



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM  
MEDICINA**

**MÉLANIE PEDREIRO FERRO**

***TERAPÊUTICA HORMONAL DE  
SUBSTITUIÇÃO NA MULHER E  
DOENÇA CARDIOVASCULAR***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DOUTORA MARIA JOÃO VIDIGAL FERREIRA E  
PROF. DOUTORA ANA TERESA ALMEIDA SANTOS**

**MARÇO|2012**

---

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**Terapêutica hormonal de substituição na mulher e**  
**doença cardiovascular**

Mélanie Pedreiro Ferro

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano

Morada: Rua do cruzeiro, nº 17 Cential | 3070-083Mira

E-mail: [melpferro@gmail.com](mailto:melpferro@gmail.com)

Coimbra,  
Março de 2012

## Agradecimentos

Expresso aqui os meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que, directa ou indirectamente, tornaram esta tese possível. Em particular:

À Prof. Doutora Maria João Vidigal Ferreira, orientadora de mestrado, pela forma empenhada como acompanhou todo o trabalho, a toda ajuda e paciência;

À Prof. Doutora Ana Teresa Almeida Santos, co-orientada de mestrado, cuja colaboração a diversos níveis foi fundamental para o bom termo desta tese;

Ao Engenheiro Emanuel Sá Miranda e à Professora Sandra Saborano, pela ajuda na organização e apresentação do trabalho final;

E por último, aos meus pais, ao meu irmão Jonathan, ao Hugo Sérgio e à Ana Luísa Ramos pelo apoio nos momentos mais difíceis e, muitas vezes, menos humorados.

Poderia citar mais nomes que contribuíram de uma forma ou de outra para o sucesso deste trabalho e por não o fazer, peço desculpa.

Um obrigado a todos!

**Índice:**

<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>4</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>7</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>8</b>
<b>Desenvolvimento</b>	
A doença cardiovascular.....	11
Doença cardíaca isquémica .....	15
Doença cerebrovascular .....	19
Doença vascular periférica .....	21
Doença cardiovascular: o papel dos estrogénios .....	23
A terapia hormonal de substituição .....	27
Recomendações actuais da terapia hormonal de substituição .....	34
<b>Conclusão .....</b>	<b>37</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>38</b>

**Lista de abreviaturas:**

AI	-	Angina instável.
AIT	-	Acidente isquémico transitório.
AVC	-	Acidente vascular cerebral.
CAPRIE	-	“Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events”.
CCCS	-	Classificação da Canadian Cardiovascular Society.
CK-MB	-	Isoenzima MB da creatina fosfoquinase.
DCBV	-	Doença cerebrovascular.
DCI	-	Doença cardíaca isquémica.
DCV	-	Doença cardiovascular.
DVP	-	Doença vascular periférica.
EAMSST	-	Enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST.
EAMST	-	Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.
ECG	-	Electrocardiograma.
EEC	-	Estrogénios equino conjugados.
ELITE	-	Early versus late intervention trial with estradiol.
GPER1	-	G-protein coupled estrogen receptor 1.
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade.
HERS	-	Heart and Estrogen/Progestin Replacement.
IECAs	-	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.
IMC	-	Índice de massa corporal.
INE	-	Instituto nacional e estatísticas.

---

INR	-	Índice internacional normalizado.
KEEPS	-	Kronos early estrogen prevention trial.
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade.
MPA	-	Acetato de medroxiprogesterona.
NAMS	-	North American Menopause Society.
NIHSS	-	National institutes of health stroke scale.
NO	-	Óxido nítrico.
NOS	-	Óxido nítrico síntase.
PCI	-	Intervenção coronária percutânea.
PEPI	-	Post menopausal oestrogen/progestin intervention.
RE $\alpha$	-	Receptores de estrogénios $\alpha$ .
RE $\beta$	-	Receptores de estrogénios $\beta$ .
rtPA	-	Activador de plasminogénio tecidual recombinante.
TG	-	Triglicerídeos.
THS	-	Terapia hormonal de substituição.
WHI	-	Women's Health Initiative.

**Resumo:**

A doença cardiovascular é a uma das principais causas de mortalidade em mulheres com idade superior a 65 anos, no mundo ocidental. Em 2006, em Portugal, o número de mortes atribuídas a doenças do aparelho circulatório foi de 18137 mulheres e 14856 homens.

A mulher pré-menopausa apresenta menor risco de doença cardiovascular comparativamente ao homem, sendo que esta diferença desaparece gradualmente após a menopausa. Acredita-se que este facto esteja parcialmente relacionado com a diminuição dos efeitos cardioprotectores dos estrogénios. Por esta razão, a terapia hormonal de substituição e os seus possíveis benefícios na mulher, após a menopausa, tornaram-se temas populares de pesquisa.

Em 2004, após a publicação dos resultados do estudo “Women’s Health Initiative”, a terapia hormonal de substituição deixou de ser recomendada pelos seus efeitos cardioprotectores, dado não ter sido comprovado qualquer benefício cardiovascular e com ela surgir um o risco acrescido de carcinoma da mama e tromboembolia pulmonar. No entanto, até aí, vários estudos observacionais pareciam demonstrar a diminuição da incidência de doença coronária em mulheres sob terapia hormonal de substituição.

Não deixando assim de ser um tema associado a alguma controvérsia, entendeu-se ser pertinente uma revisão bibliográfica actualizada acerca da terapêutica hormonal de substituição e doença cardiovascular.

**Palavras chave:** terapêutica hormonal de substituição; doença cardiovascular; menopausa; estrogénios; mulher.

**Abstract:**

Ischemic heart disease is one of the major causes of death in the western countries for women above the age of 50. During the year of 2006, in Portugal, the number of deaths accounted to circulatory system diseases (which includes ischemic heart disease) totaled 18137 women and 14856 men.

In general, women have a lower risk of developing cardiovascular disease when compared to men but this difference begins to fade after menopause. It is believed that in part this is related to a decrease in estrogen levels and its cardio protective effects. For this reason, hormone replacement therapy is considered to be a possible solution for the problem and has become a popular area of research.

In 2004, a study by the “Women’s Health Initiative” concluded that there was no evidence that HRT presented any benefit to the cardiovascular system and pointed out the increased risk of breast cancer and pulmonary thromboembolism. However, until then, several observational studies seemed to show a lower incidence of coronary heart disease in women on hormone replacement therapy.

Due to this controversial relation between cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy in women, the present work focus on a literature review on this theme.

**Key-words:** hormonal replacement therapy; cardiovascular disease; menopause; estrogens; women.

## **Introdução:**

A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de mortalidade e morbidade nos países desenvolvidos. Trata-se da principal causa de morte em mulheres acima dos 65 anos, sendo a segunda causa em mulheres dos 45 aos 64 anos (Kass-Wolff et al, 2011). A doença cardíaca isquémica inclui-se neste grupo cabendo-lhe um contributo significativo.

Esta doença apresenta como factores de risco: a idade, a hipertensão arterial, o tabagismo, o sedentarismo, a obesidade, a hipercolesterolemia e a diabetes mellitus, sabendo-se hoje em dia, que há um factor de risco de grande importância na mulher: a menopausa. Mulheres na pós-menopausa possuem um risco acrescido de 40 a 50% de doença cardíaca isquémica em comparação a mulheres pré-menopausa (Bozkurt, 2010).

Por definição, a menopausa instala-se à data da última menstruação em consequência de falência ovárica definitiva. Ocorre habitualmente entre os 45 e 55 anos, sendo que antes dos 40 anos é considerada menopausa precoce. No período que a antecede, há um declínio progressivo da função ovárica, a que, frequentemente, se associa um conjunto de sintomas vasomotores (calor, suores nocturnos, cefaleias), psíquicos (depressão, insónia, irritabilidade), osteoarticulares (artralgias, dores ósseas), urogenitais (secura vaginal, incontinência urinária) e cardiovasculares (aumento da tensão arterial, colesterol). Estes sintomas encontram-se directamente relacionados com a diminuição da produção hormonal no ovário (Utian, 2005).

Em 2006, foram registados em Portugal 32993 mortes causadas por doença cardiovascular: 18137 mulheres e 14856 homens (INE 2006). Na idade reprodutiva as mulheres possuem taxas de óbito por doença cardiovascular menores em relação aos homens, no entanto, após a menopausa, este facto deixa de ser observado. Estudos comprovam que em comparação com os homens da mesma idade, as mulheres pré-menopausa têm uma menor incidência de hipertrofia ventricular esquerda, doença coronária e remodelação ventricular

pós-enfarte do miocárdio (Hayward et al, 2000). Este facto deve-se ao efeito cardioprotector que os estrogénios exercem na mulher. O mecanismo pelo qual os estrogénios exercem este efeito ainda não é totalmente compreendido. Hoje em dia, é sabido que os estrogénios potencializam a vasodilatação arterial endotélio-dependente, o que condiciona a resistência vascular. Evidências experimentais sugerem que esta vasodilatação seja mediada pelo óxido nítrico e que tal possa contribuir para uma mais lenta instalação da doença aterosclerótica. Foi também demonstrado que os estrogénios inibem a oxidação da LDL e aumentam a actividade da ciclooxigenase-2, intervindo assim no perfil lipídico e tendo um carácter anti-inflamatório (Khalid, 2005; Naseem, 2005; Pérez-López, 2010).

Durante mais de 60 anos, a THS com estrogénios foi utilizada com o intuito de tratar sintomas da menopausa. Mais tarde, durante os anos 80, face ao aumento de cancro endometrial nas mulheres que faziam terapia de reposição estrogénica, foi adicionado aos estrogénios equino conjugados (EEC) o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (Hulley et al, 2009).

