

ALTERAÇÕES HORMONAIS DA MENOPAUSA E SUA INFLUÊNCIA NO RISCO CARDIOVASCULAR

Bárbara Aparecida de Souza e Souza;
Fabrício Argenton Sofiato;
Hector Rodríguez Alonso;
Karina Magaly Fraga Silva Palmeira;
Marcio Dias da Costa;
Paula Garcia Fadel;
Thiago Rêgo da Silva;
Nikolas Alexandro Martins Moreira Bastos;
Guilherme Pena Moreira;
Acácio Silva Campos Filho;
Cristiane Perlingeiro Cormack Ferraz

Resumo A menopausa representa uma fase de transição fisiológica na vida da mulher, caracterizada pela cessação definitiva da menstruação e pela redução acentuada na produção de estrogênios ovarianos. Esse declínio hormonal está associado a uma série de alterações metabólicas e hemodinâmicas que impactam diretamente a saúde cardiovascular. Diversos estudos demonstram que, após a menopausa, há um aumento significativo na incidência de doenças cardiovasculares entre as mulheres, incluindo hipertensão arterial, dislipidemias, resistência à insulina, obesidade abdominal e doença arterial coronariana. O estrogênio exerce um efeito protetor sobre o sistema cardiovascular ao promover a vasodilatação, melhorar o perfil lipídico e modular a resposta inflamatória. Com a sua diminuição, observa-se, entre outros, um aumento da rigidez arterial e alterações no metabolismo de lipídios e glicose. Além disso, a menopausa está frequentemente associada a um estilo de vida menos ativo e a mudanças no padrão alimentar, fatores que contribuem para o aumento do risco cardiovascular. A terapia hormonal pode ser considerada em determinados casos para amenizar os sintomas da menopausa e possivelmente mitigar o risco cardiovascular, embora sua indicação deva ser cuidadosa e individualizada, considerando os fatores de risco de cada paciente. A prevenção e o controle de fatores modificáveis, como tabagismo, sedentarismo, hipertensão, obesidade e alimentação inadequada, são fundamentais para a promoção da saúde cardiovascular na pós-menopausa. Assim, compreender a relação entre menopausa e risco cardiovascular é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e manejo adequado das doenças cardiovasculares em mulheres nessa fase da vida. A atuação multiprofissional e a educação em saúde desempenham papéis fundamentais nesse contexto, promovendo a qualidade de vida e a longevidade com saúde.

Palavras-chave: Menopausa. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Terapia de reposição hormonal. Saúde da mulher.

1. INTRODUÇÃO

Processo biológico natural que marca o fim do ciclo reprodutivo da mulher – em torno de 45 a 55 anos de idade –, a menopausa é caracterizada pelo término da menstruação e declínio nos níveis hormonais, particularmente estrogênio e progesterona, enquanto o envelhecimento cardiovascular corresponde às mudanças estruturais e funcionais no sistema cardiovascular conforme as pessoas envelhecem. Essas mudanças podem incluir alterações nos vasos sanguíneos, função cardíaca e saúde cardiovascular geral^{1,2}.

A menopausa é considerada uma fase crítica na vida das mulheres e está associada a várias alterações fisiológicas e hormonais. Essas alterações também incluem um risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV), como doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC). Compreender o impacto da menopausa na saúde cardiovascular é relevante para o desenvolvimento de estratégias eficazes para a prevenção, detecção precoce e o tratamento de DCVs nessa população, com o objetivo principal de melhorar o atendimento e os resultados das pacientes que se encontram nessa fase^{3,4}.

2. MENOPAUSA E ENVELHECIMENTO CARDIOVASCULAR

2.1 Alterações nos níveis hormonais durante a menopausa

A menopausa é caracterizada por um declínio significativo na produção de hormônios ovarianos, principalmente estrogênio e progesterona. O estrogênio, em particular, desempenha um papel importante na manutenção da saúde cardiovascular em mulheres na pré-menopausa. Durante a menopausa, uma diminuição acentuada nos níveis de estrogênio circulante leva ao desequilíbrio hormonal e subsequentes alterações fisiológicas no sistema cardiovascular^{5,6}.

- **Declínio do estrogênio** – o estrogênio desempenha um papel importante na manutenção da saúde cardiovascular, exercendo vários efeitos cardioprotetores. A princípio, ele promove vasodilatação ao aumentar a produção de óxido nítrico e prostaciclina, levando à melhora da função endotelial e ao aumento do fluxo sanguíneo. Ele contribui para perfis lipídicos favoráveis ao elevar os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduzir os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Esse efeito modificador de lipídios ajuda a prevenir o desenvolvimento de aterosclerose e reduz o risco de eventos cardiovasculares^{7,8}.

Também conta com propriedades anti-inflamatórias e pode inibir a expressão de moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias, atenuando assim a inflamação na parede arterial. Além disso, inibe a proliferação e migração de células musculares lisas, o que ajuda a manter a integridade da parede arterial e reduz o risco de formação de placas e estreitamento dos vasos. Porém, o declínio dos níveis de estrogênio durante a menopausa interrompe esses mecanismos cardioprotetores, contribuindo potencialmente para o aumento do risco cardiovascular observado em mulheres na pós-menopausa^{7,8}.

- **Declínio da progesterona** – embora os níveis de progesterona diminuam em menor extensão do que o estrogênio durante a menopausa, seu declínio é igualmente significativo na saúde cardiovascular. A progesterona exibe efeitos vasodilatadores ao elevar a produção de óxido nítrico e estimular o relaxamento dos vasos sanguíneos. Essa vasodilatação contribui para a manutenção da pressão arterial normal^{9,10}.

Assim como o estrogênio, a progesterona tem efeitos anti-inflamatórios e pode modular o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial. O declínio dos níveis de progesterona durante a menopausa pode estimular ainda mais as alterações cardiovasculares associadas à deficiência de estrogênio, colaborando para o aumento do risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa^{9,10}.

