25pg/mL (n = 596)	17β-estradiol (1mg/dia) - VO + Progesterona (45mg/dia) - VV, por 4,8 anos	Mulheres com menopausa precoce: 17β-estradiol + Progesterona (n = 125) Placebo (n = 123)	No grupo de pós-menopausa precoce, a taxa de progressão da aterosclerose foi significativamente mais lenta entre as mulheres que usaram TH em comparação com o placebo; na pós-menopausa tardia esse benefício não foi visualizado. O estudo indicou que um nível mais alto de estradiol sérico está associado a mais ecogenicidade no ultrassom em todas as mulheres.
			17β-estradiol (1mg/dia) - VO, por 4,8 anos	Mulheres com menopausa tardia: 17β-estradiol (n = 172) Placebo (n = 176)	

Abreviaturas: AMP, acetato de medroxiprogesterona; CIMT, camada íntima-média da carótida; DCC, doença cardíaca coronariana; DCV, doença cardiovascular; EEC, estrogênio equino conjugado; IC, insuficiência cardíaca; IMC, índice de massa corporal; KEEPS, *Kronos Early Estrogen Prevention*; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; PAS, pressão arterial sistólica; REPLENISH, *Safety and Efficacy Study of the Combination Estradiol and Progesterone to Treat Vasomotor Symptoms*; TD, transdérmico; TH, terapia hormonal; TVP, trombose venosa profunda; WHI, *Women’s Health Initiative*; VO, via oral; VV, via vaginal

Fonte: elaborado pelas autoras.

Com base na ferramenta de risco de viés (Rob 2.0) (27), apenas o domínio de seleção do resultado relatado (D5), de um dos estudos, apresentou alto risco de viés. Isso ocorreu devido ao fato do estudo de GORDON (36) ter vários desfechos e utilizar diferentes parâmetros para avaliá-los. Todavia, em relação aos outros domínios desse mesmo estudo, esses foram classificados como baixo risco de viés (36). Em todos os demais 8 ensaios analisados na revisão sistemática, os cinco domínios avaliados apresentaram baixo risco de viés (28–35) (Figura 2).

Figura 2 – Representação gráfica do risco de viés dos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos na revisão



Fonte: adaptado de ferramenta *Cochrane Collaboration* - Rob 2.0.

4 DISCUSSÃO

Uma revisão sistemática com uma estratégia de busca robusta foi realizada para avaliar a associação entre TH na pós-menopausa e o risco de desenvolver eventos cardiovasculares.

A associação investigada nesta revisão tem plausibilidade científica, pois acredita-se que o estrogênio endógeno atue por mecanismos fisiológicos que promovem efeitos vasodilatadores, reduzindo a pressão arterial através da redução da transcrição da enzima conversora de angiotensina, da inibição do sistema renina-angiotensina, e da regulação de vasoconstritores como a endotelina (37,38). Porém, apesar do estrogênio endógeno apontar um aparente benefício na saúde cardíaca das mulheres, o efeito exógeno desse hormônio nos níveis de pressão arterial é apresentado de forma conflitante nos estudos (19).

Um dos motivos desse conflito pode ter amparo no fato do estrogênio poder ter um efeito desvantajoso em vasos com placas em desenvolvimento ou estabelecidas, entretanto pode ter um efeito vantajoso para diminuir o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas quando administrado no início da progressão da doença. Assim, analisando-se tal comparação, a capacidade do tratamento estrogênico para prevenir ou retardar a progressão da remodelação vascular ou formação de placa pode ser limitada a uma estreita janela de tempo como oportunidade (37).

4.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O estudo de LIU (28), que é um dos estudos secundários do WHI investigou a associação entre insuficiência cardíaca e o uso de TH. Chegou-se à conclusão que não houve diferença significativa entre as mulheres que utilizaram a TH e as mulheres que receberam apenas placebo, quando analisado o número de internações por insuficiência cardíaca. Todavia, tal estudo não avaliou as mulheres no início da menopausa, mas apenas mulheres entre 50 e 79 anos. Desse modo, existe a possibilidade de que, se fossem avaliadas outras faixas etárias, os resultados poderiam ser diferentes. No entanto, analogamente ao encontrado nesta pesquisa, uma revisão sistemática de 2017 (39) não encontrou associação entre insuficiência cardíaca e uso de TH na menopausa.

