

CAPÍTULO 5

ARTIGO DE REVISÃO

INFLUÊNCIA DO DECLÍNIO HORMONAL NO RISCO CARDIOVASCULAR E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA MENOPAUSA

Autor Principal**Yanquel Bazan Antezana****Coautores**

Leandro Araujo Prudente Freire

Tibério José Lopes de Alencar

André da Cunha Silva

Ivy Sales de Toledo

Ricardo Tirapelli Tanios

Resumo A transição para a menopausa representa um marco biológico decisivo na fisiologia feminina, transcendendo o encerramento da capacidade reprodutiva para configurar um estado de vulnerabilidade metabólica e hemodinâmica sem precedentes. Historicamente compreendida sob uma ótica puramente reprodutiva, a ciência contemporânea agora reconhece este período como um ponto de inflexão crítico na trajetória de saúde cardiovascular da mulher, onde a cessação da produção de estrogênios ovarianos desencadeia uma cascata de alterações estruturais e funcionais nos vasos e no miocárdio. O estrogênio, especificamente o 17-beta-estradiol, atua como um modulador fundamental da homeostase vascular, exercendo proteção por meio da ativação da sinalização do óxido nítrico, regulação do perfil lipídico e supressão de vias inflamatórias crônicas. Com a depleção hormonal, observa-se a desintegração desses mecanismos protetores, resultando em disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial e uma reconfiguração metabólica que favorece a dislipidemia, a resistência à insulina e a adiposidade visceral. Evidências clínicas demonstram que o aumento da incidência de hipertensão e doença arterial coronariana após os 50 anos não é apenas um subproduto do envelhecimento cronológico, mas uma consequência direta do novo ambiente endócrino. A complexidade deste cenário exige uma abordagem de precisão, onde a terapia hormonal e o controle de fatores de risco modificáveis devem ser cuidadosamente individualizados, respeitando a oportunidade terapêutica para maximizar a longevidade com qualidade de vida. Diante da necessidade de estratégias preventivas mais eficazes, a compreensão profunda das interações entre receptores hormonais e o sistema cardiovascular torna-se essencial para orientar o diagnóstico precoce e o manejo multidisciplinar.

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

1. FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DA TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA

A menopausa, compreendida como o encerramento fisiológico definitivo dos ciclos menstruais, ocorre tipicamente entre os 45 e 55 anos de idade. Este processo não se limita a uma mudança na fertilidade, mas sinaliza uma alteração profunda no ambiente endócrino sistêmico, marcada pelo declínio abrupto dos níveis de estrogênio e progesterona. Paralelamente, o sistema cardiovascular atravessa o seu próprio processo de envelhecimento, caracterizado por mudanças estruturais progressivas nas paredes dos vasos sanguíneos e na elasticidade miocárdica. A intersecção entre o envelhecimento biológico e a falência ovariana cria uma condição clínica única, na qual a perda de sinais hormonais acelera o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV).

A literatura científica estabelece a menopausa como uma fase de vulnerabilidade crítica. O risco de manifestações clínicas graves, como o acidente vascular cerebral, a insuficiência cardíaca congestiva e a doença arterial coronariana obstrutiva, eleva-se de maneira estatisticamente significativa após a cessação das funções ovarianas. Esta correlação reforça a necessidade de uma análise detalhada sobre como a retirada desses hormônios impacta a saúde vascular a longo prazo, buscando otimizar os desfechos clínicos e a sobrevivência global das pacientes que atravessam este período.

2. FISIOPATOLOGIA DA DEPLECÇÃO HORMONAL VASCULAR

2.1 A dinâmica do estrogênio e a proteção endotelial

O papel do estrogênio na manutenção da saúde vascular é exercido predominantemente por meio do 17-beta-estradiol, que atua em receptores específicos distribuídos no endotélio e nas células musculares lisas da aorta. Durante os anos reprodutivos, este hormônio mantém o tônus vascular saudável através de múltiplos mecanismos cardioprotetores. Um dos processos centrais é o estímulo à produção de óxido nítrico e prostaciclina. O óxido nítrico é um potente vasodilatador que, ao ser liberado pelo endotélio, promove o relaxamento da musculatura lisa vascular, garantindo a flexibilidade das artérias e a manutenção de níveis pressóricos adequados.