2.2 Fatores de risco cardiovascular associados à menopausa

A menopausa está associada a vários fatores de risco cardiovascular, alguns diretamente influenciados por alterações hormonais. Esses fatores contribuem para o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares em mulheres na menopausa^{11,12}, conforme mencionados abaixo e detalhados posteriormente:

- **Dislipidemia** – a menopausa é frequentemente acompanhada por alterações desfavoráveis nos perfis lipídicos, incluindo níveis aumentados de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicerídeos, além de níveis diminuídos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Essas alterações no metabolismo lipídico contribuem para o desenvolvimento de dislipidemia, um importante fator de risco para aterosclerose e eventos cardiovasculares. Níveis elevados de LDL-C e triglicerídeos e HDL-C reduzido promovem a formação de placas nas paredes arteriais e prejudicam a função vascular^{13,14}.
- **Hipertensão** – a incidência de hipertensão tende a aumentar após a menopausa. O estrogênio protege a saúde vascular promovendo a vasodilatação, aumentando a produção de óxido nítrico e regulando a pressão arterial. Porém, durante a menopausa, os níveis de estrogênio diminuem, levando à perda de seus efeitos protetores. Esse desequilíbrio hormonal contribui para a disfunção endotelial, rigidez arterial e aumento geral da pressão arterial, aumentando assim o risco de desenvolver hipertensão^{15,16}.
- **Resistência à insulina e diabetes** – a menopausa também está associada a um risco maior de resistência à insulina e ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A deficiência de estrogênio nessa fase afeta a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose. Ela prejudica a capacidade do corpo de utilizar a insulina de forma eficaz, levando à resistência à insulina. Além disso, a deficiência de estrogênio

está ligada a alterações na secreção de adipocina, como aumento de adipocinas pró-inflamatórias e diminuição da produção de adipocinas anti-inflamatórias. Essas alterações contribuem ainda mais para a resistência à insulina, metabolismo de glicose prejudicado e um risco aumentado de diabetes e DCVs^{17,18}.

- **Obesidade e alteração da composição corporal** – menopausa também está relacionada a alterações na composição corporal, incluindo aumento na adiposidade central (gordura abdominal) e mudança para uma maior porcentagem de gordura corporal. Flutuações hormonais e alterações metabólicas durante a menopausa influenciam essas alterações. O aumento do acúmulo de gordura abdominal, particularmente adiposidade visceral, está associado a distúrbios metabólicos, como resistência à insulina, dislipidemia e inflamação crônica de baixo grau. Essas alterações, combinadas com as adipocinas pró-inflamatórias liberadas pelo tecido adiposo, contribuem para um risco aumentado de DCVs^{19,20}.

2.3 Impacto da menopausa na estrutura e função cardiovascular

Disfunção endotelial – o estrogênio é relevante para manter a função endotelial ideal para a saúde cardiovascular. Ele promove a vasodilatação, inibe a inflamação e previne o estresse oxidativo dentro do endotélio. Porém, o declínio nos níveis de estrogênio durante a menopausa pode levar à disfunção endotelial. Essa disfunção é caracterizada pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, vasodilatação prejudicada, aumento da vasoconstrição e estímulo a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose, regulação prejudicada do fluxo sanguíneo e aumento do risco de eventos cardiovasculares²¹.

Rigidez arterial – a menopausa está associada ao aumento da rigidez arterial, que se refere à perda de elasticidade e complacência nas paredes arteriais. Considera-se que a deficiência de estrogênio seja um fator-chave do enrijecimento arterial. À medida que os níveis de estrogênio diminuem, as paredes arteriais se tornam mais rígidas, levando a alterações na velocidade da onda de pulso (PWV) e no índice de aumento. O aumento da rigidez arterial tensiona o coração e os vasos sanguíneos, resultando em pressão arterial sistólica elevada, perfusão coronária prejudicada e aumento da carga de trabalho cardiovascular. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento e progressão de DCVs, como hipertensão e insuficiência cardíaca^{22,23}.

Remodelação cardíaca – mulheres na pós-menopausa frequentemente passam por remodelação cardíaca, que se refere a mudanças estruturais e funcionais no coração. Essas mudanças incluem alterações na estrutura e função do ventrículo esquerdo. Considera-se que a deficiência de estrogênio e os desequilíbrios hormonais associados à menopausa desempenham um papel significativo na remodelação cardíaca. Mulheres na pós-menopausa podem apresentar aumento da massa ventricular esquerda, redução da função diastólica – correspondente ao comprometimento na capacidade do coração de relaxar e se encher de sangue durante a fase de relaxamento – e contratilidade miocárdica prejudicada, com a capacidade reduzida do músculo cardíaco de se contrair efetivamente. Essas mudanças na estrutura e função cardíaca aumentam o risco de insuficiência cardíaca e outras complicações cardiovasculares em mulheres na menopausa²⁴.

3. HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS

Também conhecido como 17-beta-estradiol ou estrogênio, o estradiol (E2) é a forma mais comum de estrogênios circulantes, sendo considerado o principal hormônio sexual feminino. Menos abundantes, estrona (E1) e o estriol (E3) são outras duas formas existentes. Seus papéis se tornam mais proeminentes durante a gestação, quando são produzidos pela placenta em grandes quantidades²⁵.

Os estrogênios, assim como outros hormônios sexuais, são liberados do colesterol durante a biossíntese do estrogênio²⁶. O E2 é considerado o principal produto desse processo, que desempenha um papel importante antes da menopausa e a importância do E1 cresce após a menopausa²⁷. Sintetizado principalmente pelos ovários, corpo lúteo e placenta, o E2 também é produzido por outros tecidos, como o cérebro, tecido adiposo, osso, endotélio vascular e células musculares lisas da aorta. Sua parcela sintetizada nas gônadas funciona, em sua maioria, como um fator hormonal que influencia os tecidos distais, enquanto os compartimentos não gonadais atuam localmente no tecido em que é sintetizado. A produção extragonadal de E2 é relevante, pois continua sendo a única fonte de E2 endógeno em mulheres na pós-menopausa²⁵.

Dislipidemia e acúmulo de colesterol são mais comuns durante a menopausa, o que pode estar associado a uma deficiência de estrogênio²⁸. Mas, relatórios mostram que o estrogênio sérico independente, o hormônio folículo estimulante (FSH) pode aumentar a produção de colesterol no fígado. Um estudo realizado com 278 mulheres descobriu que em mulheres na perimenopausa, os níveis séricos de FSH, colesterol total (CT) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) eram mais altos em comparação a mulheres na pré-menopausa, apesar dos resultados semelhantes nos níveis séricos de estrogênio²⁹. Outro estudo envolvendo 588 mulheres na pós-menopausa confirmou que níveis mais altos de FSH estavam associados a níveis mais altos de CT e LDL-C³⁰. Em um grupo de 400 mulheres na pós-menopausa que apresentaram valores semelhantes de FSH, CT e LDL-C no soro, uma melhora significativa no nível de lipídios foi observada apenas em mulheres após terapia hormonal, cuja concentração de FSH diminuiu em cerca de 30%³¹.