4.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

No estudo de JIANG (30), outro braço secundário do WHI, avaliou a relação da TH com a hipertensão. Em mulheres com hipertensão, a utilização de TH foi associada com aumento da pressão arterial sistólica (PAS), sendo que aquelas que utilizaram TH combinada tiveram um maior aumento. Por outro lado, entre mulheres não hipertensas analisadas no ensaio de SWICA (29), o aumento médio da PAS não diferiu entre as que utilizam TH combinada ou isolada. Em ambos os estudos, as mulheres que receberam placebo tiveram um menor aumento da PAS. Além disso, no ensaio de GORDON (36), no qual mulheres receberam estrogênio transdérmico, não houve alteração na PAS. Todavia, esse estudo apresenta alto risco de viés e assim o resultado pode ser questionado.

Uma revisão sistemática de 2015 (40) concluiu que a TH não aumentou a pressão arterial nas mulheres. Tal dado difere dos desfechos encontrados nos estudos de JIANG (30) e SWICA (29), porém essa divergência pode ter ocorrido em virtude das diferentes faixas etárias analisadas na revisão sistemática e nesses dois ensaios clínicos. Enquanto que na revisão a grande maioria dos trabalhos analisados incluíam mulheres com menos de 60 anos, nos ensaios de JIANG (30) e SWICA (29) as mulheres incluídas tinham entre 50 e 79 anos. Sendo assim, a idade da instituição da TH pode ter influência sobre o aumento ou não da pressão arterial.

4.3 DOENÇA CARDÍACA CORONARIANA

No ensaio de HUANG (35) que utilizou TH combinada por via oral, as mulheres com doença cardíaca coronariana (DCC) que receberam a TH tiveram uma piora na progressão da DCC quando comparadas com as mulheres que não receberam TH. Porém, o agravamento da DCC somente foi significativo no primeiro ano de utilização da TH (35). Em metanálise, realizada em 2006, observou-se que a TH parece ter pouco efeito nas mortes por doença coronariana (41).

4.4 FATORES DE COAGULAÇÃO

Um dos estudos secundários do KEEPS, que foi o de JAYACHANDRAN (32), analisou a hiperintensidade da substância branca cerebral e os fatores de coagulação

sanguínea. O tipo de TH não influenciou significativamente a associação de marcadores de trombogenicidade sanguínea com o desenvolvimento de hiperintensidade da substância branca cerebral. Desse modo, infere-se que o uso da TH não aumenta os marcadores de trombogenicidade, como os fatores de coagulação e seus derivados (32).

Já no ensaio de LOBO (34) foi analisado o estradiol associado com progesterona, em várias concentrações diferentes. Com relação aos fatores de coagulação, não foram encontradas diferenças significativas entre qualquer dose de TH e placebo. Houve um único caso de trombose venosa profunda (TVP) no grupo que utilizou 17β -estradiol + progesterona micronizada (0,5mg/50mg), que foi considerado possivelmente relacionado ao tratamento, mas a participante tinha histórico familiar de TVP (34). Dessa maneira, ao analisar os ensaios de JAYACHANDRAN (32) e LOBO (34), nota-se que a associação de estrogênio com progesterona por via oral ou via transdérmica em diferentes dosagens parece não influenciar significativamente nos fatores de coagulação sanguínea.

Em uma revisão sistemática de 2022 (42) que comparou as vias de administração oral e transdérmica para a TH, encontrou-se pouca diferença em relação às duas vias quando analisado os desfechos tromboembólicos. Naquela revisão a via transdérmica pareceu ser um pouco mais segura do que a via oral, porém tal estudo salienta que muitos ensaios analisados têm baixa qualidade metodológica e, desse modo, é necessário que mais pesquisas sejam realizadas para compreender essa variável.

4.5 ATEROSCLEROSE

Em mais um estudo secundário ao KEEPS, o de EL KHOUDARY (31), foi analisado o acúmulo de gordura cardíaca e arterial, no qual constatou-se que o grupo que recebeu 17β -estradiol transdérmico teve um maior aumento na progressão da aterosclerose, enquanto que as mulheres que receberam EEC oral parecem ter retardado a progressão do acúmulo de gordura cardíaca, mostrando que tal intervenção ajuda a diminuir a progressão da aterosclerose (31). Porém, não se sabe se esse benefício gerado pela administração de EEC oral é devido ao tipo específico de estrogênio utilizado ou à via de administração.

Ademais, no estudo já mencionado de LOBO (34), não houve alterações significativas no perfil lipídico e na glicose em jejum nas mulheres que receberam a TH e naquelas que receberam o placebo.

Já no estudo de GORDON (36) em que se utilizou 17 β -estradiol transdérmico combinado ou não com progesterona, as mulheres designadas para a TH tiveram um perfil cardiovascular geral mais saudável – menor insulina em jejum e colesterol LDL.