A redução drástica dos níveis de estrogênio circulante durante a menopausa rompe esse equilíbrio hemodinâmico. Sem o estímulo estrogênico, há uma queda na biodisponibilidade do óxido nítrico, o que resulta em um estado de vasoconstrição crônica e disfunção endotelial. Além disso, o estrogênio atua diretamente na modulação do metabolismo lipídico no fígado. Ele favorece a elevação das lipoproteínas de alta densidade (HDL), que promovem o transporte reverso do colesterol, e simultaneamente reduz as concentrações de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), diminuindo o substrato para a formação de placas ateroscleróticas.

No âmbito celular, o estrogênio exerce uma função anti-inflamatória robusta. Ele inibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão leucocitária, que são fundamentais para o início e a progressão da inflamação na parede arterial. Quando esses níveis hormonais caem, a parede arterial torna-se mais suscetível à migração e proliferação de células musculares lisas, processo que contribui para o estreitamento do lúmen vascular e a instabilidade de placas pré-existentes.

2.2 O papel da progesterona e a regulação pressórica

Embora frequentemente relegada a um papel secundário em discussões sobre risco cardiovascular, a progesterona desempenha funções regulatórias vitais que também sofrem declínio significativo na menopausa. Assim como o estrogênio, a progesterona possui propriedades vasodilatadoras, agindo de forma complementar no relaxamento dos vasos sanguíneos através do estímulo à produção de óxido nítrico. Esta ação é fundamental para a preservação da estabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica.

Outro mecanismo essencial da progesterona envolve a sua capacidade de interagir com o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema é o principal regulador do volume de fluidos e da resistência vascular periférica. A deficiência de progesterona pode levar a uma desregulação neste sistema, exacerbando a retenção hídrica e a vasoconstrição já estimuladas pela queda do estrogênio. Portanto, a menopausa deve ser vista como um estado de deficiência hormonal combinada, onde a perda da sinergia entre estradiol e progesterona acelera as mudanças estruturais e o enrijecimento das artérias.

2.3 Impacto comparativo da atividade hormonal vs. depleção na parede vascular

A Tabela 1 detalha as alterações moleculares e as respectivas repercussões clínicas observadas na transição para o estado hipoestrogênico.

Mecanismo de Ação	Efeito com Hormônios Preservados (Pré-menopausa)	Consequência da Depleção Hormonal (Pós-menopausa)	Repercussão Clínica Sistêmica
Sinalização do Óxido Nítrico	Alta produção; promoção de vasodilatação endotelial.	Redução da biodisponibilidade e eficácia vasodilatadora.	Hipertensão arterial e redução da reserva coronariana.

Mecanismo de Ação	Efeito com Hormônios Preservados (Pré-menopausa)	Consequência da Depleção Hormonal (Pós-menopausa)	Repercussão Clínica Sistêmica
Metabolismo de Lipídios	Estímulo ao HDL e supressão de LDL/triglicérides.	Aumento do LDL-C e redução do transporte reverso de colesterol.	Aceleração da aterosclerose e formação de placas.
Resposta Inflamatória	Inibição de citocinas pró-inflamatórias e adesão celular.	Ativação de vias inflamatórias na parede arterial.	Estreitamento vascular e risco de eventos trombóticos.
Proliferação Celular	Inibição da migração de células musculares lisas.	Perda do controle da integridade da parede arterial.	Aumento da espessura íntima-média e rigidez arterial.
Sistema Renina-Angiotensina	Modulação da pressão arterial e equilíbrio hidroeletrólítico.	Desregulação do controle de fluidos e tônus vascular.	Aumento da sensibilidade ao sal e retenção hídrica.

3. A TRANSIÇÃO METABÓLICA: DISLIPIDEMIA E REMODELAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

O encerramento da função ovariana desencadeia uma reconfiguração profunda e deletéria no metabolismo das lipoproteínas, estabelecendo um ambiente pró-aterogênico que contribui diretamente para a escalada do risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. Esta alteração não é uma mera flutuação estatística, mas uma mudança estrutural na forma como o organismo processa e transporta gorduras. Observa-se um aumento sistemático nos níveis de colesterol total, acompanhado por uma elevação acentuada no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e nos triglicérides.

A fisiopatologia desta dislipidemia reside, em grande parte, na perda do efeito modulador do estradiol sobre os receptores hepáticos de LDL. Com a redução da sinalização estrogênica, há uma diminuição na expressão desses receptores, resultando em um clearance menos eficiente das partículas de LDL da circulação sistêmica. Simultaneamente, a transição para a menopausa está associada a uma

redução ou estagnação dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), comprometendo o transporte reverso do colesterol e favorecendo o acúmulo de depósitos lipídicos nas paredes arteriais.