Até 2002, estudos observacionais mostravam que a THS nas mulheres pós-menopausa diminuía o risco de doença cardiovascular, assim como a mortalidade nas mulheres com doença cardíaca já instalada. No entanto, estudos randomizados (HERS: Heart and Estrogen/Progestin Replacement e WHI: Women's Health Initiative) vieram comprovar que não só a THS não trazia quaisquer benefícios preventivos na doença cardiovascular, como aumentava a probabilidade de cancro da mama e eventos tromboembólicos (Gokkusu et al, 2010 ; Oliveira et al, 2011).

Toda esta informação veio trazer fulgor à comunidade científica sobre o tema. O modo como os estrogénios são administrados, o tempo do tratamento, a dose, o tipo de THS e ainda a relação risco/benefício foram colocados em questão. Embora exista muita informação e alguns estudos viáveis e fidedignos, não existe nenhum estudo suficientemente longo no

tempo para indagar e tecer conclusões acerca dos benefícios a nível cardiovascular e riscos que uma mulher com menopausa natural ou cirúrgica pode obter de uma terapia substitutiva.

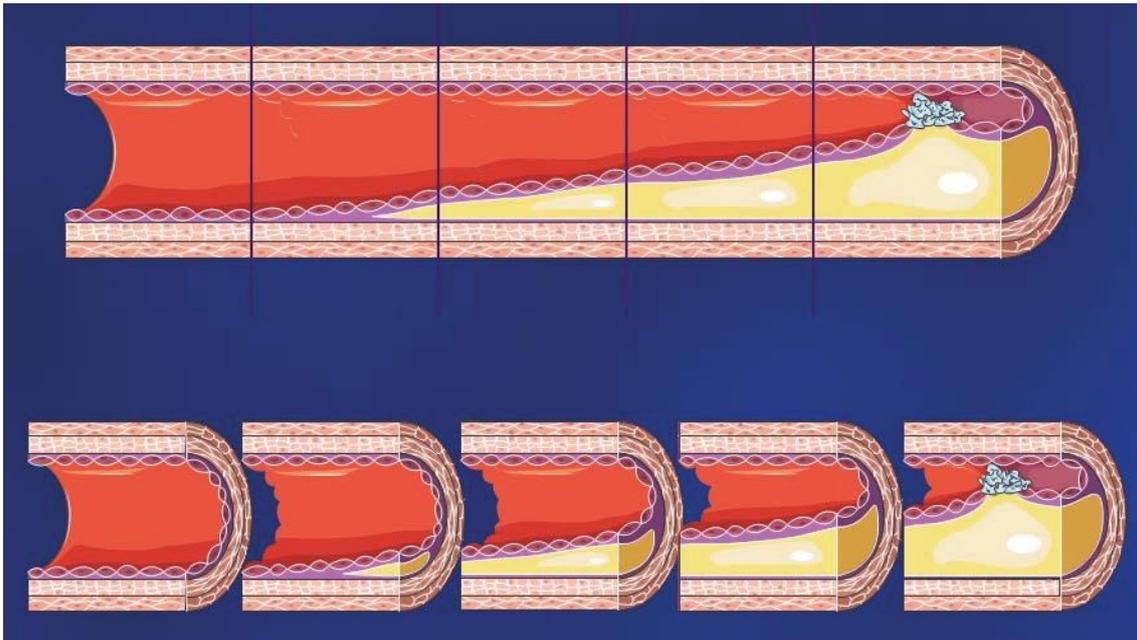
## **Desenvolvimento:**

### **1. A doença cardiovascular**

No início do século XX, a DCV foi responsável por 10% de mortes em todo o mundo tendo esse valor subido para 30% em 2001. Em 2008, mais de 17 milhões de mortes foram registadas por doença cardiovascular (Mendis et al, 2011).

O risco de desenvolver DCV depende em grande medida da presença de vários factores de risco. Os principais factores de risco implicados no desenvolvimento da DCV são o consumo de tabaco, a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia, a diabetes mellitus, a obesidade ( $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$ ) e o sedentarismo, bem como a idade, o género, a etnia e factores genéticos. Apesar de alguns factores de risco não serem modificáveis, a maioria do risco é atribuída ao estilo de vida e padrões de comportamento, passíveis de alteração (Bjorn, 2010; Napoli 2011).

Pode dividir-se a doença cardiovascular nas categorias de doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, tendo todas elas uma condição patológica em comum: a aterosclerose (Marso et al, 2006). Em quase 99% dos casos, a DCV é consequência da evolução da aterosclerose (Pesek et al, 2011). Originárias da junção das palavras gregas *athere*, *oma* e *skleros*, que significam respectivamente gordura, massa e duro, as palavras aterosclerose e ateroma, descrevem na perfeição a natureza anatomopatológica das lesões típicas. Os factores de risco impõem alterações ao funcionamento do endotélio o que motiva: agregação plaquetar, acumulação de macrófagos, proliferação de músculo liso, proliferação de tecido fibroso e oxidação das LDL. Inicialmente desenvolvem-se estrias lipídicas que posteriormente progridem com formação de uma placa de ateroma, capaz de obstruir vasos arteriais, conduzindo a doença cardíaca isquémica, a doença arterial periférica e a doença cerebrovascular (Worthley et al, 2000; Vancraeynest et al, 2011).



**Figura 1-** Progressão da aterosclerose de estrias lipídicas, formação de placa de ateroma. (Figura reproduzida de Servier Medical Art).

A doença cardiovascular é multifactorial na sua origem e os factores de risco potencialmente modificáveis podem, na sua interacção, criar um fenótipo susceptível ao desenvolvimento da doença. Virtualmente, a incidência da DCV poderia ser controlada com intervenções preventivas eficazes. A prevenção primária surge assim com um papel preponderante, tendo como principal objectivo diminuir o risco de aparecimento da doença, actuando na população geral e em indivíduos de alto risco (Graham et al, 2007).

A Declaração de Luxemburgo (Junho 2005) define as características de um perfil saudável com intuito de prevenir a DCV: valores de tensão arterial inferiores a 140/90 mmHg, uma alimentação saudável e equilibrada, actividade física regular, colesterol total com valores inferiores a 200 mg/ dl, evicção tabágica e evitar o excesso de peso (Graham et al, 2007).

Na tabela 1 são apresentados os factores de riscos e concernentes recomendações Europeias para prevenção primária na DCV (O'Keefe et al, 2009).

<b>Factores de Risco Modificáveis</b>	<b>Recomendações / Metas</b>
Colesterol Total aumentado	< 190 mg/ dl
LDL aumentado	< 115 mg/ dl
HDL diminuído	> 40 mg/ dl
Triglicérideos aumentados	< 150 mg/dl
Sedentarismo	Exercício físico regular (pelo menos 30 min/ dia)
Hipertensão Arterial	Tensão arterial < 140 / 85 mmHg
Diabetes Mellitus	HbA1c < 7 mmol/ l
Consumo tabaco	Cessação tabágica
Obesidade	IMC < 25 kg/ m <sup>3</sup>

**Tabela 1-** Factores e risco e recomendações Europeias para prevenção primária da DCV

Adaptado de O'Keefe et al, 2009.

A prevenção secundária da DCV depende da aplicação de intervenções para prevenir a progressão da doença. Esta prevenção passa pelo controlo dos factores de risco bem como pela prescrição de antiagregantes plaquetários, beta-bloqueantes e IECAs, os quais comprovaram diminuir a taxa de mortalidade e morbilidade por DCV (Graham et al, 2007).

Os antiagregantes plaquetários, tais como a Aspirina®, são utilizados tanto na prevenção primária como na secundária, estando indicados em todos os doentes com doença cardiovascular, salvo contra-indicações ou alergia. Os beta-bloqueantes estão indicados após enfarte agudo do miocárdio e em doentes com angina de peito, assim como no tratamento da hipertensão arterial. Já os IECAs demonstraram reduzir a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda, sendo também recomendados na prevenção da nefropatia e enfarte agudo do miocárdio em diabéticos (Graham et al, 2007).

Como já referido, a detecção de DCV em indivíduos aparentemente saudáveis, assintomáticos, é o objectivo primordial dos programas de prevenção, a fim de retardar a progressão da doença aterosclerótica e assim reduzir o risco da manifestação clínica da doença.

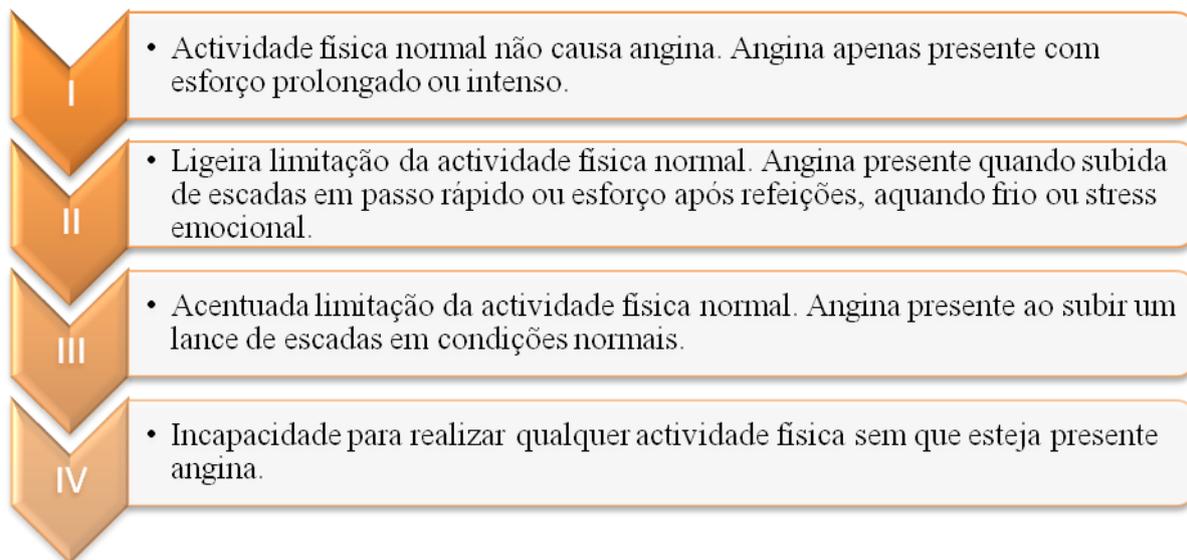
No diagnóstico de doença cardíaca isquémica (DCI) desempenham um papel fundamental a prova de esforço, os exames de imagem, como a cintigrafia de perfusão miocárdica, a ressonância magnética, a tomografia coronária e a angiografia coronária. Na detecção da disfunção endotelial, estado precoce e reversível da doença, as técnicas que permitem avaliar a resposta vascular a um estímulo isquémico (tonometria de pulso e avaliação da dilatação braquial), bem como os doseamentos bioquímicos parecem ser indicadores fiáveis (Graham et al, 2007).

