

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

LUCAS SILVA TEDESCO GUIMARÃES

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DA TERAPIA HORMONAL PRECOCE VERSUS
TARDIA NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PASSO FUNDO, RS

2026

LUCAS SILVA TEDESCO GUIMARÃES

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DA TERAPIA HORMONAL PRECOCE VERSUS
TARDIA NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus
Passo Fundo – RS, como requisito parcial para obtenção
do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Shana Ginar da Silva

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ciciliana Maíla Zilio Rech

PASSO FUNDO, RS

2026

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Guimarães, Lucas Silva Tedesco
EFEITOS CARDIOVASCULARES DA TERAPIA HORMONAL PRECOCE
VERSUS TARDIA NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
/ Lucas Silva Tedesco Guimarães. -- 2026.
85 f.

Orientadora: Professora Doutora Shana Ginar da Silva
Co-orientadora: Professora Doutora Ciciliana Maila
Zilio Rech

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2026.

1. Terapia hormonal. 2. Pós-menopausa. 3. Doenças
cardiovasculares. 4. Janela de oportunidade. 5. Revisão
sistemática. I. Silva, Shana Ginar da, orient. II. Rech,
Ciciliana Maila Zilio, co-orient. III. Universidade
Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

LUCAS SILVA TEDESCO GUIMARÃES

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DA TERAPIA HORMONAL PRECOCE VERSUS
TARDIA NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de curso apresentado ao curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus
Passo Fundo – RS, como requisito parcial para obtenção
do grau de bacharel em Medicina.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em 16/06/2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Shana Ginar da Silva
Orientadora

Prof^ª. M^a. Andréia Jacobo
Avaliador

Prof^ª. Dr^ª. Karen Oppermann Lisbôa
Avaliador

Dedico este trabalho à minha família, em especial àqueles que sempre me incentivaram em direção ao conhecimento e à moralidade.

AGRADECIMENTOS

Em um primeiro momento, agradeço em especial ao meu pai, Sandro Tedesco Guimarães, pelo qual tenho uma imensa gratidão e admiração, com certeza alguém ímpar em minha vida e que é um grande parceiro e incentivador, sempre me transmitindo valores morais e me corrigindo em direção ao caminho do conhecimento.

À minha mãe, Thays Silva Guimarães (*in memoriam*), tenho uma eterna gratidão por tudo que fez por mim enquanto em vida, uma pessoa cheia de amor e sorrisos a quem eu também dedico este trabalho. Nos deixou, além da saudade, o legado de uma história de vida marcada por superações que eu tenho orgulho de contar a todos. Meus avós e tios foram cruciais para a formação da minha personalidade e sempre estiveram presentes na minha criação, não há como não os agradecer.

À minha namorada, Isabel Benevides Frossard, tenho uma inestimável gratidão pelo apoio e pelo amor que recebo diariamente dela, com certeza uma pessoa admirável, insubstituível e que hoje é um dos grandes pilares da minha vida pessoal.

Por fim, não poderia deixar de agradecer a todos constituintes do corpo docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) em Passo Fundo, pessoas que, além de ótimos profissionais, me acolheram desde o começo na universidade e sempre foram exemplo de dedicação e comprometimento com a arte de ensinar, me refiro especialmente às professoras Shana Ginar da Silva e Ciciliana Maíla Zilio Rech, as quais foram indispensáveis e extremamente cruciais para o processo de desenvolvimento desse projeto.

A ciência não apenas é compatível com a espiritualidade; é uma profunda fonte de espiritualidade. Quando reconhecemos nosso lugar em uma imensidade de anos-luz e na passagem das idades, quando apreendemos a complexidade, a beleza e a subtilidade da vida, então esse sentimento de elevação, esse senso de exaltação e humildade combinados, é seguramente espiritual (Sagan, 1996, p. 45).

APRESENTAÇÃO

Este documento constitui um Trabalho de Conclusão (TC) apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo, Rio Grande do Sul, sob a orientação da Prof^ª. Dr^ª. Shana Ginar da Silva e coorientação da Prof^ª. Dr^ª. Ciciliana Maíla Zilio Rech. O trabalho intitula-se “Efeitos cardiovasculares da reposição hormonal de estrogênio em relação ao período de início da terapia na pós-menopausa: uma revisão sistemática” e se encontra em conformidade com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do curso. O trabalho é composto pelo projeto de pesquisa, pelo relatório de pesquisa e pelo artigo científico, desenvolvidos ao longo de três semestres do curso de Medicina da UFFS. A primeira etapa, constituída pelo projeto de pesquisa, foi executada ao longo do Componente Curricular (CCr) do Trabalho de Curso I, cursado no primeiro semestre de 2025. A segunda, composta pelo relatório de pesquisa, foi executada ao longo do CCr de Trabalho de Curso II, cursado no segundo semestre de 2025. A terceira seção deste trabalho apresenta o artigo científico, desenvolvido no CCr do Trabalho de Curso III, durante o primeiro semestre de 2026. Este artigo foi elaborado a partir da implementação prática do projeto de pesquisa, envolvendo a coleta e a análise de dados obtidos por meio de buscas nas bases de dados. Trata-se, pois, de uma revisão sistemática da literatura que almeja a síntese de evidências em prol da saúde da mulher. Espera-se que as conclusões acerca da reposição hormonal de estrogênio durante a pós-menopausa possam embasar recomendações médicas que auxiliem as mulheres que estão passando ou irão passar pelo climatério e senilidade, suas mudanças fisiológicas e desafios inerentes a esses períodos.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da terapia hormonal (TH) sobre desfechos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa, com ênfase na modificação do risco pelo momento de início em relação à menopausa. **Métodos:** Revisão sistemática conduzida e descrita conforme diretrizes PRISMA, registrada no PROSPERO (CRD420251145132). Busca realizada em fevereiro de 2026 nas bases MEDLINE/PubMed, Cochrane Library e Scopus, sem restrições para data de publicação e restrição de idioma para trabalhos em português, inglês ou espanhol. Incluídos exclusivamente ECRs com mulheres na pós-menopausa, intervenção sistêmica com estrogênio isolado ou combinado por período ≥ 12 meses, com desfechos cardiovasculares. Risco de viés avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 2. **Resultados:** Dos 1.735 artigos identificados, 23 ECRs foram incluídos, abrangendo mais de 45.000 mulheres. O início precoce da TH com estrogênio isolado em mulheres com menos de 10 anos de menopausa associou-se a tendências de redução de DAC e mortalidade, com benefício mais expressivo entre 50 e 59 anos. O início tardio, principalmente após 20 ou mais anos, associou-se a aumento significativo do risco coronariano e cerebrovascular. O risco de AVC mostrou-se elevado em ambos os regimes, sem modificação pela idade de início. O TEV foi aumentado em todas as faixas etárias, com maior magnitude na terapia combinada. **Conclusão:** Os efeitos cardiovasculares da TH são modulados pelo momento de início e pelo regime terapêutico. Uma janela de oportunidade cardiovascular foi identificada para o início precoce com estrogênio isolado, não se estendendo ao risco tromboembólico, que constitui contraindicação transversal nos regimes orais avaliados, não devendo, porém, ser extrapolado para formulações transdérmicas com progesterona micronizada, cujo perfil de risco é substancialmente mais favorável. A interpretação dos achados deve considerar limitações relevantes: população do WHI com idade média de 63,3 anos, uso exclusivo de formulações orais com MPA, análises de subgrupo predominantemente post hoc e ausência de representação de formulações contemporâneas. A lacuna de ECRs com desfechos clínicos primários, formulações atuais e populações recém-menopausadas permanece crítica. Esses achados reforçam a necessidade de personalização clínica e de novos ensaios randomizados.

Palavras-chave: Pós-Menopausa; Terapia de Reposição de Estrogênios; Doenças Cardiovasculares; Tromboembolia Venosa; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of hormone therapy (HT) on cardiovascular outcomes in postmenopausal women, with emphasis on risk modification by timing of initiation relative to menopause. **Methods:** Systematic review conducted and reported according to PRISMA guidelines, registered in PROSPERO (CRD420251145132). The search was performed in February 2026 in the MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, and Scopus databases, with no restrictions on publication date and language restrictions limited to studies published in Portuguese, English, or Spanish. Only RCTs involving postmenopausal women receiving systemic estrogen alone or combined with progestogen for a period of ≥ 12 months and reporting cardiovascular outcomes were included. Risk of bias was assessed using the Cochrane RoB 2 tool. **Results:** Of the 1,735 articles identified, 23 RCTs were included, encompassing more than 45,000 women. Early initiation of HT with estrogen alone in women within 10 years of menopause was associated with trends toward reduction in coronary artery disease and mortality, with the most pronounced benefit observed in the 50–59 age group. Late initiation, particularly after 20 or more years, was associated with a significant increase in coronary and cerebrovascular risk. The risk of stroke was consistently elevated across both therapy types, with no modification by age at initiation. Venous thromboembolism risk was increased across all age groups, with greater magnitude for combined therapy. **Conclusion:** The cardiovascular effects of HT are modulated by timing of initiation and type of therapeutic regimen. A cardiovascular window of opportunity was identified for early initiation with estrogen alone, which does not extend to thromboembolic risk, a transversal contraindication in the oral regimens evaluated, and should not be extrapolated to transdermal formulations with micronized progesterone, whose risk profile is substantially more favorable. Interpretation of findings must account for relevant limitations: the WHI population had a mean age of 63.3 years, exclusively oral formulations with MPA were used, subgroup analyses were predominantly post hoc, and contemporary formulations are not represented. The gap in RCTs with primary clinical endpoints, current formulations, and recently menopausal populations remains critical. These findings reinforce the need for clinical personalization and for new randomized trials.

Keywords: Postmenopause; Estrogen Replacement Therapy; Cardiovascular diseases; Venous Thromboembolism; Systematic Review.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
DCV	Doenças cardiovasculares
RHE	Reposição hormonal de estrogênio
DAC	Doença arterial coronariana
AVE	Acidente vascular encefálico
EEC	Estrogênios equinos conjugados
TEV	Tromboembolismo venoso
ECR	Ensaio clínico randomizado
VO	Via oral
TEV	Tromboembolismo venoso
WHI	Women's Health Initiative
TM	Transição menopausal
EMlc	Espessura médio-intimal carotídea
FSH	Hormônio folículo-estimulante
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ECE	Estrogênios conjugados equinos
VO	Via oral
DOPS	Danish Osteoporosis Prevention Risk
NHS	Nurse's Health Study
RR	Risco relativo
HR	Hazard ratio
MACE	Eventos cardiovasculares maiores

LISTA DE SÍMBOLOS

Σ	Somatório
$\neg$	Negação lógica
$\cap$	Intersecção

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	DESENVOLVIMENTO	16
2.1	PROJETO DE PESQUISA	16
2.1.1	Tema	16
2.1.2	Problemas.....	16
2.1.3	Hipóteses	16
2.1.4	Objetivos	16
2.1.4.1	<i>Geral.....</i>	<i>16</i>
2.1.4.2	<i>Específico.....</i>	<i>17</i>
2.1.5	Justificativa	17
2.1.6	Referencial teórico.....	18
2.1.6.1	<i>Formulações à base de estrogênio presentes no mercado e correlações clínicas</i>	<i>18</i>
2.1.6.2	<i>Fisiologia da transição cardiovascular da menopausa.....</i>	<i>18</i>
2.1.6.3	<i>Efeito cardiovascular associado à reposição hormonal de estrogênio entre</i> <i>diferentes idades de início da terapia.....</i>	<i>20</i>
2.1.7	Metodologia.....	21
2.1.7.1	<i>Tipo de estudo</i>	<i>21</i>
2.1.7.2	<i>Local e período de realização.....</i>	<i>21</i>
2.1.7.3	<i>População e amostra</i>	<i>22</i>
2.1.7.4	<i>Crítérios de inclusão e exclusão</i>	<i>22</i>
2.1.7.5	<i>Fontes de informação.....</i>	<i>22</i>
2.1.7.6	<i>Estratégia de busca.....</i>	<i>22</i>
2.1.7.7	<i>Avaliação da elegibilidade dos estudos.....</i>	<i>23</i>
2.1.7.8	<i>Extração e análise dos dados</i>	<i>23</i>
2.1.7.9	<i>Avaliação metodológica da qualidade dos estudos incluídos</i>	<i>24</i>
2.1.7.10	<i>Análise estatística</i>	<i>24</i>
2.1.7.11	<i>Resultados esperados.....</i>	<i>24</i>
2.1.7.12	<i>Aspectos éticos</i>	<i>25</i>
2.1.8	Recursos	25
2.1.9	Cronograma.....	25
	REFERÊNCIAS.....	27

APÊNDICE 1 – TABELA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ARTIGOS	30
ANEXO A – COCHRANE RISK OF BIAS 2 (ROB 2).....	31
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA.....	40
3 ARTIGO CIENTÍFICO	42
RESUMO	43
ABSTRACT	44
INTRODUÇÃO	45
MATERIAIS E MÉTODOS	46
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	47
EXTRAÇÃO DE DADOS.....	48
RESULTADOS	48
CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E AMOSTRA.....	53
RESULTADOS POR DESFECHOS CARDIOVASCULARES	62
DISCUSSÃO	65
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
REFERÊNCIAS.....	79

1 INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade em mulheres (Vogel *et al.*, 2021). Somado a isso, alterações cardiometabólicas que ocorrem durante a transição da menopausa, aumentam, em conjunto com fatores de risco etários, significativamente o risco de DCV em indivíduos do sexo feminino a partir dos 60 anos de idade (Nappi *et al.*, 2022). Além disso, conforme ressaltado em um segundo momento por Voguel *et al.* (2021), diferenças específicas por sexo nos fatores de risco de DCV, apresentação clínica e percepção de risco corroboram para que as DCV sejam pouco estudadas, reconhecidas, diagnosticadas e tratadas em mulheres. Por exemplo, na DAC, apenas uma pequena parte das mulheres apresentam os sintomas clássicos de dor torácica (31% comparado a 42% em homens) e elas geralmente apresentam sintomas de dispneia, astenia, dor em membro superior, dorso ou mandíbula, palpitações, tontura e/ou hiporexia (Canto *et al.*, 2007).