Adicionalmente, a lipoproteína(a) [Lp(a)] emerge como um fator de risco independente e crítico nesta fase. Com uma estrutura molecular semelhante à do LDL, mas com o acréscimo da apolipoproteína(a), a Lp(a) possui propriedades pró-trombóticas e aterogênicas significativas. Estudos indicam que seus níveis podem elevar-se durante o período perimenopausal, permitindo que a molécula penetre na barreira endotelial e adira à matriz subendotelial, o que acelera a formação da placa aterosclerótica.

4. DINÂMICA PRESSÓRICA E COMPROMETIMENTO VASCULAR

A incidência de hipertensão arterial apresenta uma curva ascendente acentuada após a menopausa, ocorrendo com uma frequência duas vezes maior em comparação ao período pré-menopausado. A etiologia desta elevação pressórica é multifatorial, envolvendo a perda da proteção vascular direta do estrogênio e mudanças estruturais nos vasos. A degradação das fibras de elastina e o acúmulo compensatório de colágeno e cálcio na parede vascular resultam em um aumento da rigidez arterial.

A deficiência de estradiol promove um desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores. Observa-se uma menor produção de óxido nítrico e um aumento na síntese de fatores como a endotelina e o angiotensinogênio. Esta disfunção endotelial, caracterizada pela redução da capacidade de dilatação mediada pelo fluxo, impõe uma carga mecânica superior ao coração, elevando a pressão arterial sistólica e prejudicando a perfusão coronariana.

O envelhecimento vascular é exacerbado pela sensibilidade aumentada ao sódio, que leva à retenção hídrica e ao edema periférico, fatores que retroalimentam a hipertensão. Em mulheres com menopausa precoce (antes dos 45 anos), o risco de desenvolver hipertensão arterial é significativamente maior do que naquelas que atingem a menopausa na idade média esperada, reforçando o impacto protetor da exposição prolongada aos hormônios ovarianos.

5. HOMEOSTASE DA GLICOSE E REDISTRIBUIÇÃO DA ADIPOSIDADE VISCERAL

A transição para a menopausa altera a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose, elevando o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. O estradiol desempenha um papel fundamental na sinalização da insulina. Sua ausência prejudica a capacidade do corpo de utilizar a glicose de forma eficiente e altera a secreção de adipocinas. Verifica-se um aumento na produção de adipocinas pró-inflamatórias e uma redução simultânea das anti-inflamatórias, criando um estado de inflamação sistêmica de baixo grau.

Este cenário é agravado pela mudança drástica na composição corporal. Há uma transição clara para o acúmulo de gordura abdominal, especificamente a adiposidade visceral, mesmo em mulheres que mantêm um índice de massa corporal (IMC) estável. O tecido adiposo visceral atua como um órgão endócrino ativo, liberando ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios como a interleucina-6 e a leptina diretamente na circulação portal. Níveis elevados de leptina estão correlacionados à obesidade central e ao aumento da rigidez arterial, funcionando como biomarcadores de risco cardiovascular elevado.

6. O EIXO GONADOTRÓFICO E O PAPEL METABÓLICO DO FSH

Evidências científicas recentes sugerem que o hormônio folículo-estimulante (FSH) exerce efeitos metabólicos que transcendem sua função reprodutiva. Durante a menopausa, enquanto os níveis de estradiol declinam, observa-se uma elevação compensatória e acentuada do FSH. Estudos indicam que o bloqueio da sinalização do FSH pode reduzir os níveis de colesterol sérico ao inibir a biossíntese hepática de colesterol, sugerindo que o FSH alto contribui diretamente para a dislipidemia pós-menopausa.

Pesquisas realizadas com coortes expressivas confirmaram que níveis elevados de FSH estão associados a concentrações superiores de colesterol total e LDL-C, independentemente dos níveis circulantes de estradiol. Este achado sugere que a monitorização do FSH pode ser um componente valioso na avaliação do risco cardiovascular, uma vez que a sinalização aumentada deste hormônio afeta o equilíbrio energético e a regulação do armazenamento de lipídios.

7. ESTRATIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS NA MENOPAUSA

Os principais desvios metabólicos, seus gatilhos biológicos e o impacto direto na integridade do sistema cardiovascular estão resumidos na Tabela 2.

Domínio de Risco	Alteração Primária	Gatilho Etiopatogênico	Impacto Cardiovascular Direto
Perfil Lipídico	Elevação de LDL-C, triglicerídeos e Lp(a).	Queda na expressão de receptores hepáticos de LDL.	Aceleração da aterogênese e instabilidade de placas.

Domínio de Risco	Alteração Primária	Gatilho Etiopatogênico	Impacto Cardiovascular Direto
Hemodinâmica	Hipertensão sistólica e diastólica.	Perda da vasodilatação por NO e aumento da rigidez.	Aumento da pós-carga e hipertrofia ventricular.
Glicometabolismo	Resistência à insulina e hiperglicemia.	Disfunção da sinalização de receptores de estrogênio.	Danos microvasculares e risco de diabetes tipo 2.
Composição Corporal	Adiposidade visceral (gordura central).	Redução da taxa metabólica basal e hipoestrogenismo.	Estado pró-inflamatório e disfunção metabólica.
Eixo Endócrino	Elevação acentuada de FSH.	Feedback negativo pela falência folicular.	Estímulo à síntese hepática de colesterol

8. O DILEMA DA TERAPIA HORMONAL E A PROTEÇÃO VASCULAR

A utilização da terapia hormonal (TH) no período pós-menopausa permanece como um dos temas mais debatidos e analisados na cardiologia e ginecologia contemporâneas. Historicamente, grandes estudos observacionais sugeriram um efeito cardioprotetor reforçado, indicando que a reposição estrogênica poderia reduzir os danos vasculares decorrentes da falência ovariana. No entanto, a transposição desses achados para a prática clínica baseada em ensaios controlados e randomizados revelou resultados controversos, especialmente em relação à prevenção primária de doenças cardiovasculares, que ainda carece de reconhecimento definitivo em grandes ensaios clínicos.

Apesar dessas divergências, evidências demonstram que a TH atua de forma benéfica na progressão de marcadores subclínicos de aterosclerose. O uso adequado da terapia pode retardar o aumento da espessura da camada íntima-média das artérias carótidas, um indicador preditor de eventos isquêmicos, além de reduzir a velocidade de calcificação das artérias coronárias.

9. FARMACOCINÉTICA E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL VS. TRANSDÉRMICA

A escolha da via de administração do estrogênio é um determinante crítico dos desfechos metabólicos e do perfil de segurança da paciente. A administração por via oral implica na passagem obrigatória pelo metabolismo hepático de primeira passagem, o que desencadeia alterações significativas na síntese de proteínas e lipídios. Um dos efeitos colaterais mais notáveis da via oral é a elevação dos níveis de triglicerídeos séricos, o que pode representar um risco adicional para pacientes com predisposição a dislipidemias. Além disso, o estrogênio oral está associado ao aumento da síntese hepática de fatores de coagulação e marcadores inflamatórios, o que explica a elevação dose-dependente do risco de tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral.

Por outro lado, a via transdérmica oferece uma alternativa mais inócua e fisiológica. Ao entregar o estradiol diretamente na corrente sanguínea, evita-se o metabolismo hepático inicial, mantendo os níveis de triglicerídeos estáveis ou até promovendo sua redução. Mais importante ainda, o estradiol transdérmico, especialmente em doses inferiores a 50 µg/dia e quando combinado com a progesterona micronizada, não apresenta impacto significativo no sistema de coagulação. Por isso, a via transdérmica é a recomendação preferencial para mulheres com risco basal aumentado de eventos tromboembólicos.

10. OPORTUNIDADES E O MANEJO DO RISCO

O sucesso da terapia hormonal na redução do risco cardiovascular parece estar intrinsecamente ligado ao momento do seu início. Dados sugerem que a TH é considerada segura e potencialmente benéfica quando iniciada nos primeiros anos após a menopausa — geralmente dentro de um intervalo de 10 anos — ou antes dos 60 anos de idade. Pacientes que apresentam menopausa prematura (antes dos 40 anos) ou cirúrgica beneficiam-se do início precoce da reposição, uma vez que a deficiência prolongada de estradiol acelera o envelhecimento vascular e aumenta a incidência de eventos cardiovasculares não fatais antes dos 60 anos.