Os esteroides sexuais têm um grande efeito no risco de DAC. A perda de hormônios ovarianos leva a um aumento do LDL-C, triglicerídeos e uma diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C)³². Esses dados sugerem que o bloqueio da sinalização do FSH reduz os níveis de colesterol sérico ao inibir a biossíntese do colesterol hepático²⁹.

4. TERAPIA HORMONAL

Resultados de estudos sobre terapia hormonal pós-menopausa e risco de DCV ainda permanecem controversos³³. De acordo com dados disponíveis, a terapia hormonal oral ou transdérmica não aumenta o risco de DCV. Pelo contrário, estudos observacionais mostraram o efeito cardioprotetor benéfico, que pode ser obtido mesmo com o uso de baixas doses de terapia hormonal oral – o efeito de 0,3 mg/dia de estrogênio equino conjugado oral foi semelhante em comparação com uma dose padrão de 0,625 mg/dia. O uso de terapia hormonal pode atrasar a progressão da espessura da camada íntima-média das artérias carótidas, o que por sua vez leva à aterosclerose e à calcificação coronária^{33,35}.

Por outro lado, os ensaios clínicos que confirmam os benefícios cardioprotetores da terapia hormonal na prevenção primária ainda não foram reconhecidos. Além disso, dados recentes sugerem que a terapia hormonal oral e transdérmica, de forma dose-dependente e independente da formulação da TH, pode aumentar o risco de tromboembolismo e acidente vascular cerebral³³.

Para essas doenças, o estrogênio transdérmico em uma dose <50 µg/dia em combinação com progesterona micronizada parece ser uma escolha inócua. Os resultados consideram que, em baixas doses, a TH transdérmica e oral parece ser segura em relação ao risco de DCV em mulheres na menopausa e durante os primeiros anos (por exemplo, 10 anos) após a menopausa. Eles também sugerem que a terapia hormonal pode aliviar a maioria dos fatores de risco de DCV em graus variados, incluindo obesidade visceral, dislipidemia e hemostasia da glicose. Dependendo do tipo de estrogênio, dose, via de administração e tipo de progestogênio, TC, LDL-C, Lp(a) podem ser reduzidos e a concentração de HDL-C pode ser aumentada³⁶⁻³⁸.

Quando o estrogênio oral é usado, observa-se um aumento nos níveis de triglicerídeos. Mas, quando administrado por via transdérmica, os níveis de triglicerídeos podem diminuir ou permanecer os mesmos^{36,37}. Além disso, o estrogênio transdérmico não tem efeito no sistema de coagulação e não está associado a um risco aumentado de tromboembolia venosa (TEV)³⁹.

Medicamentos não hormonais são recomendados como terapia de primeira linha para mulheres com risco tromboembólico basal aumentado. Caso eles não forneçam o resultado esperado, considera-se a aplicação transdérmica de estradiol sozinho ou com progesterona micronizada. Quando a terapia hormonal é iniciada há mais de 10 anos após a menopausa (>60 anos), devido aos riscos de DAC, TEV e acidente vascular cerebral, recomenda-se que ela seja usada pelo menor tempo possível e na menor dose possível. A administração transdérmica é altamente recomendada. No entanto, a farmacoterapia individualizada deve ser aplicada ao prescrever a terapia hormonal, o que inclui avaliação do risco de DCV basal³³.

A maioria das sociedades científicas internacionais concorda que o início precoce da terapia hormonal em pacientes com menopausa prematura ou cirúrgica está associado a benefícios cardiovasculares⁴⁰, conforme mostram os dados da Tabela 1³⁷.

Tabela 1 – Comparação da administração transdérmica de E2 e administração oral de estrogênio.

Administração transdérmica de E2	Entrega de estrogênio oral
E2 não metabolizado, em doses mais baixas, diretamente na corrente sanguínea	Metabolismo hepático de primeira passagem
↓ ou ↔ TG	↑ TG
↓ LDL/HDL	↓↓ LDL/HDL
↔ Fatores de coagulação	↑ Fatores de coagulação
↔ Fatores inflamatórios	↑ Fatores inflamatórios
↑ Entrega de E2 para tecidos não hepáticos	↓ Entrega de CE para tecidos não hepáticos

5. ESTROGÊNIOS, RECEPTORES DE ESTROGÊNIO E SISTEMA CARDIOVASCULAR

Dados crescentes destacam que a síntese e a sinalização de estrogênios podem ser específicas para células e tecidos. Isso prova que os estrogênios não são apenas hormônios sexuais puramente femininos para o crescimento e funcionamento dos órgãos gonadais. Os estrogênios desempenham funções importantes em tecidos extragonadais, como o fígado, os músculos e o cérebro. O tratamento com estrogênio é avaliado em ensaios clínicos para lidar com doenças relacionadas à idade. Porém, devido a grandes discrepâncias nos resultados das pesquisas, surge a questão se a terapia com estrogênio é benéfica ou prejudicial²⁷.

Por isso, é importante compreender o mecanismo exato do impacto do estrogênio em tecidos individuais do corpo. Entender o estrogênio tecidual específico da célula e dos receptores de estrogênio permite avaliar as mudanças fisiológicas e patológicas durante o envelhecimento, além de ser importante para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para a prevenção e tratamento de DCVs e outras doenças relacionadas à idade, como a doença de Parkinson (DP), a doença de Alzheimer (DA) e a osteoporose²⁷.

Os estrogênios desempenham um papel importante no desenvolvimento inicial das características sexuais primárias e secundárias. Além disso, são importantes para o desenvolvimento embrionário e fetal das redes cerebrais. Os estrogênios têm dois tipos de receptores: receptores nucleares clássicos (ER α e ER β) e novos receptores de membrana da superfície celular (GPR30 e ER-X). Esses dois tipos de receptores de estrogênio são expressos com entregas específicas de tecido e célula. Ensaios sugerem que os estrogênios cerebrais são neuroprotetores devido à ação dos receptores de membrana da superfície celular e receptores nucleares. Os estrogênios ovarianos desempenham um papel fundamental no gerenciamento do sistema reprodutivo, como puberdade, fertilidade e ciclo estral, principalmente por meio da interação com receptores nucleares de estrogênio²⁷.