Entende-se que a reposição hormonal de estrogênio (RHE) possa atenuar o remodelamento vascular que se inicia na pré-menopausa. Conforme Lakatta (2003), o aumento da idade e a menopausa estão diretamente relacionados a um aumento da disfunção endotelial, proliferação das células musculares lisas da camada íntima e aumento da prevalência de placas ateroscleróticas. Além disso, com a baixa de estrogênio, a razão entre andrógenos e estradiol aumenta. Hormônios andrógenos induzem a vasoconstrição e o crescimento das células musculares lisas, além da exacerbação de processos ateroscleróticos e remodelamentos arteriais pró-ateroscleróticos. Em conjunto com o fator etário, esse aumento da razão entre andrógenos e estrógenos é um mecanismo acessório no processo de aumento do risco cardiovascular observado ao longo da menopausa.

Sintomas vasomotores também acompanham cerca de 80% das mulheres durante a transição da menopausa, com uma duração mediana em torno de 7 anos (Avis *et al.*, 2015). Porém, uma significativa porção ainda persiste com estes sintomas em idades iguais ou superiores a 60 anos (Gartoulla *et al.*, 2015). Dentro dessa problemática que a RHE surge como o melhor manejo para alívio de sintomas (MacLennan *et al.*, 2004).

Entre os possíveis benefícios da RHE, pode-se mencionar a melhora do perfil lipídico e a diminuição da resistência periférica à insulina a longo prazo no grupo mulheres que receberam estrogênios equinos conjugados (EEC), quando comparado com o grupo placebo (NUDY *et al.*, 2025). Somado a isso, outros achados sobre a composição corporal e controle do tônus vascular também foram mencionados nos estudos de Hetemäki *et al.* (2025) e Mendelsohn e Karas (1999), respectivamente.

Porém, a partir dos resultados do Women's Health Initiative (WHI), inúmeros paradigmas foram surgindo acerca dos impactos cardiovasculares da RHE. Entre eles, vale destacar o aumento nos riscos de DAC, AVE e tromboembolismo venoso (TEV) (Rossouw *et al.*, 2002).

Desse modo, é notória a importância de uma análise abrangente e detalhada acerca dessa temática, tendo-se em vista a necessidade de estratificação dos riscos associados a essa terapia, bem como os possíveis benefícios que possam vir a contribuir para o manejo clínico de parte do público feminino.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

Efeitos cardiovasculares da reposição hormonal de estrogênio em relação à idade de início da terapia na pós-menopausa.

2.1.2 Problemas

Qual é a relação entre a idade de início da terapia de reposição hormonal na pós-menopausa com os efeitos cardiovasculares observados?

2.1.3 Hipóteses

A terapia de reposição hormonal com estrogênio promove um efeito cardioprotetor para mulheres que iniciam a terapia ao longo da pós-menopausa, porém o risco de acidente vascular encefálico e tromboembolismo venoso parece aumentar ao passo que as mulheres se aproximam dos 60 anos de idade ou da fase tardia da pós-menopausa. Na pós-menopausa tardia, a cardioproteção será menor, inclusive com maior risco de tromboembolismo venoso e acidente vascular encefálico do que nas mulheres que iniciaram a terapia no começo desse ciclo. O período em que a terapia é iniciada impacta diretamente nos desfechos e na intensidade deles. Quanto mais tarde e próxima dos 60 anos de idade for iniciada a terapia, piores tendem a ser os desfechos analisados, inclusive com menores efeitos sobre a diminuição do RCV.

2.1.4 Objetivos

2.1.4.1 Geral

Avaliar os efeitos cardiovasculares da terapia de reposição hormonal de estrogênio em relação à idade de início da terapia ao longo da pós-menopausa.

2.1.4.2 Específico

Investigar a relação entre a idade de início da terapia de reposição hormonal de estrogênio ao longo da pós-menopausa com a intensidade dos riscos e benefícios cardiovasculares observados.

2.1.5 Justificativa

O presente estudo teve como motivação dúvidas observadas ao longo de vivências em campos práticos e teóricos da trajetória acadêmica no que tange aos riscos e aos benefícios cardiovasculares da reposição hormonal de estrogênio durante a menopausa.

Sabe-se que a reposição hormonal com estrogênio já é recomendada há pelo menos mais de 60 anos (Wallach; Henneman, 1959). Entretanto, conforme a ciência foi avançando e mais estudos foram sendo realizados, contrapontos e paradigmas relacionados aos achados iniciais de proteção cardiovascular dessa terapia foram evidenciados.

Seguindo essa perspectiva, é fundamental realizar uma revisão sistemática da literatura não só para promover a reprodutibilidade das evidências já existentes, mas também para esclarecer de forma mais detalhada essa questão central relacionada à proteção cardiovascular atrelado à terapia, visando tanto orientar o tratamento para um grupo que possa se beneficiar dele quanto determinar quais mulheres apresentam contraindicações.

Após buscas preliminares em bases de dados nacionais e internacionais, constata-se que diferentes ECRs apresentam diferentes resultados, mas que em um contexto geral apontam para contraindicações que limitam a RHE para um público mais restrito daquele preconizado no começo do século XXI, por exemplo, em que a prevalência da RHE alcançou patamares altos até o ano de 2002, com consequente declínio observado pós-2002 devido aos resultados de estudos da Women's Health Initiative (WHI), conforme mencionado no trabalho de Crawford *et al.* (2018).

Por conseguinte, espera-se que o presente estudo possa elucidar melhor essas inquietudes pertinentes acerca da RHE, de forma que a prática clínica ganhe novas evidências acerca dos efeitos observados em relação à RHE.

2.1.6 Referencial teórico

2.1.6.1 Formulações à base de estrogênio presentes no mercado e correlações clínicas

Existem diferentes e diversas formulações hormonais utilizadas na RHE, sendo elas divididas principalmente entre: estrogênios conjugados equinos (ECE), sintéticos conjugados de estrogênio, 17 β -estradiol e Estrapipato. Quanto às formulações conjugadas, é esperado que elas sejam menos seguras pois supostamente aumentam os riscos de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação ao 17 β -estradiol, o qual possui menos efeitos indesejados em comparação aos demais, devido à sua maior semelhança com a estrutura química do estrogênio endógeno (Vinogradova; Coupland; Hippisley-cox, 2019). Outro estudo, publicado por Canonico et al. (2008), corrobora esses achados, ao encontrar que os estrogênios conjugados orais (principalmente ECE) aumentaram o risco de TEV em 2,5 vezes, enquanto que o 17 β -estradiol transdérmico não apresentou aumento significativo. Conforme Manson *et al.* (2013), as formulações de ECE oral sozinho ou combinado com progestágeno também aumenta os riscos de TEV, principalmente em mulheres com idade superior aos 60 anos de idade, o que possivelmente ocorre por conta do metabolismo hepático das formulações orais.

Nessa lógica, parece que a via de administração da terapia também impacta diretamente nos desfechos analisados, principalmente ao comparar-se a via transdérmica com a oral. É provável que o 17 β -estradiol transdérmico afete menos a coagulação e os lipídeos, reduzindo riscos, enquanto que o oral pode aumentar esses fatores devido ao metabolismo pela via hepática. Resultados que corroboram isso foram encontrados, por exemplo, no estudo de Scarabin *et al.* (2003), em que a reposição de estrogênio via oral (VO) esteve associada a um risco relativo de TEV maior do que aquele encontrado na reposição transdérmica. Contudo, as evidências que sustentam benefício cardiovascular residem em estudos que se basearam na reposição VO de estrogênio, e não na transdérmica (Stuckey, 2024). Dessa forma, a ciência ainda necessita de mais estudos que tenham como base a via transdérmica para que se possa chegar às evidências necessárias entre as diferenças dessas duas vias de administração da terapia de RHE.

2.1.6.2 Fisiologia da transição cardiovascular da menopausa

De acordo com Hall (2015), o período da menopausa é definido por meio de um diagnóstico retrospectivo em que a mulher fica no mínimo 12 meses sem atividade menstrual.

A transição normalmente tem início com ciclos irregulares e pode variar entre mulheres. De modo geral, a menopausa encerra o ciclo reprodutivo e folicular ovariano e a transição menopausal (TM) possui inúmeros fatores que determinam o início e a duração, como a etnicidade, o índice de massa corporal (IMC) e a história prévia ginecológica. A obesidade parece impactar no começo tardio da TM, mas não na sua duração, ao passo que afro-americanas possuem uma transição mais duradoura do que as caucasianas.

Conforme publicado por Derby *et al.* (2009), durante a TM ocorrem aumentos graduais nos níveis de colesterol total e LDL, com pico situado no término da perimenopausa e começo da pós-menopausa. Além disso, contrariando achados epidemiológicos que correlacionam níveis altos de HDL como fator protetivo cardiovascular, o estudo de El Khoudary (2017) indica que níveis séricos aumentados de HDL em mulheres de meia-idade estão associados a um maior RCV. Seguindo nessa mesma lógica, o estudo de Kosmas *et al.* (2016) indica que antes da menopausa, níveis aumentados de HDL estão associados a uma menor espessura médio-intimal carotídea (EMIC), o que é revertido na pós-menopausa, em que valores aumentados de HDL foram associados ao alargamento da EMIC, uma importante medida para estimar o remodelamento e a saúde vascular. Formidavelmente, conforme El Khoudary *et al.* (2016), a correlação entre partículas largas de HDL e a habilidade do HDL em promover o efluxo do colesterol, essa correlação foi mais forte no período anterior à menopausa do que no período pós-menopausa.

Adicionalmente, o fator ganho de peso também pode ser observado durante a menopausa, embora esteja mais associado à idade (Sowers *et al.*, 2007). Porém, esse mesmo estudo indica transição da composição corporal em direção ao aumento de massa gordurosa, o que vai ao encontro daquilo publicado por Lovejoy *et al.* (2008).

Aumento de fatores de risco para síndrome metabólica, como hipertensão, dislipidemia, distúrbios do metabolismo da glicose e obesidade abdominal central, também são relacionadas à TM, conforme publicado por Grundy (2007). De modo geral, a TM parece impactar os componentes da síndrome metabólica de uma forma ampla, e não apenas isoladamente.

O período da perimenopausa tardia parece ser o estágio com significativos aumentos da EMIC e diâmetro da camada adventícia da carótida (El Khoudary *et al.*, 2013), um momento em que tanto os níveis de lipídeos quanto o risco de síndrome metabólica pioram.

Oscilações nos níveis séricos de estradiol e hormônios folículo-estimulante (FSH) também são observadas ao longo da TM. De modo geral, o estrogênio começa a diminuir em torno de 2 anos antes do último período menstrual, ao passo que o FSH começa a sofrer tendência de aumento em uma média de 6 anos antes da última menstruação (Randolph *et al.*,

2011). Padrões hormonais ao longo da TM ocorrem de forma não linear e possuem relação com a raça e o IMC pré-menopausa. Em mulheres não obesas, o padrão de aumento do estradiol antes da última menstruação foi mais observado do que nas mulheres obesas, em que o estradiol mantém um padrão mais estável e o FSH mantém valores mais pronunciados. IMC e fatores de risco como a obesidade parecem impactar de forma mais direta nos padrões hormonais durante a TM do que questões étnicas, embora mulheres afro-americanas possuam maior tendência a experimentar uma TM com níveis estáveis de estradiol, sem relação como IMC (Tepper *et al.*, 2012).