Outrossim, no ensaio clínico de KARIM (33), no grupo de pós-menopausa precoce, a taxa de progressão da aterosclerose foi significativamente mais lenta entre as mulheres que usaram TH. Entretanto, na pós-menopausa tardia esse benefício não foi visualizado. O estudo também indicou que um nível mais alto de estradiol sérico está associado a maior ecogenicidade no ultrassom (aterosclerose menor) em todas as mulheres (33).

Especificamente sobre o desfecho da aterosclerose relacionado ao tipo de administração da TH, os resultados dos ensaios são conflitantes, inclusive com a literatura já publicada. Os estudos de EL KHOUDARY (31) e KARIM (33) demonstraram que o estrogênio por via oral apresentou benefícios, ao passo que por via transdérmica (31) repercutiu negativamente na saúde das pacientes. Em contraponto, no trabalho de GORDON (36) que utilizou o estrogênio por via transdérmica, melhorou o perfil lipídico das mulheres. Porém tal estudo apresenta risco de viés elevado devido a seleção de seus resultados, apesar de concordar com uma revisão sistemática de 2008 (43) a qual afirma que a administração não oral de TH parece ser mais segura, com efeitos potencialmente menos nocivos referentes à aterosclerose.

A presente revisão sistemática apresenta pontos fortes. Primeiramente, ela é caracterizada por uma questão de pesquisa clara, que foi registrada em um protocolo no PROSPERO (25). A seleção dos estudos, o controle dos dados e a avaliação do risco de viés foram realizados em duplicata, o que contribui para a confiabilidade dos resultados. A descrição detalhada das características dos estudos incluídos e excluídos fornece transparência e facilita a replicação do estudo. A qualidade das evidências foi avaliada de forma criteriosa, e métodos validados foram implementados para combinar os resultados dos estudos.

No entanto, é importante destacar algumas limitações nesta revisão. Em primeiro lugar, a seleção dos artigos foi restrita a um período de cinco anos, com o objetivo de trazer as evidências mais atuais, no entanto essa estratégia pode ter

excluído ensaios clínicos relevantes publicados anteriormente. Além disso, é possível que algumas palavras-chave adequadas não tenham sido utilizadas na busca, o que poderia resultar na exclusão de estudos relevantes. Pode-se considerar a inclusão de artigos em um período de tempo mais amplo, bem como revisar e expandir as palavras-chave utilizadas para a busca, a fim de ampliar a cobertura dos estudos disponibilizados na literatura.

5 CONCLUSÃO

Com base nos estudos incluídos nesta revisão e nos desfechos encontrados, a associação entre TH e evento cardiovascular variou quanto ao tipo de hormônio utilizado e a sua forma de apresentação. O uso de EEC isolado ou associado a progesterona, por via oral, não aumentou a incidência de insuficiência cardíaca, mas aumentou a de hipertensão nas mulheres na pós-menopausa. Além disso, a associação de estrogênio com progesterona, por via oral ou transdérmica, em diferentes dosagens, parece não influenciar significativamente nos fatores de coagulação sanguínea. Em relação ao desfecho da aterosclerose, o uso de TH pareceu ser benéfico na progressão da aterosclerose na grande maioria dos estudos utilizados, todavia alguns estudos foram divergentes, com resultados opostos. Portanto, esta revisão destaca a necessidade de mais estudos avaliando a relação entre a terapia hormonal e desfechos cardiovasculares específicos.

REFERÊNCIAS

1. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1999;99(9):1165–72.
2. Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016;19(5):426–9.
3. Schoenaker DAJM, Jackson CA, Rowlands J V., Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: A systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–62.
4. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: The key role of ovarian function. *Menopause*. 2008;15(4):603–12.
5. Gruber cristian j, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber johannes c. Produktion and Actions of Esterogen. *J Med*. 2002;346(5):340–52.
6. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor Symptoms and Menopause: Findings from the Study of Women’s Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2011;38(3):489–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.006>
7. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: A detailed analysis of a multinational study. *Climacteric*. 2012;15(6):542–51.
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50.
9. Pinkerton JA V., Aguirre FS, Blake J, Cosman F, Hodis H, Hoffstetter S, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–53.
10. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(SUPPL. 1):3–63.
11. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *N Y State Dent J*. 1994;60(8):12–5.
12. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459–80.
13. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 56–528 p.
14. Freedman MA. Perceptions of dyspareunia in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: Findings from the REVIVE survey. *Women’s Heal*. 2014;10(4):445–54.
15. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36–44.
16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4).
17. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Heal*. 2018;24(1):44–9.
18. Sare GM, Gray LJ, Bath PMW. Association between hormone replacement