Durante o período reprodutivo, os estrogênios secretados pelos ovários têm um efeito protetor no metabolismo lipídico e nas funções do endotélio vascular. Os níveis mais baixos de estrogênio na pós-menopausa contribuem para o aumento do tônus vascular por meio de mecanismos endócrinos e autonômicos, que ligam a vasodilatação dependente de óxido nítrico prejudicada^{41,42}.

A atuação específica de células e tecidos dos estrogênios, assim como de seus receptores, proporcionam um envelhecimento saudável²⁷. Atualmente, há muitas evidências das propriedades protetoras do estrogênio endógeno contra DCVs. A princípio, ele é conhecido por seu efeito positivo nos perfis lipídicos plasmáticos, além das propriedades antiplaquetárias e antioxidantes⁴³.

5.1 Papel protetor dos estrogênios

Em mulheres na pré-menopausa, os estrogênios são sintetizados principalmente nos ovários, corpo lúteo e placenta. Também são produzidos por órgãos como o cérebro, pele, fígado e coração. Três formas principais de estrogênios são estrona (E1), estradiol (E2 ou 17 β -estradiol)

e estriol (E3)⁴⁴. Conforme mencionado, o risco de DCVs aumenta após a menopausa, quando o nível de estrogênios começa a cair⁴⁵.

Considera-se que o papel protetor contra DCVs em mulheres durante a idade fértil esteja pelo menos parcialmente relacionado ao E2, pois os níveis endógenos de E2 e a expressão dos receptores de estrogênio variam muito entre os sexos. O E2 está envolvido em sua ação cardioprotetora, aumentando a angiogênese e a vasodilatação e reduzindo espécies reativas de oxigênio (ROS), estresse oxidativo e fibrose. Esses mecanismos levam o E2 a limitar a remodelação cardíaca e reduzir a hipertrofia cardíaca. Mesmo que o uso do E2 como um agente terapêutico em humanos seja controverso, atingir receptores de estrogênio específicos no sistema cardiovascular poderia criar novas opções terapêuticas, com foco no uso seguro do E2 para proteção do sistema cardiovascular²⁵.

5.2 Papel protetor do estradiol (E2)

O papel protetor do E2 nas DCVs está associado à diminuição da fibrose, estimulação da angiogênese e vasodilatação, melhora da função mitocondrial e redução do estresse oxidativo²⁵. Estudos mostram que mulheres que passaram pela menopausa prematura tiveram um risco significativamente maior de um evento cardiovascular não fatal antes dos 60 anos, mas não depois dos 70 anos, em comparação com mulheres que atingiram a menopausa entre 50 e 51 anos de idade. Mulheres na menopausa precoce requerem monitoramento rigoroso na prática clínica. Além disso, a idade em que uma mulher atinge a menopausa pode ser considerada um fator importante na avaliação do risco de DCVs⁴⁶.

Mulheres que atingiram a menopausa com menos de 40 anos foram categorizadas como menopausa prematura, entre 40 a 44 anos como menopausa precoce, 45 a 49 anos como relativamente precoce, 50 a 51 anos como categoria de referência, 52 a 54 anos como relativamente tardia e 55 anos ou mais como menopausa tardia. Mais de 300 mil mulheres foram incluídas nesta análise, realizada em cinco países – Austrália, Escandinávia, Estados Unidos, Japão e Reino Unido – e regiões⁴⁶.

A transição da menopausa é caracterizada por mudanças ativas nos níveis de hormônio folículo-estimulante e estradiol. Pesquisas feitas pelo Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) e pelo Melbourne Women's Midlife Health Project relataram uma diminuição no nível de estradiol dois anos antes do período menstrual final (FMP) e um aumento no hormônio folículo-estimulante seis anos antes⁴⁷.

5.3 Doença cardiovascular

As mulheres sofrem de DAC alguns anos mais tarde do que os homens têm uma probabilidade maior de apresentar placas estáveis, além de lesões microvasculares. Porém, estudos têm demonstrado que o gênero não afeta o resultado do tratamento da hipertensão. Os homens adoececem com mais frequência e são diagnosticados com DCV mais cedo do que as mulheres na pré-menopausa. Após a menopausa, a incidência de DCV em mulheres aumenta significativamente⁴⁸.

Estudos epidemiológicos relataram que as mulheres adoececem e morrem com mais frequência de DCV em comparação aos homens. A maioria deles destaca as diferenças de gênero na farmacocinética de medicamentos para DCV. As diferenças na absorção de medicamentos podem vir do pH gástrico mais alto em mulheres e do maior tempo de trânsito gastrointestinal. Diferenças também foram observadas nas enzimas glutathione S-transferase gastrointestinal e citocromo P450. As mulheres têm uma porcentagem maior de gordura corporal, mas pesam menos do que os homens, o que pode ter uma distribuição diferente dos medicamentos no corpo. No entanto, no campo da farmacoterapia, ainda há uma falta de achados consistentes de gênero^{49,50}.

O risco aumenta significativamente na meia-idade, o que interfere na menopausa. Esta observação sugere que a transição da menopausa contribui para um risco aumentado de DCVs^{40,51}. Estudos anteriores sobre mulheres na menopausa forneceram uma melhor compreensão da relação entre a transição da menopausa e as DCVs. Pesquisas conduzidas por mais de 20 anos reconheceram diferentes padrões de mudança nos hormônios sexuais endógenos e alterações desfavoráveis na distribuição de gordura corporal, lipídios e lipoproteínas, da mesma forma em medidas estruturais e funcionais da saúde dos vasos sanguíneos durante o período de transição da menopausa⁵².

Os resultados consideram esse período como um momento de colisão com o risco de DCV, o que reforça a importância do monitoramento da saúde e da potencial intervenção na meia-idade⁴⁰. Evidências epidemiológicas mostram que os fatores de risco mais comuns para

DCV em mulheres na menopausa são obesidade central, dislipidemia aterogênica, intolerância à glicose e hipertensão⁵³.

6. MENOPAUSA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O aumento da sensibilidade ao sódio durante a menopausa, que leva à retenção de líquidos no corpo, causando inchaço nos braços e pernas, também pode contribuir para o risco cardiovascular⁵⁴.