2.1.6.3 Efeito cardiovascular associado à reposição hormonal de estrogênio entre diferentes idades de início da terapia

De acordo com os resultados do estudo Women's Health Initiative (WHI), existe uma “janela de oportunidade” que consiste nos 10 primeiros anos após a última menstruação da mulher, a qual é de extrema importância para o início da RHE, de forma que intervenções posteriores a esse período impliquem em desfechos cardiovasculares diferentes dos observados em intervenções mais precoces. De certa forma, isso vai ao encontro dos resultados encontrados pelos estudos de Rossouw *et al.* (2007), Boardman *et al.* (2015) e Gu *et al.* (2024), em que o início da terapia dentro desse período de 10 anos esteve associado a um maior efeito protetor cardiovascular da RHE em relação às mulheres que iniciaram a terapia de forma tardia. Segundo Hodis e Mack (2022), conforme ensaios como o Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) e subanálises do WHI em mulheres com menos de 60 anos, a RHE está associada à redução de até 30-40% na mortalidade total, inclusive com proteção cardiovascular que garante redução de eventos cardiovasculares em até 50%. Isso contrasta com o início tardio da terapia, o que inclusive pode aumentar os riscos de eventos cardiovasculares indesejados, especialmente naquelas com mais de 60 anos de idade. No estudo de Hodis *et al.* (2016), foi evidenciado que no grupo de mulheres com RHE de início precoce (<6 anos desde a menopausa), o estradiol reduziu significativamente a taxa de aumento da progressão da aterosclerose em comparação com o placebo (aumento médio de 0,0078 mm/ano no grupo estradiol *versus* 0,0088 mm/ano no placebo, $p=0,008$), o que indica um efeito protetor contra a progressão aterosclerótica. Já no grupo de mulheres tardias (≥ 10 anos desde a menopausa), não houve diferença significativa na progressão da aterosclerose entre o grupo estradiol e o placebo (aumento médio de 0,0084 mm/ano *versus* 0,0087 mm/ano, $p=0,29$), o que sugere que a terapia iniciada tardiamente não

retarda a aterosclerose. O estudo de Mendelsohn e Karas (2005) corrobora esse achado ao explicar o mecanismo bioquímico complexo em que a doença aterosclerótica gradualmente conduz a uma perda de receptores de estrogênio e a formação de placas ateroscleróticas mais instáveis, o que explica esse intervalo ideal para início da RHE. Reanálises do estudo Nurse's Health Study (NHS) encontraram que mulheres com início precoce obtiveram uma redução significativa do risco de DAC, inclusive com melhores resultados associados a formulações puras de estrogênio, quando comparadas às formulações combinadas com progestógenos (Grodstein, Manson e Stampfer, 2006). Contudo, nesse mesmo estudo, entre aquelas com pelo menos 10 anos desde a menopausa, não foi encontrada uma relação significativa entre a RHE e risco de DAC. Todos esses resultados apresentados a partir de diferentes estudos sugerem um intervalo relativamente curto em que a RHE possa atuar em benefício de uma proteção cardiovascular, enquanto que o início tardio se torna um pouco problemático e com menores evidências de benefícios.

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura que seguirá as recomendações do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (PAGE *et al.*, 2021).

2.1.7.2 Local e período de realização

A pesquisa será realizada junto ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo (RS), no período de agosto de 2025 a julho de 2026.

2.1.7.3 População e amostra

Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura, a “população-alvo” será composta por mulheres expostas à terapia de RHE e extraída de estudos que tenham avaliado os efeitos cardiovasculares da reposição hormonal de estrogênio durante a pós-menopausa. Para a definição da amostra, serão incluídos todos os estudos considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo desta revisão sistemática.

2.1.7.4 Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos artigos com as seguintes características: (1) Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) que estudem os efeitos cardiovasculares da RHE em mulheres expostas, em comparação às não expostas; (2) Grupo intervenção deverá conter mulheres na pós-menopausa; (3) Desfechos cardiovasculares (morbimortalidade, eventos isquêmicos, doenças coronarianas e/ou tromboembolismo venoso) devem configurar entre os desfechos primários ou secundários; (4) Composições hormonais utilizadas devem ser à base de estrogênio, independente de serem conjugadas ou não; (5) Via de administração da RHE via oral ou via transdérmica. Quaisquer estudos que não se encaixem nos parâmetros de inclusão mencionados ou que apresentem dados redundantes, serão excluídos da seleção de artigos.

2.1.7.5 Fontes de informação

As bases de dados a serem utilizadas no estudo correspondem a SCOPUS, MEDLINE e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Além disso, serão realizadas buscas manuais em revistas e jornais online como The New England Journal of Medicine, Journal of Womens Health, Climacteric, Menopause, BMC Women’s Health e Hormone and Behavior, junto com a busca de artigos nas listas de referências dos artigos selecionados na revisão.

2.1.7.6 Estratégia de busca

A estratégia de busca será realizada de forma individual, na interface de cada base de dados, por meio dos seguintes descritores: *post-menopause* OR *post-menopausal women* AND

cardiovascular diseases AND hormone replacement therapy OR menopausal hormone therapy OR estrogen replacement therapy OR estradiol OR estrogen OR progestin OR progestogen OR medroxyprogesterone acetate OR dydrogesterone OR norethisterone OR conjugated estrogens OR conjugated equine estrogens OR oestrogen AND randomized controlled trial OR RCT. Os descritores mencionados poderão sofrer ajustes de acordo com a base de dado pesquisada. Não haverá restrições quanto à data das publicações ou quanto ao idioma publicado. Nesse processo, os estudos incluídos serão salvos no software Zotero 7.0.15 ® para realização da triagem dos estudos. Os processos de pesquisa e de triagem serão realizados de forma independente por dois pesquisadores, com possíveis discordâncias resolvidas por meio de um consenso. Se houver persistência de qualquer desacordo, um terceiro avaliador será consultado para que haja uma resolução e consenso. Assim que o projeto de pesquisa for finalizado e aprovado, este estudo será registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

2.1.7.7 Avaliação da elegibilidade dos estudos

A avaliação da elegibilidade será realizada por meio de duas fases, sendo a primeira composta pela leitura do título e resumo. Já a fase posterior, consistirá na leitura minuciosa do manuscrito em forma de texto completo, onde será utilizado um questionário padronizado com perguntas que remetem aos critérios de inclusão mencionados anteriormente.

2.1.7.8 Extração e análise dos dados

Utilizando como subsídio os artigos previamente selecionados e triados, os dados pertinentes serão sistematicamente extraídos por meio de um formulário padronizado e transferidos a uma planilha eletrônica no software Excel ® ([Apêndice 1](#)). A estrutura do formulário e a classificação dos dados será feita de acordo com a lista abaixo:

1. Autor principal
2. Ano de publicação
3. Delineamento do estudo
4. Composição hormonal utilizada no grupo intervenção
5. Tamanho da amostra

6. Faixa etária da amostra
7. Idade de início do tratamento
8. Via de administração da reposição
9. Tempo de seguimento (anos)
10. Desfechos cardiovasculares analisados
11. Outros achados

2.1.7.9 Avaliação metodológica da qualidade dos estudos incluídos

Os estudos selecionados serão formalmente avaliados por meio da escala Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) (Higgins *et al.*, 2011) ([Anexo A](#)), a qual possui seções de perguntas que buscam avaliar o risco de viés presente nos ensaios clínicos randomizados que serão avaliados.

2.1.7.10 Análise estatística

A meta-análise, se possível de ser aplicada por conta da homogeneidade dos dados obtidos, será realizada por meio do software Cochrane RevMan 5.4 ®, utilizando os modelos estatísticos apropriados às variáveis dicotômicas obtidas.

2.1.7.11 Resultados esperados

Espera-se encontrar um fator cardioprotetor atrelado à reposição hormonal à base de estrogênio, com impactos positivos sobre o risco cardiovascular e doenças arteriais coronarianas; um aumento do risco de tromboembolismo venoso e acidente vascular encefálico, principalmente em mulheres na pós-menopausa; um efeito cardioprotetor atrelado à terapia menor em mulheres durante a pós-menopausa; uma relação com a idade de início, em que quanto mais elevada, menores os efeitos cardioprotetores e maiores os desfechos indesejados.

Elaboração do artigo científico												
Divulgação dos resultados												

Fonte: elaborada pelo autor, 2025.

REFERÊNCIAS

- AVIS, N. E. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 4, p. 531-539, 2015. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
- BOARDMAN, H. M. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. **Cochrane Database Systematic Review**. 2015 Mar 10;2015(3):CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- CANONICO, M. et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 336, n. 7655, p. 1227-1231, 2008. DOI: 10.1136/bmj.39555.441944.BE.
- CANTO, J. G. et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 22, p. 2405-2413, 2007. DOI: 10.1001/archinte.167.22.2405.
- CORPORATION FOR DIGITAL SCHOLARSHIP. Zotero. [S.l.]: Corporation for Digital Scholarship, 2024. Disponível em: <https://www.zotero.org>. Acesso em: 8 maio 2025.
- CRAWFORD, S. L. et al. Menopausal hormone therapy trends before versus after 2002: impact of the Women's Health Initiative study results. **Menopause**, v. 26, n. 6, p. 588-597, 2019. DOI: 10.1097/GME.0000000000001282.
- DERBY, C. A. et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n. 11, p. 1352-1361, 2009. DOI: 10.1093/aje/kwp043.
- EL KHOUDARY, S. R. HDL and the menopause. **Current Opinion in Lipidology**, v. 28, n. 4, p. 328-336, 2017. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000432.
- EL KHOUDARY, S. R. et al. Cholesterol efflux capacity and subclasses of HDL particles in healthy women transitioning through menopause. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 9, p. 3419-3428, 2016. DOI: 10.1210/jc.2016-2144.
- EL KHOUDARY, S. R. et al. Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 10, n. 4, p. 962-969, 2016. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.04.008.
- EL KHOUDARY, S. R. et al. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. **Menopause**, v. 20, n. 1, p. 8-14, 2013. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182611787.
- GARTOULLA, P. et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. **Menopause**, v. 22, n. 7, p. 694-701, 2015. DOI: 10.1097/GME.0000000000000383.
- GRODSTEIN, F.; MANSON, J. E.; STAMPFER, M. J. Hormone Therapy and Coronary Heart Disease: The Role of Time since Menopause and Age at Hormone Initiation. **Journal of Women's Health**, v. 15, n. 1, p. 35-44. DOI: 10.1089/jwh.2006.15.35.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 2, p. 399-404, 2007. DOI: 10.1210/jc.2006-0513.

Gu Y, *et al.* The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. **BMC Womens Health**, v. 23, n. 1, p. 60, 2024. DOI: 10.1186/s12905-023-02788-0.

HALL, J. E. Endocrinology of the menopause. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 44, n. 3, p. 485-496, 2015. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.010.

HETEMÄKI, N. et al. Adipose tissue sex steroids in postmenopausal women with and without menopausal hormone therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 110, n. 2, p. 511-522, 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgae458.

Higgins, J. P. T, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 353, 2011. DOI:10.1136/bmj.d5928

HODIS, H. N.; MACK, W. J. Menopausal hormone replacement therapy and reduction of all-cause mortality and cardiovascular disease: it is about time and timing. **The Cancer Journal**, v. 28, n. 3, p. 208-223, 2022. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000591.

HODIS, H. N. et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 13, p. 1221-1231, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoal505241.

LAKATTA, E. G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 490-497, 2003. DOI: 10.1161/01.CIR.0000048894.99865.02.

LOVEJOY, J. C. et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 6, p. 949-958, 2008. DOI: 10.1038/ijo.2008.25.

MACLENNAN, A. H. et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, CD002978, 2004. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2.

MANSON, J. E. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. **JAMA**, v. 310, n. 13, p. 1353-1368, 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.278040.

MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 23, p. 1801-1811, 1999. DOI: 10.1056/NEJM199906103402306.

MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. Molecular and Cellular Basis of Cardiovascular Gender Differences. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1583-1587, 2005. DOI: 10.1126/science.1112062

NAPPI, R. E. et al. Menopause: a cardiometabolic transition. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 6, p. 442-456, 2022. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00076-6.

NUDY, M. et al. Long-term changes to cardiovascular biomarkers after hormone therapy in the Women's Health Initiative hormone therapy clinical trials. **Obstetrics & Gynecology**, v. 145, n. 4, p. 357-367, 2025. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005862.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

RANDOLPH, J. F. et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 3, p. 746-754, 2011. DOI: 10.1210/jc.2010-1746.