## 1.1 Doença cardíaca isquémica

A supressão de fluxo sanguíneo ao miocárdio por aterosclerose é a principal causa de DCI. A sua prevalência aumenta à medida que o desenvolvimento urbano progride, sendo os principais factores de risco uma alimentação hipercalórica, rica em gorduras, a obesidade, o tabagismo e o sedentarismo (Singh et al, 1997). A doença coronária representa a principal causa de doença cardíaca isquémica, sendo o principal motivo de morte e morbilidade em homens e mulheres na Europa e nos demais países desenvolvidos (Lukkarinen et al, 2006).

As formas de apresentação clínica da DCI são: a angina estável, os síndromes coronários agudos, a insuficiência cardíaca e a morte súbita. No espectro dos síndromes coronários agudos encontram-se os quadros de enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (EAMST), enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (EAMSST) e angina instável (AI).

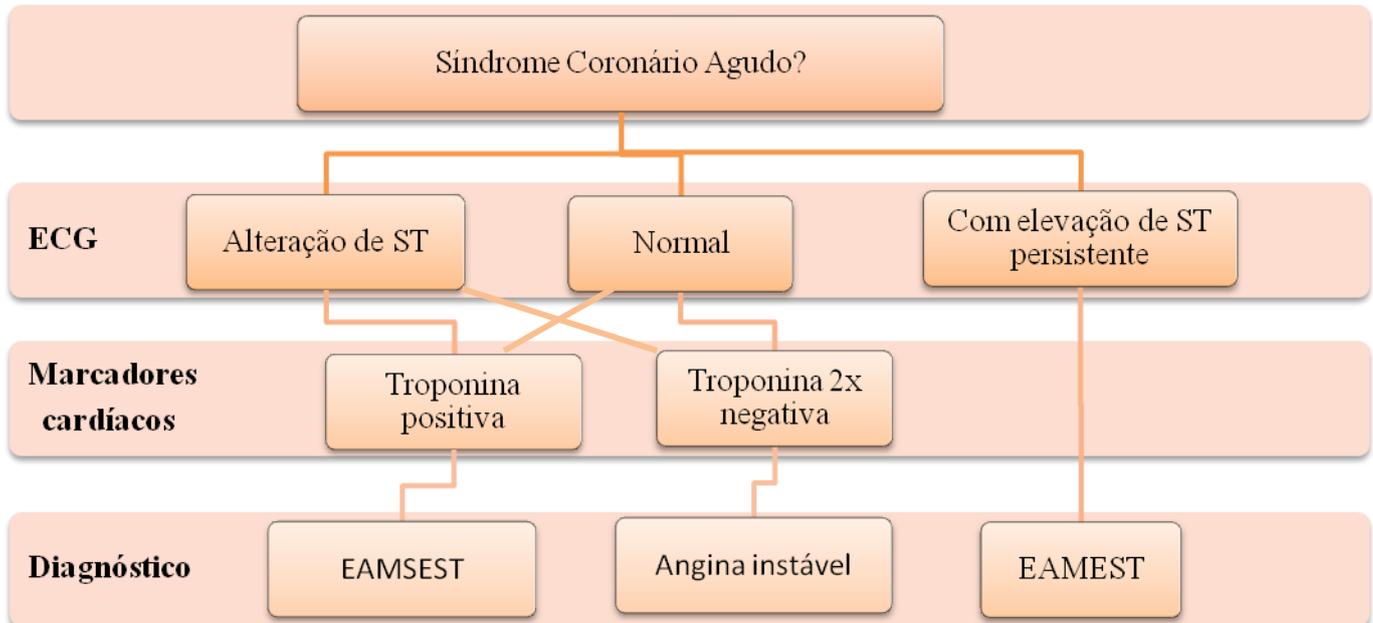
A angina do peito estável é resultado de isquémia miocárdica transitória, tipicamente caracterizada por dor torácica, aperto ou opressão, sendo exacerbada por stress emocional ou exercício físico com uma duração de dois a cinco minutos, aliviada pelo repouso ou pela nitroglicerina. O grau de gravidade do doente anginoso é descrito pela classificação da Canadian Cardiovascular Society – figura 2 (Fox et al, 2006).



**Figura 2-** Classificação da Canadian Cardiovascular association  
Adaptado de Fox et al, 2006.

Por definição, falamos em AI quando o doente apresenta pelo menos uma das três manifestações: (1) sintomas de angina em repouso (geralmente prolongada > 20 minutos), (2) de início recente (<2 meses), (3) angina de esforço, classe III pela classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCCS) ou progressão da gravidade da angina para a classe III pelo CCCS. A angina instável assemelha-se ao EAMSST na sua sintomatologia: desconforto torácico geralmente retroesternal, com irradiação ao ombro e braço esquerdo, dispneia e desconforto epigástrico. O que distingue a AI do EAMSST, a nível de diagnóstico, é a elevação de biomarcadores cardíacos, como a CK-MB, a mioglobina e a troponina, nos doentes com EAMSST (Théroux et al, 1998 ; Bassand et al, 2007).

No que diz respeito ao EAMST, este ocorre por oclusão de uma artéria por um trombo que se formou num local de lesão vascular. Enquanto que os marcadores bioquímicos cardíacos permitem a distinção de AI e EAMSST, no diagnóstico de EAMST é essencial o electrocardiograma (ECG) - figura 3.



**Figura 3-** Diagnóstico na Síndrome Coronária Aguda (Bassand et al, 2007).

Os sintomas de um EAMST são, geralmente, uma dor torácica intensa, de duração superior a vinte minutos, que não cede ao tratamento com nitroglicerina. Outros sintomas como a astenia, a dispneia e a síncope podem também estar presentes. Por vezes, os sintomas acompanham-se de sudorese e palidez e/ou hipotensão. A maior parte das mortes ocorridas decorre de fibrilhação ventricular. O diagnóstico rápido e a instituição de tratamento eficaz reduzem a mortalidade (Van de Werf et al, 2003).

Apesar da abordagem inicial ser distinta nos doentes com EAMST e AI/EAMSST, o restante tratamento é similar, estando indicado em ambos os casos terapia antiagregante plaquetária, nitratos, beta- bloqueadores e anticoagulantes.

Nos doentes com AI/EAMSST os tratamentos em fase aguda envolvem a estimação de risco e avaliação do estado hemodinâmico do doente, alívio da dor isquémica, a escolha de uma estratégia terapêutica (invasiva ou conservadora) e o início de terapia antitrombótica e anticoagulante. A estratégia terapêutica dependerá do risco de eventos cardíacos futuros.

Nos doentes com EAMST a reperfusão por intervenção coronária percutânea (PCI), se disponível, deve ser imediatamente realizada, idealmente, nos primeiros 90 minutos após início de sintomas, com objectivo da restauração atempada do fluxo sanguíneo ao miocárdio. Se não se puder realizar uma PCI em tempo útil, deve ser prescrita terapêutica fibrinolítica. O tratamento fibrinolítico deverá ser iniciado preferencialmente 30 minutos após o início dos sintomas (Bassand et al, 2007; Kushner et al, 2009).

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa e progressiva, sendo os sintomas: a dispneia em repouso ou durante esforço, fadiga, sinais de retenção de líquidos tais como congestão pulmonar ou edema dos membros e evidência objectiva de uma anomalia cardíaca estrutural ou funcional. A doença coronária é a causa mais comum de doença de miocárdio, sendo a causa inicial em cerca de 70 % dos pacientes com insuficiência cardíaca (Jessup et al, 2009).

A morte súbita é outra das apresentações da DCI e resulta de uma perda abrupta da função contráctil cardíaca. É causada por taquiarritmia ventricular em 75 a 80% e em 15 a 20% por bradiarritmia. A maioria dos estudos defende que 75% das mortes súbitas de origem cardíaca, são causadas por DCI. Apoiando esta afirmação estão os achados da autópsia que, em 50 % dos casos de morte súbita, evidenciaram alterações da morfologia da placa aterosclerótica coronária: trombos, rotura de placa de ateroma ou ambos (Zipes et al, 2006).

## 1.2- Doença cerebrovascular

A doença cerebrovascular (DCBV) inclui todos os transtornos em que uma ou mais áreas do cérebro são temporariamente ou permanentemente danificadas por isquémia ou hemorragia. A DCBV abrange os acidentes vasculares cerebrais (AVC), os acidentes isquémicos transitórios (AIT), a demência vascular e as hemorragias subaracnoideias. É a principal causa de incapacidade e a terceira causa de morte nos países industrializados.