6.1 Hipertensão

A hipertensão é um dos fatores de risco para DCVs, afetando uma parcela crescente da população mundial e sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A rigidez aórtica é considerada como causa de morte por eventos cardiovasculares. A degradação da fibra de elastina, o acúmulo de colágeno, a reestruturação dos elementos celulares e o acúmulo de cálcio na parede vascular, assim como a rigidez arterial, levam à adaptação mecânica da parede arterial desencadeada pela hipertensão^{55,56}.

Mudanças nos níveis hormonais do sistema vascular e alterações metabólicas decorrentes do processo de envelhecimento podem ser diretamente influenciadas pelo aumento da pressão arterial, que é mais comum em mulheres na pós-menopausa³². Porém, não está claro se isso é consequência do envelhecimento, que reduz a flexibilidade vascular, ou da menopausa²⁶. Por esse motivo, vários fatores adicionais devem ser levados em consideração, como tabagismo, sedentarismo ou obesidade⁵⁷.

Além de armazenar energia, o tecido adiposo também é um órgão endócrino que produz adipocinas como leptina, resistina, adiponectina e interleucina 6⁵⁸. A leptina é um dos biomarcadores considerados como fator de inflamação e responsável pela interação com a parede arterial. Seus receptores são encontrados na aorta e nos vasos sanguíneos, e seu nível está relacionado à quantidade de tecido adiposo. Estudos têm demonstrado que níveis mais elevados de leptina no plasma levam à obesidade, hipertensão e outras DCVs⁵⁶.

As diretrizes disponíveis para o tratamento da hipertensão devem ser seguidas. Porém, a taxa de mulheres com pressão alta é geralmente subdiagnosticada e subtratada. Em países desenvolvidos, estima-se que 30% das mulheres adultas sofrem de hipertensão. Mulheres mais jovens têm um risco cardiovascular absoluto menor em comparação com as mais velhas. Mesmo assim, o tratamento eficaz da hipertensão deve ocorrer em qualquer idade. A hipertensão ocorre com duas vezes mais frequência em mulheres na pós-menopausa do que em mulheres na pré-menopausa. A hipertensão moderada ou limítrofe (<140/90 mm Hg) em mulheres afeta a disfunção endotelial e gera dificuldades cardiovasculares em comparação aos homens⁴⁵.

Dados de uma meta-análise confirmaram que mulheres com menopausa precoce (menos de 45 anos) apresentaram maior risco de hipertensão arterial em comparação a mulheres com menopausa e mais de 45 anos⁵⁹. Isso provavelmente se deve à diminuição dos níveis de estrogênio, que por sua vez causa a produção de fatores vasoconstritores, ou seja, endotelina e angiotensinogênio, assim como uma menor proporção de estrogênio para androgênio durante a menopausa⁶⁰.

6.2 Distúrbios lipídicos

As mulheres têm um nível mais alto de concentração de colesterol total >6,5 mmol/l em comparação com homens de 50 anos ou mais, segundo dados de um estudo conduzido no Reino Unido. Níveis elevados de colesterol são um dos fatores de risco para DCVs⁴⁵. Os principais achados relacionados às diferenças no perfil lipídico em mulheres antes e depois da menopausa indicam que alterações lipídicas desfavoráveis em mulheres na pós-menopausa as expõem a um maior risco de DCVs⁶¹.

No período perimenopausal, geralmente ocorrem alterações no risco cardiovascular. A ocorrência de síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa é 2 a 3 vezes mais provável do que em mulheres na pré-menopausa⁶². Alterações no perfil lipídico apontam para uma diminuição nos níveis de HDL-C e um aumento no valor de triglicerídeos e colesterol LDL-C de cerca de 10 a 15% em mulheres na pós-menopausa⁶³. Um aumento no IMC e obesidade abdominal em mulheres na pós-menopausa indicam risco cerca de 5 vezes maior de obesidade central, em comparação com mulheres na pré-menopausa⁶⁴.

Mulheres na pós-menopausa apresentam níveis aumentados de LDL-C, colesterol total e triglicerídeos. No entanto, estudos indicam que não há diferença significativa nos níveis de HDL-C em mulheres na pré e pós-menopausa. Estudos prospectivos futuros, portanto, são

importantes para entender adequadamente os níveis e as funções do HDL-C em um grupo maior de mulheres em diferentes fases da menopausa⁶⁵.

Mais conhecida como Lp(a), a lipoproteína(a) é um fator de risco independente de DCVs, que conta com uma estrutura semelhante à da partícula LDL. As diferenças na estrutura dessas moléculas em relação ao tamanho e à mobilidade eletroforética estão relacionadas ao alto peso molecular da Apo(a). A Lp(a) está envolvida em processos pró-trombóticos e aterogênicos, sendo capaz de penetrar livremente na barreira endotelial e aderir à parede arterial, o que pode levar ao desenvolvimento de aterosclerose^{66,67}. Muitos estudos mostraram que os níveis de Lp(a) podem aumentar ligeiramente no período perimenopausa. Embora os estudos ainda sejam inconsistentes, não se pode excluir que uma concentração elevada de Lp(a) possa aumentar a incidência de DAC em mulheres na pós-menopausa⁶⁸.

Uma incidência elevada de dislipidemia e acúmulo de colesterol pode ser observada durante a menopausa, normalmente associada ao déficit de estrogênio⁶⁹. Devido à falta de evidências, as diretrizes atuais para a prevenção de DCVs não contêm recomendações específicas para homens e mulheres separadamente. Por isso, as últimas diretrizes de redução de lipídios recomendam estatinas como tratamento de primeira linha para reduzir o risco de DCV, independentemente do sexo e do estado da menopausa^{67,70-72}.

Porém, é importante considerar a existência de estudos que consideram que o uso de estatinas, especialmente em altas doses, em mulheres na pós-menopausa. Isso pode aumentar o risco de diabetes e, com isso, as recomendações recentes orientam a tratar os distúrbios lipídicos em mulheres com distúrbios metabólicos de forma otimizada, sem aumentar o risco de novos diabetes. Para reduzir o risco de síndrome metabólica, osteoporose, eventos vasculares e dislipidemia, a avaliação do estilo de vida e o aconselhamento para mulheres na menopausa devem ser parte integrante dos cuidados de saúde. Os hábitos alimentares e os cuidados adequados para um estilo de vida saudável no período da menopausa são muito importantes porque se aplicam a todas as mulheres e podem ser facilmente modificados⁷³⁻⁷⁵.