ROSSOUW, J. E. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 3, p. 321-333, 2002. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.

SAGAN, C. Um mundo assombrado por demônios: a ciência vista como uma vela no escuro. Tradução de Rosaura Eichemberg. São Paulo: **Companhia das Letras**, 1996.

SCARABIN, P. Y. et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. **The Lancet**, v. 362, n. 9382, p. 428-432, 2003. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14066-4.

SOWERS, M. et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 3, p. 895-901, 2007. DOI: 10.1210/jc.2006-1393.

STUCKEY, B. G. A. From cardiovascular protection to cardiovascular risk: the metamorphosis of menopausal hormone therapy. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 36, RD24065, 2024. DOI: 10.1071/RD24065.

TEPPER, P. G. et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 8, p. 2872-2880, 2012. DOI: 10.1210/jc.2012-1422.

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISEY-COX, J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **BMJ**, v. 364, k4810, 2019. DOI: 10.1136/bmj.k4810.

VOGEL, B. et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. **The Lancet**, v. 397, n. 10292, p. 2385-2438, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.

WALLACH, S.; HENNEMAN, P. H. Prolonged estrogen therapy in postmenopausal women. **Journal of the American Medical Association**, v. 171, n. 12, p. 1637-1642, 1959. DOI: não disponível.

ANEXO A – COCHRANE RISK OF BIAS 2 (ROB 2)

Preliminary considerations

Study design

- ☐ Individually-randomized parallel-group trial
- ☐ Cluster-randomized parallel-group trial
- ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- ☐ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions
- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☐ Journal article(s)
- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Elaboration	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Answer 'Yes' if a random component was used in the sequence generation process. Examples include computer-generated random numbers; reference to a random number table; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; or drawing lots. Minimization is generally implemented with a random element (at least when the scores are equal), so an allocation sequence that is generated using minimization should generally be considered to be random. Answer 'No' if no random element was used in generating the allocation sequence or the sequence is predictable. Examples include alternation; methods based on dates (of birth or admission); patient record numbers; allocation decisions made by clinicians or participants; allocation based on the availability of the intervention; or any other systematic or haphazard method. Answer 'No information' if the only information about randomization methods is a statement that the study is randomized. In some situations a judgement may be made to answer 'Probably no' or 'Probably yes'. For example, in the context of a large trial run by an experienced clinical trials unit, absence of specific information about generation of the randomization sequence, in a paper published in a journal with rigorously enforced word count limits, is likely to result in a response of 'Probably yes' rather than 'No information'. Alternatively, if other (contemporary) trials by the same investigator team have clearly used non-random sequences, it might be reasonable to assume that the current study was done using similar methods.	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Answer 'Yes' if the trial used any form of remote or centrally administered method to allocate interventions to participants, where the process of allocation is controlled by an external unit or organization, independent of the enrolment personnel (e.g. independent central pharmacy, telephone or internet-based randomization service providers). Answer 'Yes' if envelopes or drug containers were used appropriately. Envelopes should be opaque, sequentially numbered, sealed with a tamper-proof seal and opened only after the envelope has been irreversibly assigned to the participant. Drug containers should be sequentially numbered and of identical appearance, and dispensed or administered only after they have been irreversibly assigned to the participant. This level of detail is rarely provided in reports, and a judgement may be required to justify an answer of 'Probably yes' or 'Probably no'. Answer 'No' if there is reason to suspect that the enrolling investigator or the participant had knowledge of the forthcoming allocation.	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	<i>Note that differences that are compatible with chance do not lead to a risk of bias. A small number of differences identified as 'statistically significant' at the conventional 0.05 threshold should usually be considered to be compatible with chance.</i> Answer 'No' if no imbalances are apparent or if any observed imbalances are compatible with chance. Answer 'Yes' if there are imbalances that indicate problems with the randomization process, including: (1) substantial differences between intervention group sizes, compared with the intended allocation ratio; or (2) a substantial excess in statistically significant differences in baseline characteristics between intervention groups, beyond that expected by chance; or (3) imbalance in one or more key prognostic factors, or baseline measures of outcome variables, that is very unlikely to be due to chance and for which the between-group difference is big enough to result in bias in the intervention effect estimate. Also answer 'Yes' if there are other reasons to suspect that the randomization process was problematic: (4) excessive similarity in baseline characteristics that is not compatible with chance. Answer 'No information' when there is no <i>useful</i> baseline information available (e.g. abstracts, or studies that reported only baseline characteristics of participants in the final analysis). The answer to this question should not influence answers to questions 1.1 or 1.2. For example, if the trial has large baseline imbalances, but authors report adequate randomization methods, questions 1.1 and 1.2 should still be answered on the basis of the reported adequate methods, and any concerns about the imbalance should be raised in the answer to the question 1.3 and reflected in the domain-level risk-of-bias judgement. Trialists may undertake analyses that attempt to deal with flawed randomization by controlling for imbalances in prognostic factors at baseline. To remove the risk of bias caused by problems in the randomization process, it would be necessary to know, and measure, all the prognostic factors that were imbalanced at baseline. It is unlikely that all important prognostic factors are known and measured, so such analyses will at best reduce the risk of bias. If review authors wish to assess the risk of bias in a trial that controlled for baseline imbalances in order to mitigate failures of randomization, the study should be assessed using the ROBINS-I tool.	Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.	Y/PY/PN/N/Ni
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer question 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.	Y/PY/PN/N/Ni

2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	For the effect of assignment to intervention, this domain assesses problems that arise when changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol arose because of the trial context. We use the term trial context to refer to effects of recruitment and engagement activities on trial participants and when trial personnel (carers or people delivering the interventions) undermine the implementation of the trial protocol in ways that would not happen outside the trial. For example, the process of securing informed consent may lead participants subsequently assigned to the comparator group to feel unlucky and therefore seek the experimental intervention, or other interventions that improve their prognosis. Answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there is evidence, or strong reason to believe, that the trial context led to failure to implement the protocol interventions or to implementation of interventions not allowed by the protocol. Answer 'No' or 'Probably no' if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol, such as non-adherence to intervention, but these are consistent with what could occur outside the trial context. Answer 'No' or 'Probably no' for changes to intervention that are consistent with the trial protocol, for example cessation of a drug intervention because of acute toxicity or use of additional interventions whose aim is to treat consequences of one of the intended interventions. If blinding is compromised because participants report side effects or toxicities that are specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context. The answer 'No information' may be appropriate, because trialists do not always report whether deviations arose because of the trial context.	NA/Y/PY/PN/N/Ni
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context will impact on the intervention effect estimate if they affect the outcome, but not otherwise.	NA/Y/PY/PN/N/Ni

2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context are more likely to impact on the intervention effect estimate if they are not balanced between the intervention groups.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Both intention-to-treat (ITT) analyses and modified intention-to-treat (mITT) analyses excluding participants with missing outcome data should be considered appropriate. Both naive 'per-protocol' analyses (excluding trial participants who did not receive their assigned intervention) and 'as treated' analyses (in which trial participants are grouped according to the intervention that they received, rather than according to their assigned intervention) should be considered inappropriate. Analyses excluding eligible trial participants post-randomization should also be considered inappropriate, but post-randomization exclusions of ineligible participants (when eligibility was not confirmed until after randomization, and could not have been influenced by intervention group assignment) can be considered appropriate.	Y/PY/PN/N/NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	This question addresses whether the number of participants who were analysed in the wrong intervention group, or excluded from the analysis, was sufficient that there could have been a substantial impact on the result. It is not possible to specify a precise rule: there may be potential for substantial impact even if fewer than 5% of participants were analysed in the wrong group or excluded, if the outcome is rare or if exclusions are strongly related to prognostic factors.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.	Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.	Y/PY/PN/N/NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address imbalance of important non-protocol interventions between intervention groups. Important non-protocol interventions are the additional interventions or exposures that: (1) are inconsistent with the trial protocol; (2) trial participants might receive with or after starting their assigned intervention; and (3) are prognostic for the outcome. Risk of bias will be higher if there is imbalance in such interventions between the intervention groups.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address failures in implementing the intervention that could have affected the outcome. Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care. Answer 'No' or 'Probably no' if implementation of the intervention was successful for most participants.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address non-adherence that could have affected participants' outcomes. Non-adherence includes imperfect compliance with a sustained intervention, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned intervention throughout follow up, and answer 'Yes' or 'Probably yes' if the proportion who did not adhere is high enough to raise concerns. Answer 'No' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible, and all or most participants received the assigned intervention.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	Both 'naïve 'per-protocol' analyses (excluding trial participants who did not receive their allocated intervention) and 'as treated' analyses (comparing trial participants according to the intervention they actually received) will usually be inappropriate for estimating the effect of adhering to intervention (the 'per-protocol' effect). However, it is possible to use data from a randomized trial to derive an unbiased estimate of the effect of adhering to intervention. Examples of appropriate methods include: (1) instrumental variable analyses to estimate the effect of receiving the assigned intervention in trials in which a single intervention, administered only at baseline and with all-or-nothing adherence, is compared with standard care; and (2) inverse probability weighting to adjust for censoring of participants who cease adherence to their assigned intervention, in trials of sustained treatment strategies. These methods depend on strong assumptions, which should be appropriate and justified if the answer to this question is 'Yes' or 'Probably yes'. It is possible that a paper reports an analysis based on such methods without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information. If an important non-protocol intervention was administered to all participants in one intervention group, adjustments cannot be made to overcome this. Some examples of analysis strategies that would not be appropriate to estimate the effect of adhering to intervention are (i) 'Intention to treat (ITT) analysis', (ii) 'per protocol analysis', (iii) 'as-treated analysis', (iv) 'analysis by treatment received'.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Elaboration	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	The appropriate study population for an analysis of the intention to treat effect is all randomized participants. “Nearly all” should be interpreted as that the number of participants with missing outcome data is sufficiently small that their outcomes, whatever they were, could have made no important difference to the estimated effect of intervention. For continuous outcomes, availability of data from 95% of the participants will often be sufficient. For dichotomous outcomes, the proportion required is directly linked to the risk of the event. If the observed number of events is much greater than the number of participants with missing outcome data, the bias would necessarily be small. Only answer ‘No information’ if the trial report provides no information about the extent of missing outcome data. This situation will usually lead to a judgement that there is a high risk of bias due to missing outcome data. Note that imputed data should be regarded as missing data, and not considered as ‘outcome data’ in the context of this question.	Y/PY/PN/N/NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Evidence that the result was not biased by missing outcome data may come from: (1) analysis methods that correct for bias; or (2) sensitivity analyses showing that results are little changed under a range of plausible assumptions about the relationship between missingness in the outcome and its true value. However, imputing the outcome variable, either through methods such as ‘last-observation-carried-forward’ or via multiple imputation based only on intervention group, should not be assumed to correct for bias due to missing outcome data.	NA/Y/PY/PN/N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	If loss to follow up, or withdrawal from the study, could be related to participants’ health status, then it is possible that missingness in the outcome was influenced by its true value. However, if all missing outcome data occurred for documented reasons that are unrelated to the outcome then the risk of bias due to missing outcome data will be low (for example, failure of a measuring device or interruptions to routine data collection). In time-to-event analyses, participants censored during trial follow-up, for example because they withdrew from the study, should be regarded as having missing outcome data, even though some of their follow up is included in the analysis. Note that such participants may be shown as included in analyses in CONSORT flow diagrams.	NA/Y/PY/PN/N/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	This question distinguishes between situations in which (i) missingness in the outcome could depend on its true value (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) it is likely that missingness in the outcome depended on its true value (assessed as ‘High risk of bias’). Five reasons for answering ‘Yes’ are: 1. Differences between intervention groups in the proportions of missing outcome data. If there is a difference between the effects of the experimental and comparator interventions on the outcome, and the missingness in the outcome is influenced by its true value, then the proportions of missing outcome data are likely to differ between intervention groups. Such a difference suggests a risk of bias due to missing outcome data, because the trial result will be sensitive to missingness in the outcome being related to its true value. For time-to-event-data, the analogue is that rates of censoring (loss to follow-up) differ between the intervention groups. 2. Reported reasons for missing outcome data provide evidence that missingness in the outcome depends on its true value; 3. Reported reasons for missing outcome data differ between the intervention groups; 4. The circumstances of the trial make it likely that missingness in the outcome depends on its true value. For example, in trials of interventions to treat schizophrenia it is widely understood that continuing symptoms make drop out more likely. 5. In time-to-event analyses, participants’ follow up is censored when they stop or change their assigned intervention, for example because of drug toxicity or, in cancer trials, when participants switch to second-line chemotherapy. Answer ‘No’ if the analysis accounted for participant characteristics that are likely to explain the relationship between missingness in the outcome and its true value.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Elaboration	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	This question aims to identify methods of outcome measurement (data collection) that are unsuitable for the outcome they are intended to evaluate. The question <i>does not</i> aim to assess whether the choice of outcome being evaluated was sensible (e.g. because it is a surrogate or proxy for the main outcome of interest). In most circumstances, for pre-specified outcomes, the answer to this question will be 'No' or 'Probably no'. Answer 'Yes' or 'Probably yes' if the method of measuring the outcome is inappropriate, for example because: (1) it is unlikely to be sensitive to plausible intervention effects (e.g. important ranges of outcome values fall outside levels that are detectable using the measurement method); or (2) the measurement instrument has been demonstrated to have poor validity.	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Comparable methods of outcome measurement (data collection) involve the same measurement methods and thresholds, used at comparable time points. Differences between intervention groups may arise because of 'diagnostic detection bias' in the context of passive collection of outcome data, or if an intervention involves additional visits to a healthcare provider, leading to additional opportunities for outcome events to be identified.	Y/PY/PN/N/NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Answer 'No' if outcome assessors were blinded to intervention status. For participant-reported outcomes, the outcome assessor is the study participant.	NA/Y/PY/PN/N/NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Knowledge of the assigned intervention could influence participant-reported outcomes (such as level of pain), observer-reported outcomes involving some judgement, and intervention provider decision outcomes. They are unlikely to influence observer-reported outcomes that do not involve judgement, for example all-cause mortality.	NA/Y/PY/PN/N/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	This question distinguishes between situations in which (i) knowledge of intervention status could have influenced outcome assessment but there is no reason to believe that it did (assessed as 'Some concerns') from those in which (ii) knowledge of intervention status was likely to influence outcome assessment (assessed as 'High'). When there are strong levels of belief in either beneficial or harmful effects of the intervention, it is more likely that the outcome was influenced by knowledge of the intervention received. Examples may include patient-reported symptoms in trials of homeopathy, or assessments of recovery of function by a physiotherapist who delivered the intervention.	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Elaboration	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	If the researchers' pre-specified intentions are available in sufficient detail, then planned outcome measurements and analyses can be compared with those presented in the published report(s). To avoid the possibility of selection of the reported result, finalization of the analysis intentions must precede availability of unblinded outcome data to the trial investigators. Changes to analysis plans that were made before unblinded outcome data were available, or that were clearly unrelated to the results (e.g. due to a broken machine making data collection impossible) do not raise concerns about bias in selection of the reported result.	Y/PY/PN/N/NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	A particular outcome domain (i.e. a true state or endpoint of interest) may be measured in multiple ways. For example, the domain pain may be measured using multiple scales (e.g. a visual analogue scale and the McGill Pain Questionnaire), each at multiple time points (e.g. 3, 6 and 12 weeks post-treatment). If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to outcome measurements that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only a result using a specific measurement scale is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. Hamilton Depression Rating Scale), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from a different measurement scale (e.g. Beck Depression Inventory). Answer 'Yes' or 'Probably yes' if: There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a domain was measured in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of measures is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results can arise from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception, or vested interest in showing, that an	Y/PY/PN/N/NI