A hipertensão arterial é um factor importante que eleva para o dobro o risco de AVC hemorrágico e isquémico, sendo definida por: pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg sob tratamento anti-hipertensivo. A hipertensão arterial sistólica isolada encontra-se fortemente relacionada com o risco de AVC e a diminuição desse parâmetro comprovou diminuir o risco de mortalidade e morbidade por tal patologia. Estudos mostram que uma redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica, diminuiu o risco de AVC em cerca de 20 a 30% em indivíduos com idade superior a setenta anos. Contudo, não se sabe ao certo se esse facto estará relacionado apenas com a diminuição da pressão arterial, ou também com efeitos benéficos adicionais da terapêutica antihipertensora (Alberts et al, 2007). Para além da hipertensão arterial, outros factores de risco são importantes na DCBV, como a idade ( $> 65$  anos), o tabagismo, a diabetes mellitus, a fibrilhação auricular, doença cardiovascular prévia e hipertrofia ventricular esquerda.

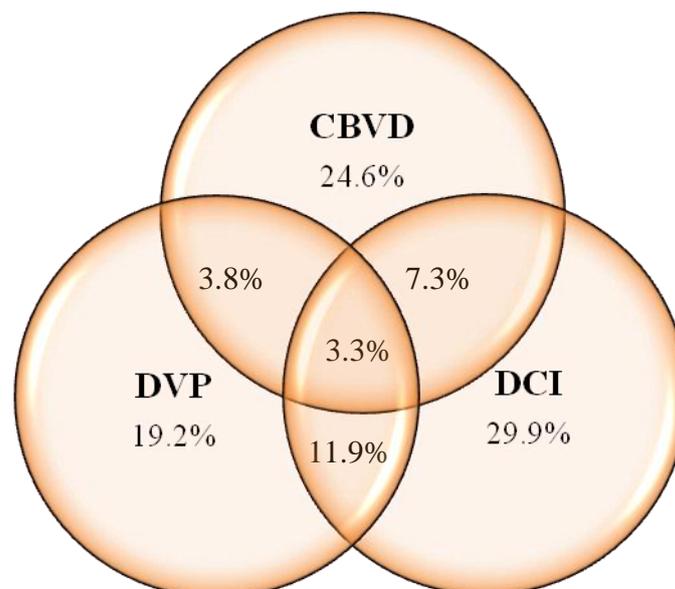
Deve-se suspeitar de AVC se um doente apresentar sinais e sintomas focais neurológicos de início súbito, tais como: disartria, afasia, vertigens, náuseas, vômitos, convulsões, assimetria e/ou perda sensorial, confusão, esturpor ou coma. Diagnósticos diferenciais incluem o traumatismo crânio-encefálico, convulsões focais, intoxicação medicamentosa, hipoglicémia, encefalite, abscesso cerebral e hematoma subdural.

O diagnóstico baseia-se na clínica, exame neurológico (como o NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale), tomografia computadorizada ou ressonância magnética, ECG e exames sanguíneos (hemograma com plaquetas, INR, tempo de protrombina e tromboplastina, ionograma sérico e exames de função renal). O diagnóstico é por si só clínico, sendo as técnicas de imagem uma mais valia na determinação da causa do acidente vascular. Em termos de acção, na fase aguda é importante a observação neurológica e a atenção aos sinais vitais assim como a potenciais complicações. A maioria dos AVCs são causados por uma oclusão tromboembólica de uma artéria intracraniana e, por isso, a melhoria da perfusão na área isquémica é uma estratégia terapêutica muito importante. O tecido enfartado não é passível de ser recuperado, mas os tecidos adjacentes em risco por isquémia podem ser salvos. O intervalo entre o início dos sintomas e o início do tratamento é fundamental para o sucesso da terapêutica. A administração intravenosa de rtPA é o tratamento actualmente recomendado e provadamente eficaz. A administração de anticoagulantes e antiplaquetários é realizado após 24 horas depois do tratamento inicial com rtPA. Os procedimentos cirúrgicos não são recomendados para tratamento do AVC isquémico pela falta de evidência na segurança e eficácia, nomeadamente, da endarterectomia carotídea (Cheung, 2001; Adams et al, 2003).

### 1.3- Doença vascular periférica

A doença vascular periférica (DVP) condiciona a estenose e oclusão das artérias periféricas e restringe a circulação arterial para os membros. Afecta cerca de 20% de adultos com mais de 55 anos e aproximadamente 27 milhões de pessoas na América do Norte e Europa. A prevalência de DVP aumenta com a idade e tem como principais factores de risco a hipertensão arterial, o tabagismo e a diabetes mellitus tipo II.

A claudicação intermitente é a principal característica da aterosclerose em artérias de grande calibre dos membros inferiores e a dor em resposta à marcha é resultado de uma insuficiência do fluxo sanguíneo regional para atender às demandas metabólicas provenientes do trabalho muscular (Gornik et al, 2005; Hankey et al, 2006). Tanto a DCBV, a DCI ou a DVP têm como denominador comum a aterosclerose e por isso, todas elas podem ter como sintoma comum a claudicação intermitente, como representado na figura 4 pelo estudo CAPRIE (Kenneth, 2001).



**Figura 4-** Frequência da doença aterosclerótica nos três sistemas de órgãos e a sua sobreposição. Adaptado de Kenneth, 2001.

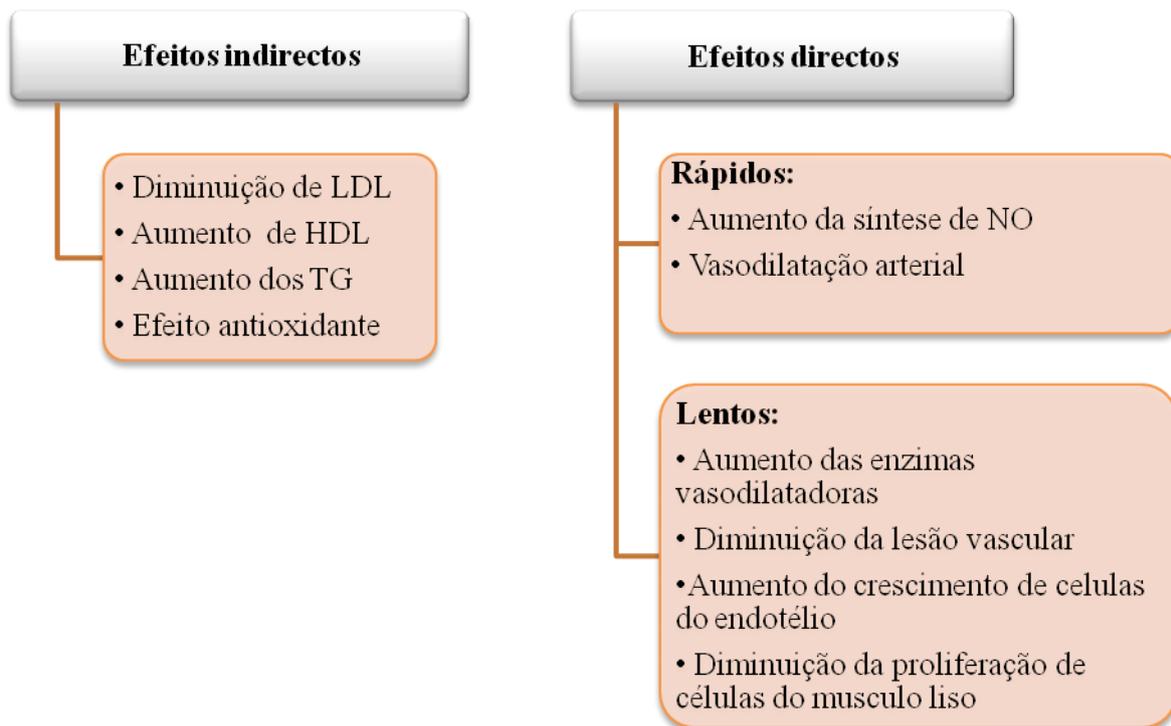
Embora a claudicação se localize preferencialmente na zona dos gastrocnémios, a dor em repouso nos doentes com DVP localiza-se caracteristicamente nos pés. Em estágio final, a hipoperfusão dos tecidos progride para ulceração isquémica, gangrena e amputação de membro. O diagnóstico pode ser feito com base numa boa anamnese e exame físico completo. A arteriografia com contraste permanece o *gold standard* para o diagnóstico, no entanto deve ser usado com cautela nos doentes com deficiente função renal.

Quanto ao tratamento da DVP, este passa pela prevenção e controlo dos factores de risco da aterosclerose, já referidos anteriormente. Num contexto farmacológico, o cilostazol (antiagregante plaquetário e vasodilatador) é até hoje o agente mais promissor no tratamento de DVP. Para os doentes com claudicação grave, dor em repouso ou ulcerações que não curam facilmente e que não melhoraram com tratamento médico, a revascularização é o tratamento recomendado. Esta pode ser realizada por angioplastia com colocação de “stents” ou por cirurgia de “by-pass” com uma veia superficial da perna ou com enxertos mecânicos (Kenneth, 2001; Gornik et al, 2005; Hankey et al, 2006).

## 2- Doença cardiovascular: o papel dos estrogénios

Com o envelhecimento da população e com a esperança média de vida das mulheres superior à dos homens, a proporção de mulheres que morrem de DCV deve aumentar nas próximas décadas (Allender et al, 2008). A maior incidência de DCV nos homens relativamente às mulheres pré-menopausa da mesma idade e a elevação da ocorrência de DCV nas mulheres pós-menopausa sugerem que há uma diferença de género relacionada com hormonas esteróides, capaz de ter um papel importante na fisiopatologia da DCI. Dessas hormonas esteróides, destacam-se os estrogénios e em particular o 17- $\beta$ -estradiol, predominante na mulher. O seu efeito biológico é mediado através da ligação e activação de receptores celulares, sendo os receptores de estrogénios  $\beta$  (RE $\beta$ ) e os receptores de estrogénios  $\alpha$  (RE $\alpha$ ) os subtipos mais conhecidos. Actualmente conhece-se um outro tipo de receptor, o GPER1, havendo no entanto alguma controvérsia sobre o papel do GPER1 como receptor de estrogénios (Olde et al, 2009).