Mulheres na pós-menopausa apresentam aumento da pressão arterial, além de doença vascular subclínica. Isso ocorre devido ao aumento da espessura da íntima média da artéria carótida e femoral, escore de cálcio da artéria coronária e rigidez arterial, e dilatação mediada pelo fluxo prejudicada. Mulheres com menopausa precoce, antes dos 40 anos de idade, têm maior risco de desenvolver diabetes do que mulheres com menopausa com idade entre 50 a 54 anos. A menopausa antes dos 40 anos eleva esse risco devido à deficiência de E2 mais prolongada. O risco de obesidade em mulheres durante a menopausa aumenta devido à diminuição do metabolismo e à falta de exercícios. Esses fatores podem levar ao desenvolvimento de resistência à insulina, DM2 e muitos distúrbios cardiovasculares e lipídicos^{27,30,76}.

6.3 Obesidade e diabetes

Apesar dos avanços no diagnóstico precoce, o DM2 ainda continua sendo um fator independente que mostra um risco muito alto ou alto de eventos cardiovasculares. Este risco está intimamente correlacionado com a ocorrência de danos aos órgãos, como, por exemplo, a doença renal. O DM2 é mais frequentemente diagnosticado com outros fatores de risco para DCVs, incluindo dislipidemia, hipertensão arterial ou obesidade⁶⁷. Um número crescente de estudos relata que o uso de terapia hormonal na menopausa pode ter um efeito benéfico na homeostase da glicose em mulheres na perimenopausa com e sem DM2. Um resumo de mais de 100 estudos descobriu que a terapia hormonal reduziu a gordura abdominal em mulheres não diabéticas. Em mulheres com diabetes, o uso de terapia hormonal reduz o nível de glicemia de jejum em uma média de cerca de 30%, ao mesmo tempo em que melhora os valores de lipídios e pressão arterial. O efeito benéfico da terapia hormonal no metabolismo da glicose é devido ao aumento da oxidação de lipídios e do gasto energético. Como consequência, o armazenamento de gordura na área abdominal é reduzido, assim como o risco de obesidade central⁷⁷.

Em países desenvolvidos, o problema da obesidade e os encargos para a saúde que ela acarreta são inúmeros. Isso se aplica não apenas às DCVs, mas também às doenças metabólicas e cancerígenas. Até o momento, o aumento da gordura corporal e o ganho de peso foram atribuídos ao envelhecimento cronológico. Os resultados atuais sugerem, no entanto, que a menopausa pode ter um efeito no ganho de peso e gordura. Durante a menopausa, há uma diminuição do E2 e um aumento do FSH. Ambos os hormônios são responsáveis pelo balanço energético. Além disso, o E2 influencia a regulação do armazenamento de lipídios e do metabolismo no tecido adiposo. Por isso, uma diminuição do E2 durante a menopausa pode contribuir para uma taxa metabólica mais lenta, uma diminuição da atividade física e o consumo

de mais calorias. Ainda assim, os resultados dos efeitos da menopausa na obesidade não são consistentes⁷⁸.

7. MENOPAUSA E GENÉTICA

A idade em que ocorre a menopausa natural tem um grande impacto na fertilidade e na saúde das mulheres. Diz-se que o momento da menopausa é influenciado principalmente por fatores genéticos. A idade da menopausa varia geralmente entre 40 e 60 anos. Fatores genéticos desempenham um papel importante na determinação dessa discrepância na idade em que a menopausa ocorre, como foi demonstrado em alguns estudos entre mãe e filha, gêmeos e um par de irmãos. O tempo estimado de herdabilidade da menopausa varia de 31% a 87% e é uma característica genética complexa⁷⁹.

Em estudos de associação, genes que podem estar associados à doença – os chamados genes candidatos – foram analisados. Este método é baseado na comparação da frequência de alelos específicos e polimorfismos de genótipo de um determinado gene em um grupo de pacientes doentes e saudáveis não relacionados. Um determinado alelo pode estar associado a uma doença se for mais comum em pessoas doentes. Estudos de associação são particularmente úteis ao analisar doenças multigênicas⁴⁰.

Estudos de associação em todo o genoma, por sua vez, mostram loci genéticos comuns influenciando vários genes candidatos potenciais em muitas vias moleculares. A localização de um gene candidato está associada a uma doença específica. Considerando sua localização, o gene é suspeito de causar a doença. Essas vias moleculares incluem função imunológica, função ovariana, função neuroendócrina e reparo de DNA⁴⁰.

Pesquisas sugerem que a predisposição genética para a idade na menopausa natural aumenta o risco de DCVs em mulheres. Correlações genéticas negativas entre predisposição genética para a idade na menopausa natural, DAC e fatores de risco para DCVs em mulheres indicam pleiotropia genética. Algumas variantes genéticas relacionadas à predisposição genética anterior estão ligadas ao aumento da doença arterial coronária e fatores de risco cardiovascular como circunferência do quadril e IMC. Não houve resultados que apoiassem as alegações de que as variantes decrescentes da predisposição genética têm influência nos fatores de risco para DAC em homens. Isso demonstra a utilidade de análises genéticas e específicas de gênero para uma melhor compreensão da relação entre o risco cardiovascular e a predisposição genética para a idade na menopausa natural⁸⁰.

8. TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS

- **Terapia de reposição hormonal** – a terapia de reposição hormonal envolve estrogênio e, em alguns casos, progestogênios para controlar os sintomas da menopausa. Além do alívio dos sintomas, a progestogênios pode oferecer benefícios cardiovasculares. Ela tem sido associada a melhorias nos perfis lipídicos, função endotelial e tônus vasomotor. Mas, a decisão de usar terapia de reposição hormonal deve ser individualizada, considerando a saúde geral da paciente, o perfil de risco cardiovascular e os riscos potenciais associados, como um risco aumentado de câncer de mama e eventos tromboembólicos. O monitoramento rigoroso e a reavaliação regular dos benefícios e riscos são essenciais⁸¹.
- **Medicamentos hipolipemiantes** – a dislipidemia é um fator de risco cardiovascular comum em mulheres na menopausa. Estatinas e outros medicamentos hipolipemiantes podem ser prescritos para controlar a dislipidemia e reduzir o risco cardiovascular. Esses medicamentos ajudam a reduzir os níveis de colesterol LDL, melhorar os perfis lipídicos e potencialmente diminuir o risco de eventos cardiovasculares. A escolha de agentes hipolipemiantes deve considerar as características individuais do paciente, incluindo níveis lipídicos basais, comorbidades e avaliação de risco⁸².
- **Anti-hipertensivos** – a hipertensão é outro fator de risco cardiovascular significativo em mulheres na menopausa. Anti-hipertensivos podem ser prescritos para controlar a pressão arterial elevada e reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Os anti-hipertensivos comumente usados incluem inibidores da ECA, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos. A seleção de agentes específicos deve ser baseada nas características individuais da paciente, incluindo metas de pressão arterial, comorbidades e tolerabilidade⁸³.
- **Terapia antiplaquetária** – mulheres na menopausa com DCV estabelecida ou aquelas com alto risco de eventos cardiovasculares podem se beneficiar da terapia antiplaquetária. A aspirina em baixa dosagem é o medicamento antiplaquetário mais

comumente prescrito. A decisão de usar terapia antiplaquetária deve ser baseada nas características individuais da paciente, incluindo a presença de doença aterosclerótica, avaliação de risco e uma avaliação cuidadosa dos benefícios potenciais versus os riscos, como um risco aumentado de sangramento⁸⁴.

9. MEDICINA PERSONALIZADA E TERAPIAS DE PRECISÃO

- **Testes genéticos e de biomarcadores** – os testes genéticos e o perfil de biomarcadores surgiram como ferramentas importantes no gerenciamento do envelhecimento cardiovascular. Os testes genéticos podem identificar variações genéticas associadas ao aumento do risco cardiovascular, permitindo intervenções direcionadas e estratégias de tratamento personalizadas. O perfil de biomarcadores, por sua vez, envolve a medição de moléculas ou substâncias específicas no sangue ou tecidos, que podem indicar a presença ou progressão da doença⁸⁵.

Os profissionais de saúde podem obter insights sobre os fatores de risco cardiovascular e resposta potencial a terapias específicas, avaliando a predisposição genética e o perfil de biomarcadores de um indivíduo. Essas informações podem orientar as decisões de tratamento e ajudar a identificar indivíduos que podem se beneficiar de intervenções direcionadas adaptadas aos seus perfis genéticos e de biomarcadores exclusivos⁸⁵.

- **Novas terapias e intervenções direcionadas** – avanços em pesquisa e tecnologia abriram novas possibilidades para o gerenciamento do envelhecimento cardiovascular em mulheres na menopausa. Novas terapias estão sendo desenvolvidas, visando vias moleculares específicas na progressão da DCV. Elas podem incluir alvos de medicamentos específicos ou terapias genéticas para abordar os mecanismos subjacentes que contribuem para o envelhecimento cardiovascular. Além disso, tecnologias emergentes, como a nanomedicina, oferecem abordagens promissoras para fornecer terapias com maior precisão e eficácia. Essas inovações visam fornecer tratamentos mais eficazes e personalizados, levando em consideração as características e necessidades individuais das mulheres na menopausa⁸⁶.

- **Modelos de estratificação de risco** – modelos precisos são importantes para identificar mulheres na menopausa com maior risco cardiovascular e adaptar as intervenções apropriadas. Esses modelos consideram vários fatores, incluindo idade, sexo, biomarcadores, técnicas de imagem e parâmetros clínicos, para avaliar o perfil de risco de um indivíduo. Ao incorporar múltiplos fatores de risco, esses modelos fornecem uma avaliação abrangente da saúde cardiovascular e auxiliam os profissionais de saúde a priorizar intervenções para aqueles com maior probabilidade de se beneficiar. A estratificação de risco aprimorada pode otimizar as decisões de tratamento, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes em mulheres na menopausa, levando, em última análise, a melhores resultados cardiovasculares⁸⁷.

A adoção da medicina personalizada e das terapias de precisão na prática clínica tem o potencial de otimizar o gerenciamento do envelhecimento cardiovascular em mulheres na menopausa, permitindo abordagens mais personalizadas e eficazes para a saúde cardiovascular. Porém, mais pesquisas e validação dessas abordagens são necessárias para garantir sua eficácia e segurança em populações diversas⁸⁸.

REFERÊNCIAS

1. Peacock K, Ketvertis KM. Menopause. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Menopause. [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.
3. Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? Arch Med Sci. 2023;19:458-66.
4. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142:e506-32.

5. Brown AM, Gervais NJ. Role of ovarian hormones in the modulation of sleep in females across the adult lifespan. *Endocrinology*. 2020;161:10.
6. Ko SH, Kim HS. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients*. 2020;12:202.
7. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev*. 2008;60:210-41.
8. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials*. 2012;7:47-70.
9. Stachenfeld NS. Hormonal changes during menopause and the impact on fluid regulation. *Reprod Sci*. 2014;21:555-61.
10. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013;34:171-208.
11. Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211013917.
12. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular changes in menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17:e230421187681.
13. Phan BA, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Womens Health*. 2014;6:185-94.
14. Nie G, Yang X, Wang Y, et al. The effects of menopause hormone therapy on lipid profile in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:850815.
15. Tasić T, Tadić M, Lozić M. Hypertension in women. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:905504.
16. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24:740-9.
17. Yan H, Yang W, Zhou F, et al. Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor Foxo1. *Diabetes*. 2019;68:291-304.
18. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2017;38:173-88.
19. Fenton A. Weight, shape, and body composition changes at menopause. *J Midlife Health*. 2021;12:187-92.
20. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare (Basel)*. 2016;4:42.
21. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*. 2007;10:19-24.
22. Gavin KM, Jankowski C, Kohrt WM, Stauffer BL, Seals DR, Moreau KL. Hysterectomy is associated with large artery stiffening in estrogen-deficient postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19:1000-7.
23. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, Jaffe IZ. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. *Br J Pharmacol*. 2019;176:4208-25.