	experimental intervention is beneficial may be inclined to report outcome measurements selectively that are favourable to the experimental intervention. Answer 'No' or 'Probably no' if: There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome domain correspond to all intended outcome measurements. or There is only one possible way in which the outcome domain can be measured (hence there is no opportunity to select from multiple measures). or Outcome measurements are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results. Answer 'No information' if: Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome domain could have been measured.	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	A particular outcome measurement may be analysed in multiple ways. Examples include: unadjusted and adjusted models; final value vs change from baseline vs analysis of covariance; transformations of variables; different definitions of composite outcomes (e.g. 'major adverse event'); conversion of continuously scaled outcome to categorical data with different cut-points; different sets of covariates for adjustment; and different strategies for dealing with missing data. Application of multiple methods generates multiple effect estimates for a specific outcome measurement. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to analyses that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only the result from an analysis of post-intervention values is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. at 12 weeks after randomization), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from an analysis of changes from baseline. Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:	Y/PY/PN/N/NI

	There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a measurement was analysed in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of analyses is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results arises from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception or vested interest in showing that an experimental intervention is beneficial may be inclined to selectively report analyses that are favourable to the experimental intervention. Answer 'No' or 'Probably no' if: There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome measurement correspond to all intended analyses. or There is only one possible way in which the outcome measurement can be analysed (hence there is no opportunity to select from multiple analyses). or Analyses are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results. Answer 'No information' if: Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome measurement could have been analysed.	
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable / NA

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

Este projeto foi desenvolvido como parte do Trabalho de Curso I, cursado no primeiro semestre de 2025, no curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo. Intitulado “Efeitos Cardiovasculares da Reposição Hormonal de Estrogênio em Relação ao Período de Início da Terapia na Pós-Menopausa: Uma Revisão Sistemática”, o tema foi escolhido após discussões acadêmicas em campos de prática da UFFS, motivadas pelo interesse do autor em explorar a hipótese do *timing* na terapia de reposição hormonal (TRH) e seus impactos cardiovasculares. O objetivo é avaliar os efeitos da TRH com estrogênio em mulheres pós-menopáusicas, com foco no momento de início da terapia (precoce vs. tardio), analisando desfechos como eventos cardiovasculares maiores (MACE), doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, AVE, tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas, por meio de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

A escolha por uma revisão sistemática reflete o interesse em consolidar evidências robustas para a prática clínica, considerando a relevância da TRH em saúde pública e a complexidade da hipótese do *timing*. Realizar esse estudo durante a graduação promove o aprendizado de métodos científicos, habilidades de busca em bases de dados e avaliação crítica de literatura, competências essenciais para a medicina baseada em evidências.

Para garantir rigor metodológico, a revisão segue as diretrizes PRISMA e foi registrada no PROSPERO em outubro de 2025 (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251145132>). Um segundo pesquisador foi selecionado a elegibilidade dos estudos, com treinamento em busca nas bases (Scopus, PubMed, CENTRAL) e uso do software Rayyan. Um terceiro pesquisador será envolvido para resolver discordâncias na seleção de estudos, assegurando consenso.

As adaptações ao protocolo incluem:

- (I) Restrição a ECRs, excluindo estudos observacionais para reduzir viés.
- (II) Inclusão de estudos que reportem pelo menos um dos desfechos cardiovasculares principais (MACE, DAC, IM, AVC, TEV, IC, mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas).
- (III) Especificação do critério de *timing* (início precoce <10 anos pós-menopausa vs. tardio ≥10 anos).
- (IV) Seleção de dados relevantes para tabelas, priorizando clareza sem comprometer a interpretação.

A estratégia de busca resultou em 1.735 títulos, com 23 artigos incluídos após triagem. Além da busca sistemática nas bases de dados, 2 artigos foram adicionados manualmente após busca em referências de artigos incluídos. O artigo será submetido à revista *Menopause* (QUALIS A, fator de impacto elevado), que utiliza peer review *double-blind*, com publicação em inglês, conforme normas descritas no site da revista (<https://journals.lww.com/menopausejournal/pages/default.aspx>).

Este trabalho fortalece o conhecimento científico e a prática da medicina baseada em evidências, promovendo rigor metodológico e acesso a informações confiáveis.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA TERAPIA HORMONAL PRECOCE VERSUS TARDIA NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Lucas Silva Tedesco Guimarães¹

Ciciliana Maila Zilio Rech²

Shana Ginar da Silva³

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

²Endocrinologista. Docente do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

³Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (PPGCB) e do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da terapia hormonal (TH) sobre desfechos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa, com ênfase na modificação do risco pelo momento de início em relação à menopausa. **Métodos:** Revisão sistemática conduzida e descrita conforme diretrizes PRISMA, registrada no PROSPERO (CRD420251145132). Busca realizada em fevereiro de 2026 nas bases MEDLINE/PubMed, Cochrane Library e Scopus, sem restrições para data de publicação e restrição de idioma para trabalhos em português, inglês ou espanhol. Incluídos exclusivamente ECRs com mulheres na pós-menopausa, intervenção sistêmica com estrogênio isolado ou combinado por período ≥ 12 meses, com desfechos cardiovasculares. Risco de viés avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 2. **Resultados:** Dos 1.735 artigos identificados, 23 ECRs foram incluídos, abrangendo mais de 45.000 mulheres. O início precoce da TH com estrogênio isolado em mulheres com menos de 10 anos de menopausa associou-se a tendências de redução de DAC e mortalidade, com benefício mais expressivo entre 50 e 59 anos. O início tardio, principalmente após 20 ou mais anos, associou-se a aumento significativo do risco coronariano e cerebrovascular. O risco de AVC mostrou-se elevado em ambos os regimes, sem modificação pela idade de início. O TEV foi aumentado em todas as faixas etárias, com maior magnitude na terapia combinada. **Conclusão:** Os efeitos cardiovasculares da TH são modulados pelo momento de início e pelo regime terapêutico. Uma janela de oportunidade cardiovascular foi identificada para o início precoce com estrogênio isolado, não se estendendo ao risco tromboembólico, que constitui contraindicação transversal nos regimes orais avaliados, não devendo, porém, ser extrapolado para formulações transdérmicas com progesterona micronizada, cujo perfil de risco é substancialmente mais favorável. A interpretação dos achados deve considerar limitações relevantes: população do WHI com idade média de 63,3 anos, uso exclusivo de formulações orais com MPA, análises de subgrupo predominantemente post hoc e ausência de representação de formulações contemporâneas. A lacuna de ECRs com desfechos clínicos primários, formulações atuais e populações recém-menopausadas permanece crítica. Esses achados reforçam a necessidade de personalização clínica e de novos ensaios randomizados.

Palavras-chave: Pós-Menopausa; Terapia de Reposição de Estrogênios; Doenças Cardiovasculares; Tromboembolia Venosa; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of hormone therapy (HT) on cardiovascular outcomes in postmenopausal women, with emphasis on risk modification by timing of initiation relative to menopause. **Methods:** Systematic review conducted and reported according to PRISMA guidelines, registered in PROSPERO (CRD420251145132). The search was performed in February 2026 in the MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, and Scopus databases, with no restrictions on publication date and language restrictions limited to studies published in Portuguese, English, or Spanish. Only RCTs involving postmenopausal women receiving systemic estrogen alone or combined with progestogen for a period of ≥ 12 months and reporting cardiovascular outcomes were included. Risk of bias was assessed using the Cochrane RoB 2 tool. **Results:** Of the 1,735 articles identified, 23 RCTs were included, encompassing more than 45,000 women. Early initiation of HT with estrogen alone in women within 10 years of menopause was associated with trends toward reduction in coronary artery disease and mortality, with the most pronounced benefit observed in the 50–59 age group. Late initiation, particularly after 20 or more years, was associated with a significant increase in coronary and cerebrovascular risk. The risk of stroke was consistently elevated across both therapy types, with no modification by age at initiation. Venous thromboembolism risk was increased across all age groups, with greater magnitude for combined therapy. **Conclusion:** The cardiovascular effects of HT are modulated by timing of initiation and type of therapeutic regimen. A cardiovascular window of opportunity was identified for early initiation with estrogen alone, which does not extend to thromboembolic risk, a transversal contraindication in the oral regimens evaluated, and should not be extrapolated to transdermal formulations with micronized progesterone, whose risk profile is substantially more favorable. Interpretation of findings must account for relevant limitations: the WHI population had a mean age of 63.3 years, exclusively oral formulations with MPA were used, subgroup analyses were predominantly post hoc, and contemporary formulations are not represented. The gap in RCTs with primary clinical endpoints, current formulations, and recently menopausal populations remains critical. These findings reinforce the need for clinical personalization and for new randomized trials.

Keywords: Postmenopause; Estrogen Replacement Therapy; Cardiovascular diseases; Venous Thromboembolism; Systematic Review.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) configuram-se como a principal causa de mortalidade em mulheres, sendo que as alterações cardiometabólicas da transição menopausal elevam significativamente esse risco¹. O uso de estrogênios em mulheres pós-menopáusicas é documentado pelo menos desde a década de 1930, conforme evidenciado por estudos retrospectivos já publicados em 1959 (Wallach e Henneman, 1959)². Contudo, o paradigma da cardioproteção foi profundamente questionado após os resultados do Women's Health Initiative (WHI) em 2002, que evidenciaram riscos aumentados de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e tromboembolismo venoso (TEV)³.