- therapy and subsequent arterial and venous vascular events: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008;29(16):2031–41.
19. Ferreira-Campos L, Gabrielli L, Almeida M da CC, Aquino EML, Matos SMA, Griep RH, et al. Hormone therapy and Hypertension in Postmenopausal Women: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(5):905–13.
 20. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4588–94.
 21. Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, et al. Cardiac death risk in relation to the age at initiation or the progestin component of hormone therapies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2794–801.
 22. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: Prevalence, severity, trajectory, and significance in women’s lives. *Am J Med*. 2005;118(12 SUPPL. 2):14–24.
 23. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JA V., et al. Treatment of symptoms of the menopause: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975–4011.
 24. Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Sue E. A declaração PRISMA 2020 : diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. 2022;31(2):1–20.
 25. Page MJ, Shamseer L, Tricco AC. Registration of systematic reviews in PROSPERO : 30 , 000 records and counting. 2018;1–9.
 26. Mamédio C, Investigación PDE, Búsqueda YLA, Evidências DEPEBDE. THE PICO STRATEGY FOR THE RESEARCH QUESTION CONSTRUCTION AND EVIDENCE SEARCH. 2007;15(3):508–11.
 27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2 : a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials as an essential component of a. 2019;1–8.
 28. Liu L, Klein L, Eaton C, Panjrath G, Martin LW, Chae CU, et al. Menopausal Hormone Therapy and Risks of First Hospitalized Heart Failure and its Subtypes During the Intervention and Extended Postintervention Follow-up of the Women’s Health Initiative Randomized Trials. *J Card Fail*. 2020 Jan;26(1):2–12.
 29. Swica Y, Warren MP, Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, Shimbo D, et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women’s Health Initiative hormone therapy trials. *Menopause*. 2018 Jul;25(7):753–61.
 30. Jiang X, Aragaki AK, Nudy M, Manson JE, Shadyab AH, Wild RA, et al. The association of hormone therapy with blood pressure control in postmenopausal women with hypertension: a secondary analysis of the Women’s Health Initiative clinical trials. *Menopause*. 2023 Jan;30(1):28–36.
 31. El Khoudary SR, Venugopal V, Manson JE, Brooks MM, Santoro N, Black DM, et al. Heart fat and carotid artery atherosclerosis progression in recently menopausal women: impact of menopausal hormone therapy: The KEEPS trial. *Menopause*. 2020 Mar;27(3):255–62.
 32. Jayachandran M, Lahr BD, Bailey KR, Miller VM, Kantarci K. Menopausal hormone therapy, blood thrombogenicity, and development of white matter hyperintensities in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause*. 2020 Mar;27(3):305–10.
 33. Karim R, Xu W, Kono N, Sriprasert I, Li Y, Yan M, et al. Effect of menopausal

- hormone therapy on arterial wall echomorphology: Results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022 Aug;162:15–22.
34. Lobo RA, Kaunitz AM, Santoro N, Bernick B, Graham S, Mirkin S. Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms. *CLIMACTERIC*. 2019;22(6):610–6.
 35. Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1286–90.
 36. Gordon JL, Rubinow DR, Watkins L, Hinderliter AL, Caughey MC, Girdler SS. The Effect of Perimenopausal Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone on Markers of Risk for Arterial Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May;105(5):e2050-60.
 37. Miller VM, Duckles SUEP. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications. 2008;60(2):210–41.
 38. Barton M, Meyer MR. Mechanisms and Therapy. 2009;11–8.
 39. Bolijn R, Onland-moret NC, Asselbergs FW, Schouw YT Van Der. *Maturitas* Reproductive factors in relation to heart failure in women : A systematic review. *Maturitas* [Internet]. 2017;106(September):57–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.09.004>
 40. Casanova GI oral or non-oral hormone therapy: effects on C protein and atrial natriuretic peptide in menopause., dos Reis AM, Spritzer PM. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015 Feb;18(1):86–93.
 41. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease : a systematic review and meta-analysis. 2006;5–14.
 42. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Alberto F, Mariachiara F, Stefano B, Noventa M, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2023;307(6):1727–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06647-5>
 43. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Ph D, Toft G, Ph D, Ramlau-hansen CH, et al. MALE FACTOR Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? 2008;90(3):619–26.

ANEXOS

ANEXO 1 – FORMATAÇÃO

O atual trabalho seguiu as normas da ABNT NBR 14724:2011 para a sua formatação. Todavia, a seção das referências foi feita conforme a norma Vancouver, pois a revista a qual será submetido esse trabalho solicita esse estilo de formatação.