Os estrogénios não desempenham apenas um papel no desenvolvimento sexual, mas também estão envolvidos em vários processos fisiológicos que incluem o endotélio vascular. Os seus efeitos cardioprotectores, mediados pelos receptores (RE $\alpha$  e RE $\beta$ ), podem ser directos ou indirectos, sendo que os directos podem ser lentos ou rápidos. Os efeitos rápidos induzem vasodilatação, enquanto que efeitos lentos envolvem mudanças na expressão genética de proteínas que regulam o tónus e a resposta à lesão vascular – Figura 5 (Sader et al, 2002; Meyer et al, 2006).



**Figura 5-** Efeitos directos e indirectos dos estrogénios sobre a vasculatura endotelial. Adaptado de Sader et al, 2002.

Os efeitos adversos indirectos da terapia com estrogénios são consequência do efeito de primeira passagem no fígado associados à administração oral, não sendo observados com a administração transdérmica de estrogénios (Menon et al, 2006). Com efeito, enquanto os estrogénios provenientes do ovário e de outras fontes entram directamente na circulação sistémica através da veia cava inferior, os estrogénios orais sofrem metabolização hepática antes de entrarem na circulação sistémica. O extenso metabolismo dos estrogénios no fígado faz com que seja necessária uma quantidade dez vezes superior *per os* para alcançar os valores sanguíneos atingidos com a administração percutânea ou transdérmica. É por isso provável que os estrogénios administrados por via percutânea ou transdérmica mimetizem os estrogénios endógenos, o que pode condicionar os seus efeitos cardiovasculares (Rossouw, 2002).

O desequilíbrio nas funções moduladas pelo endotélio define a disfunção endotelial, caracterizada clinicamente pela incapacidade das células endoteliais em induzir vasodilatação quando a isso estimuladas. Esta disfunção está frequentemente presente em diversas doenças metabólicas e/ou cardiovasculares, como a diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia. O endotélio controla o tónus da musculatura lisa vascular pela produção de mediadores com efeito vasodilatador, como o óxido nítrico (NO) e as prostaciclina, ou vasoconstritor como a endotelina-I, angiotensina-II, tromboxano A2 e espécies reactivas de oxigénio (Endemann et al 2004). Vários estudos demonstraram o papel benéfico do 17- $\beta$ -estradiol na preservação da função endotelial, sendo uma das acções mais importantes a estimulação da produção NO, principal factor de relaxamento endotelial (Nofer, 2012).

O óxido nítrico é gerado na conversão enzimática do aminoácido L-arginina em L-citrulina pela óxido nítrico sintase (NOS). Existem três isoformas de NOS: a neuronal, a indutível e a endotelial. O 17- $\beta$ -estradiol actua através do RE $\alpha$  na activação da via PI3k/Akt e estimula a produção de NOS endotelial. De uma forma indirecta, os estrogénios aumentam a concentração de óxido nítrico pela sua capacidade de diminuir a produção de superóxido (Haynes et al, 2000; Tsutsui et al, 2010).

A função endotelial pode ser avaliada através da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial. Este exame fundamenta-se na capacidade de produção de óxido nítrico pelo endotélio após isquémia. O aumento da produção de NO após isquémia induz vasodilatação mensurável por ultra-sonografia. A utilização deste método em estudos de envelhecimento mostra que a disfunção endotelial acontece de forma mais precoce nos homens. Quando analisamos os resultados deste exame ao longo da vida da mulher, verifica-se que a diminuição da função endotelial acontece na menopausa. Num panorama geral, em pacientes adultos, jovens e saudáveis, a dilatação braquial mediada pelo fluxo é significativamente

maior nas mulheres do que nos homens. Estes resultados são consistentes e suportam o efeito benéfico dos estrogénios sobre o endotélio vascular (Sader et al, 2002; Green et al, 2011).

Todas estas observações suscitaram o interesse de estudos mais aprofundados acerca do possível efeito benéfico de uma terapia hormonal de substituição com estrogénios, nas mulheres após a menopausa, com o fim de diminuir a mortalidade e morbidade por DCV verificada nesse período.

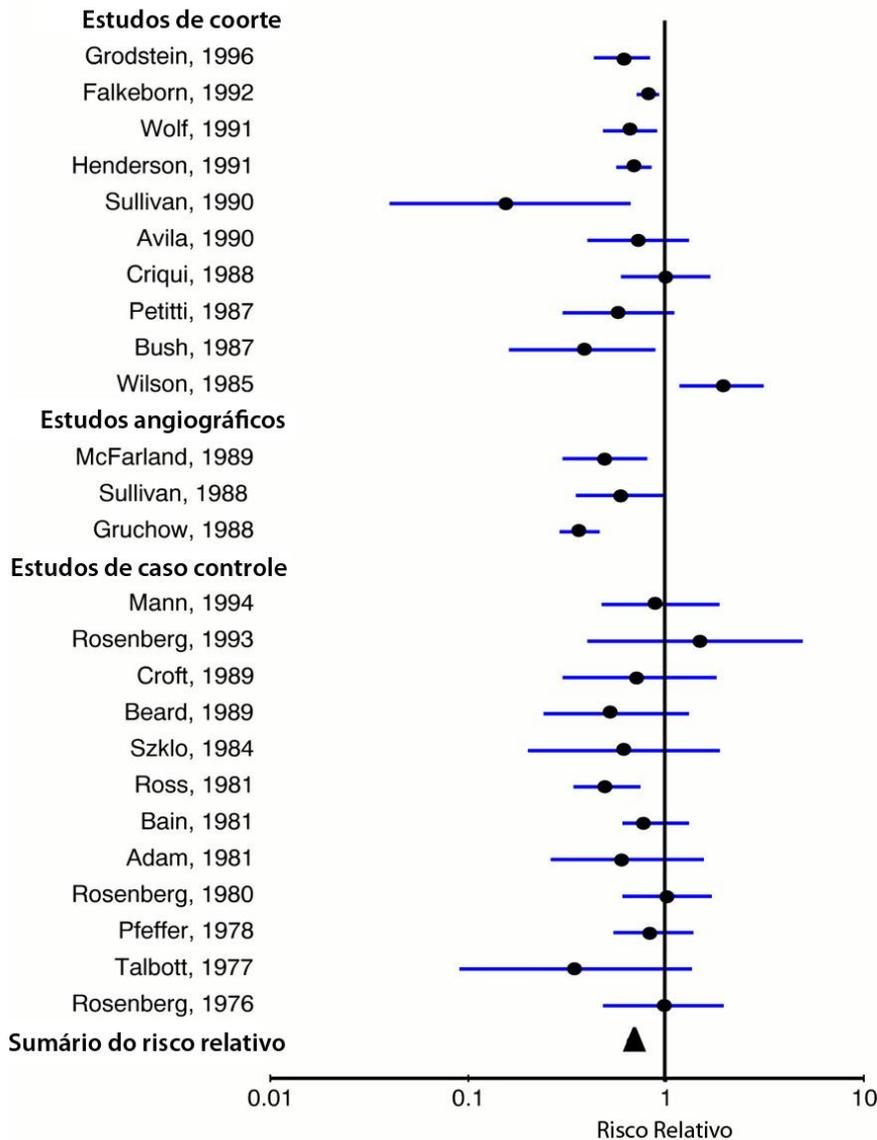
### 3- A terapia hormonal de substituição

A terapia hormonal de substituição é amplamente usada para aliviar sintomas comuns da menopausa, tais como sintomas vasomotores, psíquicos e genito-urinários. É também utilizada na prevenção da osteoporose. Durante anos, pensou-se que a THS trazia benefícios para a prevenção da doença cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. Esta crença baseou-se na demonstração dos efeitos biológicos dos estrogénios sobre a função vascular, sobre os factores de risco cardiovasculares e em estudos observacionais que pareciam traduzir benefício cardiovascular. Ensaio clínicos randomizados de grandes dimensões (HERS; WHI), tiveram resultados incompatíveis com os estudos observacionais, tornando deste modo a THS e o seu impacto na DCV tema de debate (Coulter, 2011).

O estudo observacional de maior relevo foi o “Nurses Health Study”, publicado em 1985 e actualizado nos anos de 1991, 1996 e 2000. Neste estudo, 121700 mulheres entre os 30 e 55 anos foram seguidas durante cerca de 20 anos, respondendo ao longo do estudo a vários questionários de follow-up sobre doenças existentes e estado de saúde relacionados com temas como a utilização da THS, a menopausa e o tabagismo. As conclusões do estudo, relativamente às mulheres utilizadoras de THS foram um aumento do risco de AVC isquémico e um risco de doença coronária menor para utilizadoras a curto prazo (Mikkola et al, 2002).

O resumo de mais de quarenta estudos observacionais foi realizado em três meta-análises que relataram um risco de DCV 35 a 50 % menor em mulheres que usavam THS com estrogénios isolados em comparação com não utilizadoras – figura 6. Outros estudos observacionais foram realizados para a THS com estrogénios e progestativos, sendo as conclusões, relativamente à doença cardiovascular, semelhantes aos estudos feitos com estrogénios isolados. Estes estudos observacionais, em conjunto, concluíram que a doença coronária é rara antes da menopausa e prevalente em mulheres submetidas a ooforectomia

bilateral e que os estrogénios têm influência no perfil lipídico, aumentando o HDL e diminuindo o LDL em homens e mulheres. No entanto, a epidemiologia observacional é insuficiente na confirmação dos dados, podendo os resultados serem influenciados por factores sociais, comportamentais e/ou económicos (Barrett-Connor et al, 1998).