Atualmente, entende-se que os efeitos cardiovasculares da estrogenoterapia e da terapia combinada dependem intrinsecamente da "janela de oportunidade"⁴. Evidências sugerem que o início da TH em mulheres com menos de 60 anos ou com menos de 10 anos de menopausa pode reduzir a mortalidade e a progressão da aterosclerose, conforme observado em estudos como o DOPS e subanálises do WHI^{5,6}. Em contraste, o início tardio em pacientes com aterosclerose subclínica estabelecida pode exacerbar o risco de eventos isquêmicos e instabilização de placas⁷.

A base biológica dessa dicotomia temporal reside no estado do endotélio vascular no momento da exposição estrogênica. Em mulheres recém-menopausadas com endotélio preservado, o estrogênio exerce efeitos vasodilatadores, anti-inflamatórios e antiaterogênicos mediados pela via do óxido nítrico e pela modulação de moléculas de adesão celular⁷. Em contrapartida, em mulheres com maior tempo de privação estrogênica e aterosclerose subclínica já estabelecida, a exposição ao estrogênio pode desestabilizar placas vulneráveis por meio da indução de metaloproteinases de matriz, tornando-as mais susceptíveis à ruptura e ao desencadeamento de eventos coronarianos agudos^{36,43}. Esse mecanismo explicaria, ao menos em parte, a heterogeneidade dos resultados cardiovasculares observados entre mulheres que iniciam a terapia em diferentes momentos da pós-menopausa.

Adicionalmente, o tipo de regime terapêutico empregado, em especial a escolha do progestagênio associado ao estrogênio, emerge como variável clinicamente relevante que os grandes ensaios clínicos, por terem utilizado predominantemente o acetato de medroxiprogesterona (MPA), não foram capazes de contemplar em sua totalidade. Evidências provenientes de estudos observacionais, como a coorte E3N, sugerem que a progesterona micronizada preserva com maior fidelidade os efeitos cardioprotetores do estrogênio em comparação à MPA, cujas atividades androgênica e glicocorticóide parciais podem antagonizar

os benefícios vasculares do componente estrogênico³⁵. Da mesma forma, a via de administração, oral versus transdérmica, influencia diretamente o risco tromboembólico, dado que o estrogênio oral, ao sofrer metabolismo hepático de primeira passagem, induz um estado de hipercoagulabilidade adquirida que não é observado com o estradiol transdérmico. Essas distinções farmacológicas reforçam a necessidade de interpretação contextualizada dos resultados históricos frente ao arsenal terapêutico contemporâneo.

Entende-se que a correta elucidação acerca da relação entre a idade de início da TH com efeitos cardiovasculares, com delineamento acerca dos riscos e benefícios dessa terapia, é de interesse para a prática clínica, tendo em vista a necessidade de tomadas de decisões individualizadas e centradas no paciente, em suas demandas, sintomatologia e comorbidades.

Desse modo, é notória a importância de uma análise que estratifique esses riscos e benefícios com base no tempo de início da terapia. Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar o efeito da terapia de reposição de estrogênio (TRH) sobre a incidência de desfechos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa precoce e tardia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida e descrita conforme as recomendações do protocolo PRISMA e do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, estando devidamente registrada na base PROSPERO sob o número CRD420251145132. A busca bibliográfica foi realizada em fevereiro de 2026 nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane Library e Scopus, contemplando estudos publicados até o referido período, sem restrições de data de publicação e restrição de idioma para trabalhos em português, inglês ou espanhol.

A estratégia de busca empregou termos indexados (MeSH e EMTREE) e termos livres, combinando descritores como "Cardiovascular Diseases", "Coronary Artery Disease", "Myocardial Infarction", "Stroke" e "Venous Thromboembolism", associados a "Postmenopause" e "Hormone Replacement Therapy", incluindo termos específicos para TRH, como "estradiol" e "conjugated estrogens". Adicionalmente, realizou-se a técnica de snowballing por meio de busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos, para identificação de estudos suplementares.

A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores de forma independente em duas fases: triagem de títulos e resumos, seguida pela análise dos textos completos. As

discordâncias foram resolvidas por consenso ou, na persistência de divergência, por um terceiro avaliador. O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado individualmente por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2).

Dada a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, expressa por diferenças nas formulações hormonais, vias de administração, definições operacionais dos desfechos, características basais das populações e tempos de seguimento, optou-se pela síntese narrativa estruturada em detrimento da metanálise quantitativa. Essa decisão está alinhada às recomendações do Cochrane Handbook para situações em que a combinação estatística dos estudos não é apropriada em razão da heterogeneidade substancial entre as unidades de análise.

Cabe destacar que múltiplos estudos incluídos nesta revisão derivam de análises primárias e secundárias dos mesmos ensaios clínicos do Women's Health Initiative, o ensaio CEE+MPA (n=16.608) e o ensaio CEE isolado (n=10.739), resultando em sobreposição amostral intencional. Essa característica não foi tratada como critério de exclusão, pois cada publicação foi selecionada em razão de desfecho cardiovascular distinto, como doença arterial coronariana, tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e doença arterial periférica, não contemplado nas demais análises do mesmo ensaio. Dessa forma, cada estudo incluído contribui com informações analíticas únicas sobre um desfecho específico, ainda que provenientes de um conjunto amostral parcialmente compartilhado. Essa sobreposição foi considerada explicitamente nas interpretações da síntese narrativa e reconhecida como limitação metodológica relevante para a independência das estimativas.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos com base na estratégia PICO, incluindo exclusivamente ensaios clínicos randomizados que envolveram mulheres na pós-menopausa, caracterizada por amenorreia espontânea ou cirúrgica por período superior a 12 meses. A intervenção de interesse consistiu na terapia hormonal, englobando a estrogoterapia isolada e a terapia combinada com progestagênios. Foram admitidas formulações sistêmicas administradas por vias oral, transdérmica, subcutânea ou intranasal, desde que a duração da terapia fosse igual ou superior a 12 meses. Os estudos selecionados deveriam obrigatoriamente reportar desfechos cardiovasculares como resultados primários ou secundários, destacando-se a morbimortalidade cardiovascular, eventos isquêmicos, doença arterial coronariana e

tromboembolismo venoso. Como comparadores, foram aceitos o uso de placebo, a ausência de terapia ou a análise de diferentes tempos de início da intervenção, como o início precoce versus tardio.

Foram excluídos desta análise tratamentos restritos à via vaginal tópica, como cremes, comprimidos e anéis, além de ensaios com duração inferior a um ano, por serem considerados insuficientes para a observação de eventos clínicos relacionados à intervenção. Foram igualmente desconsiderados estudos observacionais, relatos de caso, ensaios não randomizados e publicações que apresentassem dados redundantes em relação a desfechos já contemplados por outras análises do mesmo ensaio, critério aplicado para preservar a relevância analítica individual de cada estudo incluído, conforme explicitado na seção anterior.

EXTRAÇÃO DE DADOS

Após a fase de identificação, a triagem e a seleção dos estudos foram realizadas de forma independente e cega por dois pesquisadores utilizando a plataforma Rayyan. O processo de avaliação de elegibilidade foi estruturado em duas fases consecutivas: primeiramente, procedeu-se à triagem de títulos e resumos para a exclusão de registros que não atendiam ao escopo da revisão; em seguida, os manuscritos selecionados foram submetidos a análise minuciosa em texto completo para confirmação dos critérios de inclusão. As eventuais discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou, na persistência de divergência, pela intervenção de um terceiro avaliador.

A extração dos dados foi conduzida sistematicamente por meio de formulário padronizado, com as informações transferidas para planilha eletrônica no software Excel. As variáveis extraídas compreenderam a identificação do autor principal e ano de publicação, delineamento do estudo, composição hormonal utilizada no grupo intervenção, tamanho e faixa etária da amostra, idade de início do tratamento, via de administração da TRH, tempo de seguimento e os desfechos cardiovasculares analisados.

RESULTADOS

Um total de 1.735 artigos foram identificados nas bases de dados PubMed/MEDLINE (n=840), CENTRAL (n=608) e Scopus (n=287). Após a remoção das duplicatas (n=335), 1.400 artigos foram selecionados para triagem de títulos e resumos. Após essa etapa, 40 registros

foram avaliados por resumo, resultando em 29 artigos considerados elegíveis para leitura do texto completo, sendo 27 provenientes das bases de dados e 2 identificados por snowballing. Após a leitura integral e a aplicação dos critérios de exclusão (n=6), 23 artigos foram incluídos na revisão e submetidos à avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta RoB 2 (Figura 1).

A Tabela 1 apresenta as características e os desfechos dos 23 estudos incluídos. Conforme explicitado na metodologia, múltiplos estudos derivam de análises dos ensaios do WHI e compartilham amostras parcialmente sobrepostas, sendo cada um selecionado por desfecho cardiovascular específico e distinto. Os estudos foram agrupados analiticamente por desfecho principal: doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e doença arterial periférica. A síntese narrativa foi estruturada a partir dessa organização, com estratificação adicional por regime terapêutico (CEE+MPA versus CEE isolado) e por tempo de início da terapia em relação à menopausa, quando os dados disponíveis permitiram essa análise.

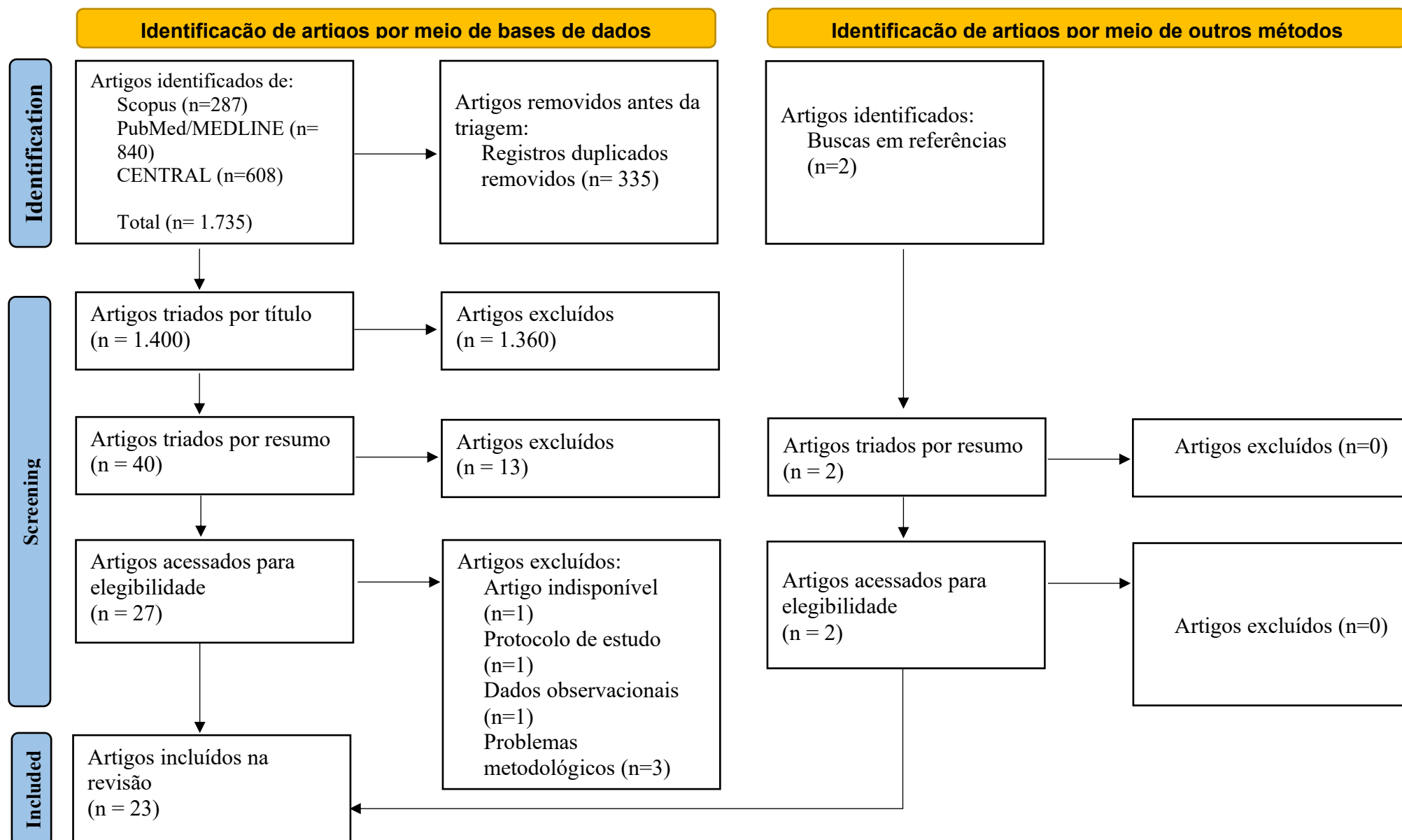


Figura 1: Fluxograma PRISMA.