24. Ying W, Post WS, Michos ED, et al. Associations between menopause, cardiac remodeling, and diastolic function: the CARDIA study. *Menopause*. 2021;28:1166-75.
25. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8:33.
26. Hu J, Zhang Z, Shen WJ, Azhar S. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutr Metab*. 2010;7:47.
27. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med*. 2013;19:197-209.
28. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; 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;288:321-33.
29. Guo Y, Zhao M, Bo T, et al. Blocking FSH inhibits hepatic cholesterol biosynthesis and reduces serum cholesterol. *Cell Res*. 2019;29:151-66.
30. Serviente C, Tuomainen TP, Virtanen J, Witkowski S, Niskanen L, Bertone-Johnson E. Follicle-stimulating hormone is associated with lipids in postmenopausal women. *Menopause*. 2019;26:540-5.
31. Song Y, Wang ES, Xing LL, et al. Follicle-stimulating hormone induces postmenopausal dyslipidemia through inhibiting hepatic cholesterol metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:254-63.
32. Stevenson JC, Tsiligiannis S, Panay N. Cardiovascular risk in perimenopausal women. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;17:591-4.
33. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25:257-71.
34. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al.; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007;356:2591-602.
35. Oppermann K, Colpani V, Spritzer PM. Risk factors associated with coronary artery calcification in midlife women: a population-based study. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35:904-8.
36. Anagnostis P, Paschou SA, Katsiki N, Krikidis D, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk: where are we now? *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17:564-72.
37. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2017;38:173-88.
38. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;99:27-36.
39. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3975-4011.
40. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:506-32.

41. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;23:15004.
42. Maas A, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42:967-84.
43. Miller VM, Lahr BD, Bailey KR, Heit JA, Harman SM, Jayachandran M. Longitudinal effects of menopausal hormone treatments on platelet characteristics and cell-derived microvesicles. *Platelets*. 2016;27:32-42.
44. Thomas MP, Potter BVL. The structural biology of oestrogen metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:27-49.
45. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Heal*. 2018;24:44-9.
46. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Heal*. 2019;4:553-64.
47. El Khoudary SR, Thurston RC. Cardiovascular implications of the menopause transition: endogenous sex hormones and vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45:641-61.
48. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Women's Heal*. 2015;11:239-57.
49. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender differences in cardiovascular pharmacotherapy—the example of hypertension: a mini review. *Front Pharmacol*. 2020;11:564.
50. Jóźwiak JJ, Studziński K, Tomasik T, et al.; LIPIDOGRAM2015 Investigators. The prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease among primary care patients in Poland: results from the LIPIDOGRAM2015 study. *Atheroscler Suppl*. 2020;42:15-24.
51. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara P, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85:447-52.
52. El Khoudary SR. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: a narrative review. *Maturitas*. 2017;104:44-53.
53. Anagnostis P, Goulis DG. Menopause and its cardiometabolic consequences: current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17:543-5.
54. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol*. 2020;5:19-26.
55. Lewek J, Bielecka-Dąbrowa A, Maciejewski M, Banach M. Pharmacological management of malignant hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21:1189-92.
56. Bielecka-Dąbrowa A, Bartłomiejczyk MA, Sakowicz A, Maciejewski M, Banach M. The role of adipokines in the development of arterial stiffness and hypertension. *Angiology*. 2020;71:754-61.
57. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension*. 2004;43:918-23.
58. Paduszyńska A, Sakowicz A, Banach M, Maciejewski M, Dąbrowa M, Bielecka-Dąbrowa A. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. *Ir J Med Sci*. 2020;189:1259-65.

59. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;135:74-9.
60. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diab Obes Metabol*. 2006;8:538-54.
61. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. *Menopause*. 2019;26:1327-33.
62. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause*. 2018;25:1155-64.
63. Choi Y, Chang Y, Kim BK, et al. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. *Maturitas*. 2015;80:399-405.
64. Franz R, Maturana MA, Magalhaes JA, Moraes RS, Spritzer PM. Central adiposity and decreased heart rate variability in postmenopause: a cross-sectional study. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2013;16:576-83.
65. Li H, Sun R, Chen Q, et al. Association between HDL-C levels and menopause: a meta-analysis. *Hormones*. 2021;20:49-59.
66. Kotani K, Sahebkar A, Serban C, et al. Tibolone decreases lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. *Atherosclerosis*. 2015;242:87-96.
67. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci*. 2021;17:1447-547.
68. Yan XN, Jin JL, Hong LF, et al. Lipoprotein(a) is associated with the presence and severity of new-onset coronary artery disease in postmenopausal women. *J Womens Health*. 2020;4:503-10.
69. Taneja C, Gera S, Kim SM, Iqbal J, Yuen T, Zaidi M. FSH-metabolic circuitry and menopause. *J Mol Endocrinol*. 2019;63:R73-80.
70. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e506-32.
71. Nikolic D, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. Can the effects of gender, menopause and ageing on lipid levels be differentiated? *Clin Endocrinol*. 2016;85:694-5.
72. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: a joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, “Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci*. 2022;18:1133-56.
73. Banach M, Surma S, Reiner Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:263.
74. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012;172:144-52.
75. Katsiki N, Banach M. Statins and the risk of diabetes: the debate. *Arch Intern Med*. 2012;172:895-6; author reply 896-7.

76. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322:2411-21.
77. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, et al. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas*. 2019;126:69-72.
78. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019;4:e124865.
79. Voorhuis M, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Fauser BCJM, Broekmans FJ. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16:364-77.
80. Sarnowski C, Kavousi M, Isaacs S, et al. Genetic variants associated with earlier age at menopause increase the risk of cardiovascular events in women. *Menopause*. 2018;25:451-7.
81. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiewicz M, Graziottin A: Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: practical recommendations. *Womens Health (Lond)*. 2019;15(8): e43569.
82. Pahan K. Lipid-lowering drugs. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:1165-78.
83. Khalil H, Zeltser R. Antihypertensive Medications. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
84. Thachil J. Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians. *Clin Med (Lond)*. 2016;16:152-60.
85. Novelli G, Ciccacci C, Borgiani P, Papaluca Amati M, Abadie E. Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5:149-54.
86. Pala R, Anju VT, Dyavaiah M, Busi S, Nauli SM. Nanoparticle-mediated drug delivery for the treatment of cardiovascular diseases. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:3741-69.
87. Sallam T, Watson KE. Predictors of cardiovascular risk in women. *Womens Health (Lond)*. 2013;9:491-8.
88. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018;122:1302-15.