**Figura 6-** Comparação do risco de DCV em mulheres utilizadoras e não utilizadoras de estrogénios: meta-análise de estudos observacionais.

Adaptado de Barrett-Connor et al, 1998.

O ensaio HERS iniciou-se em 1998 e contou com 2763 mulheres (média de 67 anos) na pós menopausa com doença coronária estabelecida. Este estudo de prevenção secundária, tentou avaliar a eficácia da combinação de 0.625 mg de EEC com 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) na prevenção da recidiva de eventos cardiovasculares. Verificou-se um aumento de enfarte do miocárdio e de mortes por DCV, não se confirmando deste modo uma acção protectora da THS na DCV. O estudo foi interrompido, motivando um novo ensaio clínico, HERS II, que acompanhou 2321 mulheres durante cerca de 6,8 anos. O HERS II não mostrou eficácia da THS, na prevenção secundária da DCV, e relatou ainda um aumento de tromboembolismo venoso (Coulter, 2011).

O estudo WHI teve por objectivo avaliar o impacto da utilização de 0.625 mg de estrogénios equino conjugados (EEC) e 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) em mulheres saudáveis não hysterectomizadas, com idade compreendida entre 50 e 79 anos, e o impacto da utilização do EEC isolados em mulheres hysterectomizadas (Dubey et al, 2005). Em 2002, após 5,6 anos de follow-up, o estudo em mulheres às quais foi dado o EEC+AMP foi interrompido e relatou que a THS não era segura para a prevenção da DCV, tendo sido observado um aumento de DCI e de AVC, assim como de tromboembolia pulmonar e cancro da mama invasivo. Dois anos mais tarde, após 7,1 anos de follow-up, o estudo em mulheres com o EEC isolados é interrompido por aumento do risco de AVC (Rocca et al, 2011). Após a publicação destes resultados, a utilização da THS decresceu abruptamente, levando muitos médicos a deixarem de a prescrever. Mulheres com tratamentos já iniciados, começaram a procurar novas alternativas, nomeadamente, a mudança de THS para dosagem menores. O WHI também desempenhou um papel importante na prevenção da osteoporose com resultados de redução de fracturas osteoporóticas com a terapia hormonal com EEC e com EEC/MPA.

Mais tarde, o estudo randomizado “Postmenopausal Oestrogen/Progestin Intervention” (PEPI) também mostrou haver um aumento da densidade mineral óssea nas mulheres em tratamento com EEC ou em combinação com MPA. No entanto, essa protecção é perdida aquando a THS é interrompida. A tibolona, um regulador selectivo da actividade tecidual estrogénica, é também considerada eficaz na prevenção de fracturas osteoporóticas, mas o seu uso aumenta o risco de AVC (Renoux et al, 2008; Yang et al, 2011).

Uma hipótese foi elaborada para explicar os resultados contraditórios relativos aos efeitos da THS sobre a DCV: “The Timing Hypothesis”. A duração da THS, a presença de sintomas vasomotores e a idade do início da terapia foram as principais diferenças encontradas entre os estudos observacionais e os randomizados, como ilustrado na figura 6 (Hodis et al, 2011).

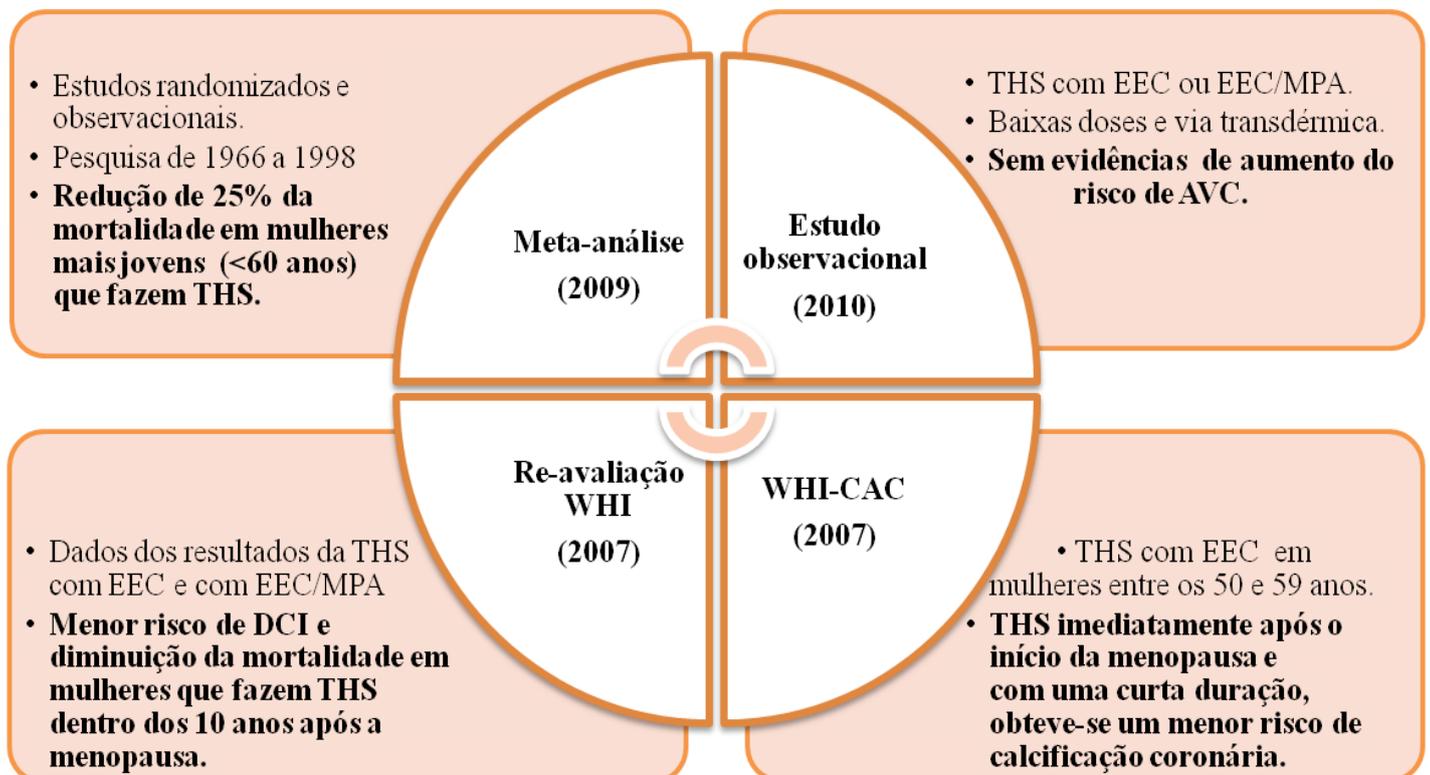


**Figura 6** – Principais diferenças entre os estudos observacionais e os ensaios randomizados da THS nas mulheres. Adaptado de Hodis et al, 2011.

A idade média em que as mulheres começaram a THS nos estudos observacionais foi de 51 anos, enquanto que no estudo WHI foi de 63 anos, aproximadamente doze anos após

a menopausa. Esta observação levou a pensar que poderia haver uma janela de oportunidade na administração da THS que trouxesse benefícios à mulher na protecção da DCV.

De facto, os efeitos a nível vascular dos estrogénios são dependentes do factor tempo. Se a THS for administrada a mulheres que ainda não desenvolveram aterosclerose, o tratamento é benéfico por indução da vasodilatação, diminuição dos mecanismos de inflamação e diminuição da progressão das lesões vasculares. Se for dada a mulheres com aterosclerose instalada, o tratamento é nefasto, pela diminuição dos receptores dos estrogénios, inibição da vasodilatação, activação dos mecanismos de inflamação e aumento da instabilidade das placas de ateroma (Vitale et al, 2010). Esta “hipótese do tempo” é apoiada por dados de um estudo observacional, por uma meta-análise de ensaios clínicos, pela re-avaliação dos resultados do WHI e por um sub-estudo do WHI (WHI-Coronary Artery Calcium Study), como ilustrado na figura 7 (Rocca et al, 2011).



**Figura 7-** Estudos a favor da “Timing Hypothesis”. Adaptado de Rocca et al, 2011.

O que motivou muitas mulheres a deixarem a THS, foi resultado da publicação, a partir do WHI, da informação do aumento da incidência de cancro da mama invasivo nas mulheres que faziam a terapia hormonal. Uma re-avaliação mais minuciosa demonstrou que a curto e médio prazo (até 5 anos) a THS não induz um aumento detectável de risco de cancro da mama. A reforçar essa ideia, temos o “Nurses Health Study” que confirma que a terapia com EEC isolados não está associada a maior incidência de cancro da mama se administrado durante um curto espaço de tempo (Collins et al, 2007).

Outro achado do estudo WHI foi o aumento de AVCs nas mulheres que faziam a terapia EEC e EEC/MPA. A apoiar esse facto, foi recentemente publicada uma meta-análise que incluiu 39769 mulheres que participaram em 28 ensaios, em que se verificou no grupo das mulheres que faziam THS, uma taxa de mais 29% de incidência de AVC e um aumento de 56% de morte ou dependência após um AVC. O maior risco de AVC foi observado no primeiro ano de tratamento, não havendo, assim, até hoje, qualquer indicação da THS para prevenção do AVC (Billeci et al, 2008).