Avaliação do Risco de Viés

A qualidade metodológica dos 23 estudos incluídos foi avaliada pela ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), com julgamentos individuais para cada um dos cinco domínios: processo de randomização (D1), desvios das intervenções pretendidas (D2), dados de desfecho ausentes (D3), mensuração do desfecho (D4) e seleção do resultado reportado (D5). Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Oito estudos foram classificados com baixo risco de viés em todos os domínios, enquanto quinze estudos foram classificados com algumas preocupações, e dois foram classificados com alto risco geral: Vickers et al. (2007) e Schierbeck et al. (2012).

O domínio com maior frequência de preocupações foi D5 (seleção do resultado reportado), presente em quinze dos 23 estudos. Esse padrão reflete a predominância de análises secundárias, de subgrupo e post hoc derivadas dos ensaios do WHI, nas quais os desfechos cardiovasculares analisados não constituíam o desfecho primário pré-especificado do protocolo original. Embora esse achado não invalide os resultados reportados, implica cautela na interpretação das estimativas de efeito, particularmente naquelas provenientes de subgrupos não planejados.

O domínio D2 (desvios das intervenções pretendidas) foi classificado com algumas preocupações na maioria dos estudos derivados do WHI, em razão das elevadas taxas de descontinuação observadas no ensaio de CEE isolado, onde aproximadamente 54% das participantes interromperam o tratamento antes do encerramento do período de intervenção. Embora as análises por intenção de tratar tenham sido rigorosamente mantidas, esse nível de não adesão introduz incerteza sobre a estimativa do efeito da intervenção conforme efetivamente recebida. O único estudo com alto risco em D2 foi Schierbeck et al. (2012), cujo delineamento aberto, sem cegamento de participantes e investigadores ao longo de 16 anos de seguimento, abre espaço para co-intervenções sistemáticas e modificação da conduta clínica em resposta ao conhecimento da alocação.

O alto risco em D3 foi restrito ao WISDOM (Vickers et al., 2007), ensaio encerrado precocemente após mediana de seguimento de apenas 11,9 meses, em um protocolo originalmente delineado para 10 anos, resultando em número gravemente insuficiente de eventos para a maioria dos desfechos analisados e comprometendo qualquer inferência quantitativa a partir dessas estimativas.

O perfil geral de risco de viés identificado é consistente com o esperado em revisões sistemáticas que incorporam análises secundárias de grandes ensaios clínicos e deve ser considerado na interpretação da síntese narrativa apresentada a seguir.

Figura 2 – Avaliação RoB 2 por domínios

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
WHI Writing Group, 2002.	+	+	+	+	+	+
Manson et al., 2003.	+	+	+	+	-	-
Wassertheil-Smoller et al., 2003.	+	+	+	+	+	+
Anderson et al., 2004.	+	+	+	+	+	+
Cushman et al., 2004.	+	+	+	+	+	+
Hsia et al., 2004 (CEE+MPA, DAP)	+	+	+	+	-	-
Curb et al., 2006.	+	+	+	+	+	+
Hendrix et al., 2006.	+	+	+	+	+	+
Hsia et al., 2006 (CEE, DAC)	+	+	+	+	+	+
Hsia et al., 2006 (CEE, DAP)	+	+	+	-	-	-
Veerus et al., 2006.	+	-	+	-	-	-
Rossouw et al., 2007.	+	+	+	+	-	-
Vickers et al., 2007 (WISDOM)	+	+	X	+	-	X
Toh et al., 2010.	+	+	+	+	-	-
LaCroix et al., 2011.	+	+	+	+	+	+
Perez et al., 2012.	+	+	+	-	-	-
Schierbeck et al., 2012 (DOPS).	-	X	+	+	-	X
Manson et al., 2014.	+	+	+	+	-	-
Manson et al., 2017.	+	+	+	+	-	-
Chlebowski et al., 2017.	+	+	+	+	-	-
Liu et al., 2019.	+	+	+	-	-	-
Manson et al., 2019.	+	+	+	+	-	-
Prentice et al., 2021.	+	+	+	+	-	-

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

X High

- Some concerns

+

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E AMOSTRA

A amostra total agregada ultrapassa 45.000 mulheres na pós-menopausa, com uma predominância significativa de dados oriundos dos braços do estudo *Women's Health Initiative* (WHI), que incluiu isoladamente mais de 27.000 participantes. A idade média das participantes variou entre 49,7 anos no estudo DOPS e 63,3 anos na coorte principal do WHI. As intervenções consistiram predominantemente em estrogênios conjugados equinos (ET) isolados ou combinados com acetato de medroxiprogesterona (EPT), com seguimento clínico variando de 3,4 a 16 anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos estudos e medidas de associação (RR/HR) com IC95%.

Estudo (Autor, Ano)	N (Amostra)	Idade Média (anos)	Desfecho Cardiovascular Analisado	Follow- up (anos)	Medida(s) com IC95%
Toh et al., 2010	16608	61-67%≥ 60	DAC ao longo do tempo. A DAC foi definida como IAM que necessitou de internação hospitalar durante a noite, IAM silencioso identificado por meio de eletrocardiografia serial, ou óbito devido à DAC.	5,6	RR (DAC ao longo do tempo, CEE+MPA vs placebo): • 2 anos: 2,36 (1,55–3,62); • 8 anos: 1,69 (0,98–2,89). <10 anos desde menopausa: • 2 anos: 1,29 (0,52–3,18); • 8 anos: 0,64 (0,21–1,99).
Manson et al., 2013	27347	63,3	DAC foi definida como IAM não fatal ou morte coronariana. Outros desfechos: AVC, EP, IAM, TVP, eventos cardiovasculares totais, morte cardiovascular.	13	RR (50-59/60-69/70-79) CEE + MPA • DAC: 1,34 (0,82–2,19) / 1,01 (0,73–1,39) / 1,31 (0,93–1,84) • AVC: 1,51 (0,81–2,82) / 1,45 (1,00–2,11) / 1,22 (0,84–1,79) • Embolia pulmonar: 2,05 (0,89–4,71) / 1,69 (1,01–2,85) / 2,54 (1,27–5,09) • Mortalidade geral: 0,67 (0,43–1,04) / 1,07 (0,81–1,41) / 1,03 (0,78–1,36)

• IAM total: 1,32 (0,77–2,25) / 1,05 (0,74–1,47) / 1,46 (1,00–2,15)

• Revascularização: 1,03 (0,63–1,68) / 0,85 (0,64–1,13) / 1,08 (0,77–1,51)
TVP: 3,01 (1,36–6,66) / 1,52 (0,97–2,40) / 1,96 (1,19–3,24)

• TVP: 3,01 (1,36–6,66) / 1,52 (0,97–2,40) / 1,96 (1,19–3,24)

• Todos eventos CV: 1,19 (0,92–1,53) / 1,10 (0,94–1,28) / 1,14 (0,96–1,35)
Mortes CV: 0,77 (0,33–1,79) / 1,11 (0,63–1,95) / 1,10 (0,71–1,72) Índice global: 1,12 (0,89–1,40) / 1,13 (0,97–1,31) / 1,12 (0,95–1,32)

CEE isolado

• DAC: 0,60 (0,35–1,04) / 0,95 (0,72–1,24) / 1,09 (0,80–1,49)

• AVC: 0,99 (0,53–1,85) / 1,55 (1,10–2,16) / 1,29 (0,90–1,86)

• Embolia pulmonar: 1,53 (0,63–3,75) / 1,72 (0,94–3,14) / 0,85 (0,39–1,84)

• Mortalidade geral: 0,70 (0,46–1,09) / 1,01 (0,79–1,29) / 1,21 (0,95–1,56)

• IAM total: 0,55 (0,31–1,00) / 0,95 (0,69–1,30) / 1,24 (0,88–1,75)

• Revascularização: 0,56 (0,35–0,88) / 1,13 (0,88–1,46) / 1,07 (0,79–1,43)

• TVP: 1,66 (0,75–3,67) / 1,41 (0,87–2,27) / 1,53 (0,87–2,69)

					• Todos eventos CV: 0,84 (0,66–1,06) / 1,18 (1,03–1,36) / 1,17 (0,99–1,37) • Mortes CV: 0,80 (0,32–2,04) / 1,30 (0,88–1,92) / 0,81 (0,55–1,20) • Índice global: 0,84 (0,66–1,07) / 0,99 (0,85–1,15) / 1,17 (0,99–1,39)
Manson et al., 2003	16.608	63,3 (7,1)	O desfecho primário de eficácia do ensaio foi DAC (IAM não fatal ou morte devido à DAC).	5,2	RR (CEE+MPA vs placebo) • DAC: 1,24 (IC95% 1,00–1,54; IC ajustado 0,97–1,60) • Após 1 ano: 1,81 (1,09–3,01).
Manson et al., 2019	9939 mulheres com idades entre 50 e 79 anos, com histerectomia prévia e status conhecido de ooforectomia.	64,1 (7,1)	DAC; índice global (DAC, câncer de mama invasivo, AVC, EP, câncer colorretal, fratura de quadril e morte).	7,2	RR (CEE vs placebo) subgrupo BSO (50-59/60-69/70-79): • DAC: 0,67 (0,36 – 1,24) / 0,90 (0,67 – 1,20) / (0,93 (0,66 – 1,32) • Mortalidade: 0,68 (0,48–0,96) / 0,88 (0,74 – 1,05) / 1,02 (0,86 – 1,21) • Índice global: 0,85 (0,64 – 1,13) / 0,95 (0,81 – 1,11) / 1,12 (0,94 – 1,34) Subgrupo sem BSO (50-59 / 60-69 / 70-79): • DAC: 0,88 (0,58 – 1,35) / 1,04 (0,8 – 1,34) / 1,06 (0,78 – 1,43) • Mortalidade: 0,93 (0,71 – 1,20) / 1,00 (0,87 – 1,16) / 0,95 (0,82 – 1,09) • Índice global: 0,86 (0,71 – 1,05) / 1,03 (0,93 – 1,18) / 1,00 (0,86 – 1,17)
Manson et al., 2017	27.347 mulheres (16.608 no	63,4 (7,2)	Mortalidade por todas as causas (primária);	18	RR (mortalidade; WHI combinado):

	ensaio CEE+MPA; 10.739 no ensaio CEE isolado).		mortalidade por doença cardiovascular.		Cumulativo: • Mortalidade por todas as causas: 0,99 (0,94–1,03); • Mortalidade cardiovascular: 1,00 (0,92 – 1,08) CEE • Mortalidade por todas as causas (50-59 / 60-69 / 70-79): 0,71 (0,46 – 1,09) / 1,02 (0,80 – 1,30) / 1,22 (0,95 – 1,56) • Mortalidade cardiovascular (50-59 / 60-69 / 70-79): 0,81 (0,32 – 2,04) / 1,30 (0,88 – 1,92) / 0,81 (0,55 – 1,20) CEE + MPA • Mortalidade por todas as causas (50-59 / 60-69 / 70-79): 0,67 (0,43 – 1,04) / 1,07 (0,82 – 1,41) / 1,03 (0,78 – 1,36) • Mortalidade cardiovascular (50-59 / 60-69 / 70-79): 0,77 (0,33 – 1,79) / 1,11 (0,63 – 1,95) / 1,16 (0,74 – 1,80)
LaCroix et al., 2011	10.739 randomizados (CEE n=5310; placebo n=5429); 7645 (78%) consentiram com a extensão pós-intervenção.	63,6 (7,3)	DAC; índice global (DAC + AVC + EP + câncer colorretal + fratura do quadril + óbito).	5,9	RR (CEE vs placebo; cumulativo ~10,7 anos): • DCC 0,95 (0,82–1,11); • Mortalidade por todas as causas 1,02 (0,91–1,15).
Rossouw et al., 2007	27.347 mulheres pós-menopáusicas (10.739 no estudo com CEE isolado;	50	DAC; AVC.	5,6	RR (WHI combinado; por anos desde menopausa): • DAC <10 anos: 0,76 (0,50–1,16);