Por outro lado, o início tardio da TH, mais de uma década após a cessação das menstruações ou após os 60 anos, exige cautela. Nestes casos, o risco de doença arterial coronariana, tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral é maior, recomendando-se que a terapia seja utilizada pela menor duração e na menor dose eficaz possível, priorizando sempre a via transdérmica. A individualização do tratamento, fundamentada em uma avaliação rigorosa do risco cardiovascular basal, é necessária para equilibrar o alívio dos sintomas vasomotores com a preservação da integridade circulatória.

11. EVIDÊNCIAS COMPARATIVAS DAS MODALIDADES DE TERAPIA HORMONAL

A Tabela 2 apresenta as principais diferenças nos efeitos sistêmicos entre as vias de administração, com base na resposta hepática e metabólica.

Parâmetro de Avaliação	Administração por Via Oral	Administração por Via Transdérmica	Consequência Clínica Provável
Passagem Hepática	Metabolismo de primeira passagem presente.	Entrega direta na corrente sanguínea.	Maior segurança vascular na via transdérmica.
Níveis de Triglicerídeos	Aumento frequente (↑ TG).	Redução ou estabilidade (↓ ou ↔ TG).	Menor risco de pancreatite e dislipidemia na via transdérmica.
Cascata de Coagulação	Elevação de fatores pró-trombóticos.	Ausência de impacto significativo.	Redução expressiva no risco de tromboembolia venosa (TEV).
Marcadores Inflamatórios	Estímulo à produção hepática (↑ Proteína C Reativa).	Manutenção dos níveis basais (↔ inflamação).	Melhor preservação da função endotelial a longo prazo.
Eficácia em Doses Baixas	Benéfica na progressão da espessura íntima-média.	Altamente recomendada para perfis de risco.	Proteção subclínica contra a aterosclerose carotídea.

12. DETERMINANTES GENÉTICOS DA IDADE AO FINAL DA REPRODUÇÃO

A cronologia do encerramento da vida reprodutiva natural é um fenômeno biológico de alta complexidade, cujo impacto transcende a fertilidade para influenciar diretamente a longevidade e a saúde sistêmica da mulher. A variabilidade na idade em que a menopausa ocorre, geralmente situada no intervalo entre os 40 e 60 anos, é regida, principalmente, por fatores hereditários. Estudos conduzidos em linhagens familiares, incluindo análises de mães, filhas e gêmeas, estimam que a herdabilidade dessa característica oscila entre 31% e 87%. Esta amplitude reflete

a natureza poligênica do processo, envolvendo múltiplos loci que interagem com o ambiente.

A identificação de genes candidatos através de estudos de associação em todo o genoma revelou que as vias moleculares responsáveis pela manutenção da reserva ovariana estão frequentemente ligadas a processos fundamentais como o reparo do DNA, a função imunológica e a regulação neuroendócrina. Existe uma correlação genética negativa entre a predisposição para uma menopausa precoce e o risco de doença arterial coronariana (DAC). Isso sugere a existência de pleiotropia genética, na qual as mesmas variantes que antecipam a falência ovariana também conferem uma vulnerabilidade ao sistema cardiovascular, manifestando-se através do aumento da circunferência abdominal e do índice de massa corporal (IMC). Essas correlações, no entanto, não são observadas em populações masculinas, o que reforça a especificidade de gênero nos mecanismos genéticos que ligam a saúde reprodutiva à integridade vascular.

13. BIOLOGIA MOLECULAR DOS RECEPTORES ESTROGÊNICOS

A eficácia do estrogênio na proteção cardiovascular depende da sinalização precisa através de receptores específicos, cuja distribuição é altamente especializada em termos de tecidos e células. Os receptores nucleares clássicos, denominados ER α e ER β , atuam como fatores de transcrição que regulam a expressão gênica a longo prazo, sendo essenciais para a homeostase do sistema reprodutivo e para a modulação do metabolismo lipídico. No endotélio vascular, a ativação desses receptores promove a saúde funcional através do estímulo direto à síntese de proteínas estruturais e reguladoras.