Tendo em conta os resultados descritos, novos estudos têm sido desenhados, aguardando-se os resultados. O “Kronos Early Estrogen Prevention Study” (KEEPS), é um ensaio clínico randomizado que irá avaliar a eficácia de 0.45mg de EEC e de 50 mg de 17- $\beta$ -estradiol transdérmico, ambos em combinação com 200 mg progesterona oral (12 dias/mês), na progressão da espessura média da camada íntima da carótida e na acumulação de cálcio nas coronárias, em mulheres com idades compreendidas entre 42 e 58 anos e que tiveram a última menstruação há menos de 36 meses (Harman et al, 2005).

Iniciado em 2004, decorre também o estudo “Early versus Late Intervention Trial with Estradiol” (ELITE), que propõe examinar os efeitos do 17- $\beta$ -estradiol sobre a progressão da aterosclerose em mulheres saudáveis na pós-menopausa. Com o KEEPS e ELITE esperam-se

reunir mais informações úteis capazes de corrigir ou reforçar os actuais protocolos da THS e assim obter melhorias na prevenção da DCV nas mulheres (Harman et al, 2011).

#### 4- Recomendações actuais da THS

Devido à inexistência de dados definitivos sobre os riscos / benefícios da THS, a dúvida surge na paciente quando interrogada se quer ou não realizar a THS. Existem recomendações actuais que permitem aconselhar a mulher tendo em vista uma decisão segura, sensata e informada. A THS deve ser considerada apenas quando descartadas contra-indicações e quando identificadas benesses com o tratamento. As contra-indicações incluem doenças oncológicas hormonodependentes, hemorragia genital não esclarecida, hepatopatia, história de tromboembolismo e DCV. A “North American Menopause Society” (NAMS) recomenda a avaliação de factores de risco para AVC, doença coronária, tromboembolismo venoso, osteoporose, cancro da mama e posterior discussão antes do tratamento hormonal substitutivo ser iniciado (Utian et al, 2008; MacGregor, 2009; Shifren et al, 2010).

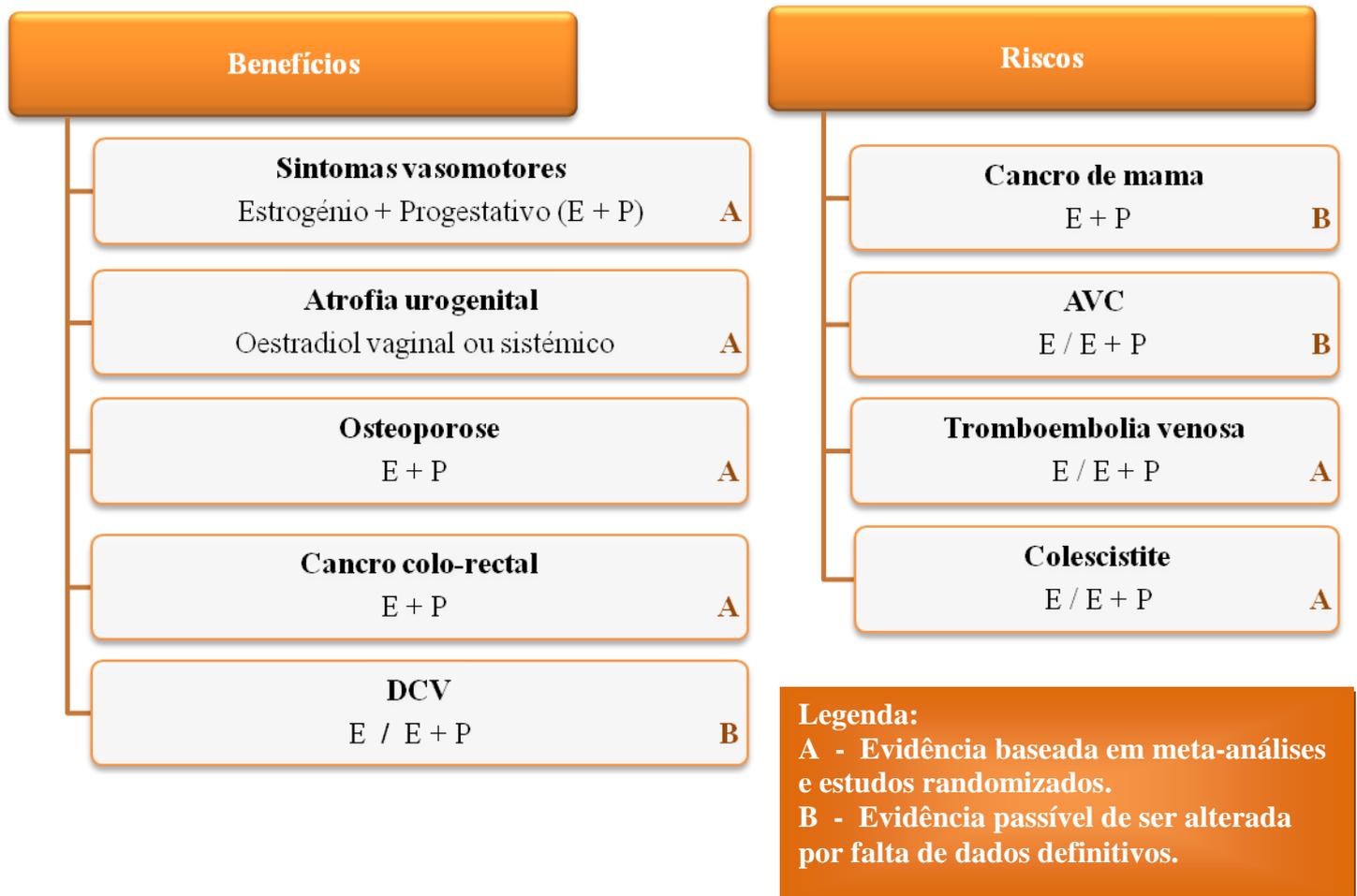
A THS começou a ser utilizada para tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa e continua a ser, à luz dos argumentos da NAMS, a terapia mais eficaz para esse efeito e para a atrofia urogenital. As alterações do humor, os distúrbios do sono e a disfunção sexual na menopausa são outros sintomas que podem beneficiar com a THS, melhorando deste modo a qualidade de vida das mulheres afectadas com estes problemas. É também eficiente na prevenção da osteoporose, sendo provavelmente a terapêutica de 1ª linha na prevenção primária da osteoporose em mulheres na pós-menopausa recente.

Quanto aos possíveis benefícios da THS na prevenção da DCV, as evidências mais recentes mostram que esta pode ter efeitos cardioprotectores quando prescrita em mulheres no período peri-menopausa e apenas até aos 60 anos. Apesar disso, a THS não se encontra recomendada na prevenção da DCV, qualquer que seja a idade da mulher em questão. Recomendações específicas indicam que se deve identificar e tratar os factores de risco e que a THS não deve ser prescrita com o objectivo de prevenir o aparecimento ou progressão da DCV (Swern, 2010).

A THS também não é recomendada na prevenção primária ou secundária do AVC, uma vez que os estudos realizados mostraram um aumento do risco de ocorrência nas mulheres que faziam a terapia. No entanto, existem lacunas que precisam de ser preenchidas para se entender quais os mecanismos de lesão e as divergências relacionadas com o tempo de iniciação e a influência dos progestativos no risco de AVC (Renoux et al, 2008). Quanto ao aumento da incidência de eventos tromboembólicos no primeiro ano de tratamento com a THS, os especialistas devem ser alertados para este facto e assim ponderar a prescrição em mulheres com factores de risco e antecedentes pessoais de tromboembolia (Utian et al, 2010).

As modalidades de tratamento são os estrogénios isolados, os progestativos isolados cíclicos ou contínuos e os estroprogestativos cíclicos ou contínuos. Enquanto que as mulheres histerectomizadas devem ter um regime de estrogénios isolados, as mulheres com útero devem ter o regime combinado com progestativos. Os progestativos adicionados conferem protecção endometrial uma vez que o uso de terapia estrogénica isolada está associado a um aumento de cancro endometrial (Utian et al, 2008; Utian et al, 2010). Progestativos isolados são recomendados em mulheres na peri-menopausa, com irregularidades menstruais, após avaliação do endométrio. Apesar do uso de progestativos cíclicos ser considerado de primeira linha para irregularidades menstruais da peri-menopausa, os estroprogestativos cíclicos também são utilizados para esse fim, assim como nas perturbações vasomotoras da menopausa. Quando há sintomas vasomotores e outros sintomas e sinais que interfiram com a qualidade de vida da mulher, deve instituir-se uma terapêutica estroprogestativa, salvo contra-indicações. Os estroprogestativos contínuos são prescritos em mulheres com antecedentes de epilepsia, com endometriose (se histerectomizada e em esquema de curta duração) e em mulheres que não pretendem ter hemorragias de privação. (Cavadas et al, 2010).

Segundo a “Timing Hypothesis” há uma janela temporal de oportunidade em que a THS deve ser utilizada com benefícios e que contempla o período compreendido entre o início da menopausa e os 10 anos seguintes. Os benefícios e os riscos actualmente aceites em mulheres que iniciam o tratamento hormonal nesse espaço de tempo são apresentados na figura 8 (Teede et al, 2011).



**Figura 8 –** Riscos e benefícios da THS em mulheres que iniciam tratamento no período de dez anos após a menopausa, durante 5 anos de tratamento.

Adaptado de Teede et al, 2011.

## Conclusão

É unânime que existem diferenças de género importantes que determinam respostas diferenciadas na fisiopatologia da doença cardiovascular. É consensual que a mulher apresenta uma maior protecção cardiovascular até à altura da menopausa. A partir daí o risco é superior ao dos homens. As acções dos estrogénios endógenos sobre o sistema cardiovascular e, particularmente, sobre o endotélio vascular têm sido apontadas como a causa da disparidade encontrada na incidência da doença cardiovascular entre mulheres na pré e pós-menopausa.