Além das vias genômicas clássicas, foram identificados receptores de membrana de superfície celular, como o GPR30 e o ER-X, que medeiam respostas rápidas e não genômicas do estradiol. Estes receptores são fundamentais para a regulação do tônus vascular imediato, pois sua ativação desencadeia cascatas de sinalização que resultam na vasodilatação dependente de óxido nítrico e na redução do estresse oxidativo. No miocárdio, a sinalização via receptores estrogênicos limita a remodelação cardíaca patológica e reduz a hipertrofia ventricular, aumentando a angiogênese e diminuindo a formação de fibrose tecidual. A compreensão dessa especificidade tecidual é o que possibilita o desenvolvimento de novas opções terapêuticas que busquem replicar os benefícios do estradiol de forma segura e direcionada.

14. FARMACOTERAPIA ADJUNTA E ESTRATÉGIAS DE PRECISÃO

O manejo do risco cardiovascular na menopausa frequentemente exige intervenções que vão além da reposição hormonal, integrando o controle rigoroso das comorbidades metabólicas. A dislipidemia, marcada pela elevação do LDL-C, deve ser tratada com estatinas e outros agentes hipolipemiantes, que reduzem a

progressão da aterosclerose e minimizam a incidência de eventos isquêmicos. Da mesma forma, o controle da hipertensão requer a utilização criteriosa de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, adaptando a escolha do medicamento às necessidades hemodinâmicas específicas de cada paciente.

Para mulheres com doença cardiovascular estabelecida ou perfis de risco muito elevados, a terapia antiplaquetária, predominantemente com aspirina em baixa dosagem, desempenha um papel preventivo importante. Porém, a decisão terapêutica deve ser ponderada individualmente para equilibrar os benefícios vasculares com o risco potencial de sangramentos gastrointestinais. A medicina de precisão, nesse caso, utiliza testes genéticos e perfis de biomarcadores para identificar variações individuais na resposta a tratamentos e na predisposição a doenças. Tecnologias emergentes, como a nanomedicina, prometem revolucionar a entrega de medicamentos, permitindo intervenções direcionadas que abordem os mecanismos moleculares subjacentes ao envelhecimento cardiovascular com eficácia e segurança superiores.

15. MAPEAMENTO DE RECEPTORES ESTROGÊNICOS E ATUAÇÃO SISTÊMICA

A distribuição dos receptores e os desfechos biológicos associados à sua ativação no organismo feminino estão reunidos na Tabela 3.

Tipo de Receptor	Localização Predominante	Mecanismo de Ação Celular	Desfecho na Saúde Cardiovascular
Receptores Nucleares (ERα e ERβ)	Gônadas, fígado, ossos e endotélio vascular.	Regulação da transcrição gênica e síntese de proteínas.	Modulação do perfil lipídico e integridade estrutural do vaso.
GPR30 (Receptor de Membrana)	Superfície celular de tecidos cardiovasculares e cerebrais.	Sinalização rápida via segundos mensageiros.	Vasodilatação imediata e proteção contra o estresse oxidativo.
ER-X (Receptor de Membrana)	Sistema nervoso central e tecidos vasculares específicos.	Resposta celular aguda a estímulos hormonais.	Neuroproteção e auxílio na regulação autonômica do tônus.

Tipo de Receptor	Localização Predominante	Mecanismo de Ação Celular	Desfecho na Saúde Cardiovascular
Receptores Extragonadais	Cérebro, tecido adiposo e músculo liso da aorta.	Síntese local de estradiol e ação tecidual direta.	Manutenção da taxa metabólica e prevenção da fibrose cardíaca.

16. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA E CONTROLE DE FATORES MODIFICÁVEIS

A promoção da saúde cardiovascular no período pós-menopausa exige uma abordagem que supere a intervenção farmacológica, fundamentando-se na mudança de fatores de risco modificáveis. A menopausa é reconhecida pela literatura como um momento de colisão entre o declínio hormonal e o aumento intrínseco do risco cardiovascular, o que reforça a urgência de intervenções precoces e sustentadas na meia-idade. A cessação do tabagismo, o combate ao sedentarismo e a implementação de padrões alimentares saudáveis constituem a base terapêutica para diminuir as alterações metabólicas adversas observadas nesta fase.

A dieta desempenha um papel central na regulação do perfil lipídico e na manutenção da homeostase glicêmica. Hábitos alimentares adequados são fundamentais, pois são aplicáveis a todas as mulheres e apresentam alta capacidade de modificação, influenciando diretamente a redução da adiposidade visceral e do risco de síndrome metabólica. Além disso, a prática regular de exercícios físicos combate a diminuição natural do metabolismo basal e a resistência à insulina, prevenindo o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e distúrbios lipídicos graves. O aconselhamento contínuo sobre o estilo de vida deve ser parte integrante das consultas de rotina, visando não apenas a prevenção de eventos isquêmicos, mas também a preservação da densidade mineral óssea e a melhoria da qualidade de vida global.

17. ALTERNATIVAS NÃO HORMONAIS E MANEJO DE ALTO RISCO

Para mulheres que apresentam contraindicações à terapia hormonal ou que possuem um risco tromboembólico basal elevado, a medicina oferece alternativas não hormonais como primeira linha de tratamento. Medicamentos não hormonais são recomendados para o manejo dos sintomas vasomotores nestes perfis específicos, garantindo o alívio sintomático sem exacerbar o risco de eventos vasculares agudos. Caso essas terapias não atinjam os resultados esperados, a aplicação transdérmica de estradiol, isolada ou combinada com progesterona micronizada, pode ser considerada sob monitoramento rigoroso, devido ao seu perfil de segurança superior em relação à via oral.

A hipertensão arterial em mulheres na pós-menopausa é frequentemente subdiagnosticada e subtratada, apesar de sua prevalência ser o dobro da observada em mulheres mais jovens. O tratamento eficaz da pressão arterial deve ser priorizado em qualquer idade, seguindo as diretrizes internacionais para minimizar os danos aos órgãos-alvo, como a doença renal crônica. Em casos de dislipidemia persistente, as estatinas permanecem como referência em tratamento, independentemente do estado da menopausa, embora o ajuste de dose deva ser cauteloso em mulheres com distúrbios metabólicos para evitar o surgimento de novos casos de diabetes.

18. SÍNTESE DO MANEJO MULTIPROFISSIONAL E PERSPECTIVAS

A complexidade das alterações fisiológicas na menopausa exige uma atuação multiprofissional coordenada, integrando cardiologistas, ginecologistas, endocrinologistas e nutricionistas. Esta colaboração é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de diagnóstico precoce e manejo adequado das doenças cardiovasculares. A educação em saúde atua como um catalisador para a adesão ao tratamento, capacitando a paciente a compreender a relação entre o declínio hormonal e os riscos sistêmicos, o que favorece a longevidade com saúde.

A adoção da medicina personalizada e das terapias de precisão, baseadas em modelos de estratificação de risco que incorporam biomarcadores e técnicas avançadas de imagem, representa o futuro do cuidado clínico. Embora mais pesquisas e validações sejam necessárias para garantir a eficácia dessas abordagens em populações diversas, o caminho aponta para intervenções cada vez mais direcionadas e adaptadas aos perfis genéticos e metabólicos exclusivos de cada mulher. A menopausa, portanto, não deve ser vista apenas como o fim de um ciclo, mas como um período de oportunidade para a implementação de intervenções preventivas que garantam uma trajetória de envelhecimento cardiovascular saudável e resiliente.

19. MATRIZ DE INTERVENÇÃO CLÍNICA E VIGILÂNCIA CARDIOVASCULAR

A Tabela 5 estrutura as prioridades de monitoramento e intervenção com base na complexidade do perfil clínico da paciente.

Nível de Intervenção	Foco Terapêutico Prioritário	Critério de Elegibilidade ou Risco	Resultado Clínico Esperado
Primária (Universal)	Mudança dietética e atividade física aeróbica.	Todas as mulheres em transição para a menopausa.	Redução da adiposidade central

Nível de Intervenção	Foco Terapêutico Prioritário	Critério de Elegibilidade ou Risco	Resultado Clínico Esperado
			e melhora do tônus vascular.
Secundária (Sintomática)	Terapia hormonal transdérmica de baixa dose.	Menopausa precoce (<45 anos) ou sintomas graves.	Redução do enrijecimento arterial e controle vasomotor.
Alternativa (Alto Risco)	Medicamentos não hormonais e hipolipemiantes.	Contraindicações à TH ou risco de tromboembolismo.	Controle sintomático e estabilização de placas ateroscleróticas.
Estratégica (Evolutiva)	Monitoramento de biomarcadores (FSH, Proteína C e Leptina).	Presença de comorbidades (DM2, hipertensão).	Deteção precoce de disfunção endotelial subclínica.
Avançada (Precisão)	Testes genéticos e estratificação por imagem carotídea.	Histórico familiar de DCV precoce ou eventos prévios.	Tratamento individualizado e prevenção de novos eventos.

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. Józwiak 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.