Os possíveis benefícios da THS na menopausa sobre as comorbilidades cardiovasculares ainda não se encontram estabelecidos. As conclusões mais importantes dos estudos recentes são que a THS não deve ser utilizada para a prevenção primária ou secundária da DCV.

A THS apresenta vantagens no tratamento de sintomas vasomotores, no tratamento da atrofia urogenital, na prevenção do cancro do cólon e na prevenção da osteoporose, com melhoria da qualidade de vida das mulheres na menopausa. Os riscos potenciais da THS são o carcinoma de mama, o tromboembolismo venoso, o AVC e o carcinoma do endométrio, incluindo-se também neste grupo a DCV.

## Bibliografia

Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ (2003) Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* 34(4): 1056-1083.

Alberts M, Ovbiagele B (2007) Current strategies for ischemic stroke prevention: role of multimodal combination therapies. *Journal of neurology* 254(10): 1414-1426.

Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S (2008) Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 8:148.

Barrett-Connor E, Grady D (1998) Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. *Annu Rev Public Health* 19(1): 55-72.

Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Kristensen SD, Widimsky P, McGregor K, Sechtem U, Tendera M, Hellemans I, Gomez JLZ, Silber S, Funck-Brentano C, Andreotti F, Benzer W,

Bertrand M, Betriu A, DeSutter J, Falk V, Ortiz AF, Gitt A, Hasin Y, Huber K, Kornowski R, Lopez-Sendon J, Morais J, Nordrehaug JE, Steg PG, Thygesen K, Tubaro M, Turpie AGG, Verheugt F, Windecker S (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 28(13): 1598-1660.

Billeci AMR, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G (2008) Hormone replacement therapy and stroke. *Current Vascular Pharmacology* 6(2): 112-123.

Bjorn D (2010) Cardiovascular disease risk factors: Epidemiology and risk assessment. *The American Journal of Cardiology* 105(1): 3A-9A.

Bozkurt B (2010) Where do we currently stand with advice on hormone replacement therapy for women? *Methodist Debakey Cardiovasc J* 6(4): 21-25.

Cavadas LF, Nunes A, Pinheiro M, Silva PT (2010) Abordagem da menopausa nos cuidados de saúde primários. *Acta Med Port* 23(2): 227-236.

Cheung RT (2001) Cerebrovascular disease-advances in management. *Hong Kong Med J* 7(1): 58-66.

Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, Kaaja R, Mikkola T, Palacios S, Preston R, Simon T, Stevenson J, Stramba-Badiale M (2007) Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *European Heart Journal* 28(16): 2028-2040.

Coulter SA (2011) Heart disease and hormones. *Tex Heart Inst J* 38(2): 137-141.

Dubey RK, Imthurn B, Barton M, Jackson EK (2005) Vascular consequences of menopause and hormone therapy: Importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovascular Research* 66(2): 295-306.

Endemann DH, Schiffrin EL (2004) Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology* 15(8): 1983-1992.

Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly D, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Andreotti F, Becher H, Dietz R, Fraser A, Gray H, Antolin RAH, Huber K, Kremastinos DT, Maseri A, Nesser HJ, Pasiarski T, Sigwart U, Tubaro M, Weis M (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *European Heart Journal* 27(11): 1341-1381.

Gokkusu C, Tata G, Ademoglu E, Tamer S (2010) The benefits of hormone replacement therapy on plasma and platelet antioxidant status and fatty acid composition in healthy postmenopausal women. *Platelets* 21(6): 439-444.

Gornik HL, Beckman JA (2005) Peripheral arterial disease. *Circulation* 111(13): e169-e172.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim E, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European Heart Journal* 28(19): 2375-2414.

Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G (2011) Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Event Prediction. *Hipertension*.

Haken GJ, Norman PE, Eikelboom JW (2006) Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease. *The Journal of the American Medical Association* 295(5): 547-553.

Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Santoro N (2005) KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 8(1): 3-12.

Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Pal, L, Santoro N, Taylor HS, Black DM (2011) Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 124(3) 199-205.

Haynes MP, Sinha D, Russel, KS, Collinge M, Fulton D, Morales-Ruiz, M, Sessa WC, Bender JR (2000) Membrane Estrogen Receptor Engagement Activates Endothelial Nitric Oxide Synthase via the PI3-Kinase Akt Pathway in Human Endothelial Cells. *Circulation Research* 87(8): 677-682.

Hayward CS, Kelly RP, Collins P (2000) The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovascular Research* 46(1): 28-49.

Hodis HN, Mack WJ (2011) A window of opportunity: the resduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age and time dependent. *Brain Research* 1379: 244-252.

Hulley S, Grady D (2009) Postmenopausal hormone treatment. *JAMA* 301 (23): 2493-2495.

Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW (2009) Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 53(15): 1343-1382.

Kass- Wolff JH, Fisher JE (2011) Menopause and the hormone controversy: clarification or confusion? *Nurse Pract* 36(7) 29-30.

Kenneth O (2001) Peripheral arterial disease. *The Lancet* 358(9289): 1257-1264.

Khalid MN (2005) The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Molecular aspects of Medicine* 26(1-2): 33-65.

Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO (2009) Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 54(23): 2205-2241.

Lukkarinen H, Hentinen M (2006) Treatments of coronary artery disease improve quality of life in the long term. *Nurs Res* 55(1): 26-33.

MacGregor E (2009) Headache and hormone replacement therapy in the postmenopausal woman. *Current Treatment Options in Neurology* 11 (1): 10-17.

Marso SP, Hiatt WR (2006) Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 47(5): 921-929.

Mendis S, Puska P, Norrving B (2011) *Global Atlas on Cardiovascular disease prevention and control*.

Menon DV, Vongpatanasin W (2006) Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treatments in Endocrinology* 5(1): 37-51.

Meyer MR, Hass E, Barton M (2006) Gender differences of cardiovascular disease. *Hypertension* 47(6): 1019-1026.

Mikkola TS, Clarkson TB (2002). Estrogen replacement therapy, atherosclerosis and vascular function. *Cardiovascular Research* 53(3): 605-619.

Napoli C (2011) Development mechanisms involved in the primary prevention of atherosclerosis and cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports* 13(2): 170-175.

Naseem KM (2005) The role of nitric oxide in cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine* 26(1-2): 33-65.

Nofer JR (2012) Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems. *Journal of Molecular Endocrinology*.

O'Keefe JH, Carter MD, Lavie CJ (2009) Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin Proc* 84(8): 741-757.

Olde B, Leeb-Lundberg LMF (2009) GPR30/GPER1: searching for a role in estrogen physiology. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 20(8): 409-416.

Oliveira VM, Gebara OC, Aldrighi JM (2011) So, now what? What are the risks of breast cancer and myocardial infarction among women receiving hormonal replacement therapy after menopause? *Rev Assoc Med Bras* 57(4): 355-357.

Pérez-Lopez FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS Review: Gender Differences in Cardiovascular Disease: Hormonal and Biochemical Influences. *Reproductive Sciences* 17(6): 511-531.

Pešek, K, Siniša R (2011) The Importance of Risk Factors Analysis in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. InTech.

Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S (2008) Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas* 61(4): 305-309.

Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT (2011) Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: Clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Research* 1379(0): 188-198.

Rossouw JE (2002) Hormones, genetic factors and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research* 53(3): 550-557.

Sader MA, Celermajer DS (2002) Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 53(3): 597-604.

Shifren JL, Schiff I (2010) Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstetrics & Gynecology* 115(4): 839-855.

Singh RB, Sharma JP, Rastogi V, Raghuvanshi RS, Moshiri M, Verma SP, Janus ED (1997) Prevalence of coronary artery disease and coronary risk factors in rural and urban populations of north India. *European Heart Journal* 18(11): 1728-1735.

Swern A (2010) A story of evidence based medicine: hormone replacement therapy and coronary heart disease in postmenopausal women. *Chance* 23(3):52-56.

Teede HJ, Vincent A (2011) Hormone therapy: where are we now? *Australian Family Physician* 40(5): 280.

Theroux P, Fuster V (1998) Acute Coronary Syndromes: Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *Circulation* 97(12): 1195-1206.

Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N (2010) Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: Novel insight from mice lacking all NO synthases. *Pharmacology & Therapeutics* 128(3): 499-508.

Utian WH (2005) Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 3:47.

Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, Gallaher JC, Grodstein F, Heiman JR, Henderson VW, Hodis HN, Karas RH, Lobo RA, Manson JE, Reid RL, Schmidt PJ, Stuenkel CA (2008) Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause- the Journal of the North American Menopause Society* 15(4): 584-602.

Utian WH, Bachmann GA, Cahill EB, Gallaher JC, Grodstein F, Heiman JR, Henderson VW, Hodis HN, Karas RH, Manson JE, Morfin-Martin JH, Reid RL, Stuenkel

CA, Waxman NJ, Wysocki S (2010) Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society* 17(2): 242-255.

Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzylo W, Thygesen C, Underwood, SR, Vahanian A, Wijns W (2003) Management acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *European Heart Journal* 24(1): 28-66.

Vancraeynest D, Pasquet A, Gerber BL, Vanoverschelde JLJ (2011) Imaging the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 57(20): 1961-1979.

Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchi S (2010) Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol* 24(6): 675-685.

Worthley SG, Fuster V, Helft G, Badimon JJ, Zaman AG (2000) Atherosclerosis and the vulnerable plaque- pathogenesis: Part I. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 30(5): 600-607.

Yang XP, Reckelhoff JF (2011) Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 20(2):133-138.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop

Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 8(9): 746-837.