	16.608 no estudo com CEE + MPA).				• DAC 10–19 anos: 1,10 (0,84–1,45); • DAC ≥ 20 anos: 1,28 (1,03–1,58); • AVC (global): 1,32 (1,12–1,56).
Cushman et al., 2004	16608 mulheres elegíveis com útero íntegro no início do estudo, que foram randomicamente designadas, em dupla ocultação, para receber estrogênio mais progestina ou placebo correspondente.	63,2 (7,1)	TVP e EP validadas centralmente. / O TEV global foi o desfecho primário nessas análises, com análises secundárias avaliando a TVP e a EP separadamente.	5,6	RR (TEV; CEE+MPA vs placebo): • TEV total 2,06 (1,57–2,70); • TVP 1,95 (1,43–2,67); • TEP/EP 2,13 (1,45–3,11).
Anderson et al., 2004	Foram incluídas 10.739 mulheres pós-menopáusicas, com idades entre 50 e 79 anos, com histerectomia prévia.	63,6 (7,3)	DAC (IAM não fatal ou morte por DAC). Também foram reportados AVC, tromboembolismo venoso (TVP/EP), doença cardiovascular total, índice global	6,8	RR (CEE vs placebo): • DAC 0,91 (0,75–1,12); • AVC 1,39 (1,10–1,77); • TEV 1,33 (0,99–1,79); • TVP 1,47 (1,04–2,08); • TEP/EP 1,34 (0,87–2,06).
Wassertheil-Smoller et al., 2003	16608 mulheres com idades entre 50 e 79 anos" e "8506 participantes randomizados para receber estrogênio mais progestina e 8102 randomizados para o grupo placebo	63,3	Os AVCs gerais, seus subtipos e severidade foram avaliados centralmente por neurologistas especializados em AVC.	5,6	RR (AVC; CEE+MPA vs placebo): • AVC total 1,31 (1,02–1,68); • Isquêmico 1,44 (1,09–1,90); • Hemorrágico 0,82 (0,43–1,56).
Grupo de Redação dos Investigadores da Iniciativa para a Saúde	16.608 mulheres pós-menopáusicas com idade entre 50-79 anos e útero intacto no	63,3	DAC: IAM não fatal e morte por DAC); também AVC, EP, doença	5,2	RR (CEE+MPA vs placebo): • DAC 1,29 (1,02–1,63);

da Mulher, 2002	início do estudo (8.506 estrogênio + progestina; 8.102 placebo).		cardiovascular total.		• AVC 1,41 (1,07–1,85); • EP 2,13 (1,39–3,25); • DCV total 1,22 (1,09–1,36).
Veerus et al., 2006	1.778 mulheres pós-menopáusicas com idades entre 50 e 64 anos no momento da amostragem.	50 (70)	DAC e doença cerebrovascular (CID-10 I60-I69).	3,43	RR (CEE+MPA vs controle): • DAC 1,12 (0,90–1,40); • Cerebrovascular 1,24 (0,85–1,82); • Subgrupo <3 anos pós-menopausa (DCC): 1,09 (0,48–2,46).
Liu et al., 2020	27.075 mulheres pós-menopáusicas livres de insuficiência cardíaca na linha de base (16.486 no ensaio CEE+MPA; 10.589 no ensaio CEE isolado)	63,2 (63,6)	Primeira hospitalização por IC e seus subtipos: IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr, FE<50%) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp, FE≥50%)	5,6	RR (insuficiência cardíaca; WHI combinado, cumulativo): • IC total 1,00 (0,91–1,11); • ICFEr 0,89 (0,75–1,06); • ICFEp 1,05 (0,90–1,21); • (CEE 50–59): 0,68 (0,45–1,02).
Hsia et al., 2006	10.739	50 (79)	DAP incidente (hospitalização noturna com sintomas ou intervenção): doença da artéria carótida, doença arterial dos membros inferiores, AAA.	7,1	RR (DAP; CEE vs placebo): • DAP total 1,32 (0,99–1,77); • Carótida 1,19 (0,82–1,74); • Membros inferiores 1,41 (0,86–2,32); • AAA 2,40 (0,92–6,23); • Composto (membros inferiores/AAA) 1,63 (1,05–2,51).
Chlebowski et al., 2017	1.616 mulheres negras (1.061 com determinação de ancestralidade	61,7	DAC, AVC, TEV; índice global incluiu DAC, câncer de mama invasivo, AVC,	7,2	RR (CEE vs placebo; análise raça/ancestralidade):

	africana); 10.739 participantes totais no ensaio apenas com estrogênio		EP, câncer colorretal, fratura de quadril e mortalidade por todas as causas		• DAC 1,09 (0,82–1,45); • AVC 1,04 (0,70–1,56); • TEV 0,63 (0,38–1,06); • Índice global 0,95 (0,77–1,17); • Índice global (50–59) 0,65 (0,43–0,98).
Prentice et al., 2021	CEE isolado (50-59 anos): 3.313; CEE+MPA (50- 59 anos): 5.520; Total inscrito: 27.347 (10.739 CEE isolado; 16.608 CEE+MPA)	50 (59)	DAC; Índice global (DAC, câncer de mama invasivo, AVC, EP, câncer colorretal, câncer de endométrio [CEE+MPA], fratura de quadril, mortalidade por todas as causas)	7,2	RR (WHI; foco 50–59, cumulativo). CEE (50–59): • Índice global 0,82 (0,71–0,95); • DAC 0,83 (0,70–1,00); • Mortalidade 0,85 (0,73–1,00); CEE+MPA (50–59): • Índice global 1,06 (0,95–1,19). • DAC 1,07 (0,92 – 1,24) • Mortalidade 1,00 (0,89 – 1,14)
Hsia et al., 2006	10.739 mulheres pós- menopáusicas	50 (79)	DAC: IAM não fatal ou morte coronariana (201 eventos no EEC vs 217 no placebo)	7,1	RR (CEE vs placebo; CHD/DCC): • Desfecho primário 0,95 (0,79–1,16) (IC ajustado citado: 0,76–1,19); • 50–59 anos 0,63 (0,36–1,08); • Aderentes 0,91 (0,69–1,20); • Revascularização 0,55 (0,35–0,86).
Curb et al., 2006	10.739 mulheres pós- menopáusicas	50 (79)	TEV; desfecho primário: TEV total incluindo TV[e EP]; desfechos secundários: TVP,	7,1	RR (TEV; CEE vs placebo): • TEV total 1,32 (0,99–1,75);

			EP, TV relacionado ao procedimento e TV não relacionado ao procedimento		• TVP 1,47 (1,06–2,06); • TEP/EP 1,37 (0,90–2,07); • TEV não relacionado a procedimento 1,47 (1,04–2,08); • TVP+EP 2,22 (1,12–4,40).
Vickers et al., 2007	5692 mulheres randomizadas e iniciaram o tratamento (terapia combinada n=2196 vs placebo n=2189 para a comparação principal; terapia combinada n=815 vs terapia com estrogênio n=826 para a comparação secundária)	61,7 (61,9)	Doença cardiovascular majoritária (angina instável exigindo hospitalização, IAM fatal/não fatal, morte súbita coronariana).	11,9	WISDOM: • HR (TEV): 7,36 (2,20–24,60); • RR (evento CV maior; combinado vs estrogênio): 2,03 (0,37–11,09); • (Combinado vs placebo: p=0,016 na comparação de taxas; sem RR/HR explícito na extração).
Schierbeck et al., 2012	1006 mulheres randomizadas (502 grupo de terapia de reposição hormonal, 504 grupo controle); 2016 mulheres inscritas na coorte prospectiva, 1010 optaram por escolha pessoal.	49,7	Composto por morte, internação hospitalar por IAM ou IC.	16	RR (DPO; estradiol ± noretisterona vs controle): 10 anos (fase randomizada): • Composto 0,48 (0,26–0,87); • Mortalidade 0,57 (0,30–1,08); • IC 0,14 (0,02–1,16); • IAM 0,25 (0,03–2,21); • AVC 0,77 (0,35–1,70); • TVP 2,01 (0,18–22,16). 16 anos (seguimento total): • Composto 0,61 (0,39–0,94);

					• Mortalidade 0,66 (0,41–1,08); • IC 0,37 (0,10–1,41); • IAM 0,45 (0,16–1,31); • AVC 0,89 (0,48–1,65); • TVP 0,80 (0,22–2,99); • EP 0,33 (0,04–3,21).
Perez et al., 2012	Ensaio E+P: 16.608 (16.128 após exclusão de FA basal); Ensaio apenas E: 10.739 (10.251 após exclusão de FA basal)	63	FA incidente; análises secundárias ajustadas para AVC incidente, DAC, ICC	5,6	RR (fibrilação atrial incidente; WHI): • E+P 1,07 (0,91–1,25); • CEE 1,17 (1,00–1,36); • Combinado 1,12 (1,00–1,24).
Hendrix et al., 2006	10.739 mulheres	63,6	Todos os AVCs; AVC isquêmico; AVC hemorrágico	7,1	RR (AVC; CEE vs placebo): • AVC total 1,37 (1,09–1,73); • Isquêmico 1,55 (1,19–2,01); • Hemorrágico 0,64 (0,35–1,18); • Ajustado por adesão (isquêmico) 1,93 (1,34–2,78).
Hsia et al., 2004	16.608 mulheres	63,3 (7,1)	DAP incidente (doença da artéria carótida, doença arterial dos membros inferiores, AAA) que requer internação hospitalar de um período noturno	5,7	RR (DAP; CEE+MPA vs placebo): • DAP total 0,89 (0,63–1,25); • Aderentes 1,23 (0,79–1,91); • Carotídea 0,75 (0,47–1,20); • Membros inferiores 1,07 (0,62–1,84); • AAA 0,85 (0,33–2,21).

AAA: Aneurisma de Aorta Abdominal; AVC: Acidente Vascular Cerebral; DAC: Doença Arterial Coronariana; DAP: Doença Arterial Periférica; EP: Embolia Pulmonar; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; IC: Insuficiência Cardíaca; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TEV: Tromboembolismo Venoso.

RESULTADOS POR DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Doença arterial Coronariana (DAC) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

Os efeitos cardiovasculares da terapia hormonal (TH) foram consistentemente modificados pelo momento de início em relação à menopausa. No ensaio original do WHI (n=16.608; idade média 63,3 anos), o uso de estrogênio equino conjugado associado à medroxiprogesterona (CEE+MPA) foi associado a aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC) em comparação ao placebo (RR 1,29; IC95% 1,02–1,63), com risco mais elevado no primeiro ano de uso (RR 1,81; IC95% 1,09–3,01), conforme Manson et al., 2003.⁸ Toh et al. confirmaram esse padrão temporal, demonstrando que o risco de DAC com CEE+MPA foi marcadamente elevado aos dois anos (RR 2,36; IC95% 1,55–3,62) e atenuado aos oito anos (RR 1,69; IC95% 0,98–2,89); entre mulheres com menos de 10 anos desde a menopausa, essas estimativas foram substancialmente reduzidas e não significativas (RR 1,29; IC95% 0,52–3,18 e RR 0,64; IC95% 0,21–1,99, respectivamente).⁹

A influência do momento de início foi caracterizada por Rossouw et al. em análise agrupada dos dois ensaios do WHI (n=27.347), demonstrando que mulheres com menos de 10 anos desde a menopausa apresentaram tendência de redução do risco de DAC (RR 0,76; IC95% 0,50–1,16), enquanto aquelas com 20 ou mais anos apresentaram risco significativamente elevado (RR 1,28; IC95% 1,03–1,58).¹⁰ A análise estratificada por faixa etária de Manson et al., 2013, com seguimento cumulativo de 13 anos, demonstrou que o CEE isolado foi associado a tendência de redução de DAC em mulheres de 50 a 59 anos (RR 0,60; IC95% 0,35–1,04) e redução limítrofe de IAM total (RR 0,55; IC95% 0,31–1,00), sem benefício comparável em faixas etárias mais avançadas.¹¹ O CEE+MPA não demonstrou proteção coronariana em nenhuma faixa etária (50–59 anos: RR 1,34; IC95% 0,82–2,19).¹¹ Hsia et al. reportaram que o CEE isolado não alterou significativamente o desfecho primário de DAC (RR 0,95; IC95% 0,79–1,16), embora tenha sido observada tendência de redução entre mulheres de 50 a 59 anos (RR 0,63; IC95% 0,36–1,08) e entre as aderentes ao tratamento (RR 0,91; IC95% 0,69–1,20), com redução significativa da necessidade de revascularização (RR 0,55; IC95% 0,35–0,86).¹² Prentice et al., focando exclusivamente nas mulheres de 50 a 59 anos de ambos os ensaios do WHI, demonstraram que o CEE isolado foi associado a redução significativa no índice global de eventos adversos (RR 0,82; IC95% 0,71–0,95), com tendência de redução de DAC (RR 0,83;

IC95% 0,70–1,00) e mortalidade (RR 0,85; IC95% 0,73–1,00), enquanto o CEE+MPA na mesma faixa etária não apresentou benefício equivalente (índice global RR 1,06; IC95% 0,95–1,19).¹³ Chlebowski et al., em análise de subgrupo por raça no ensaio de CEE isolado, não identificaram diferenças significativas no risco de DAC (RR 1,09; IC95% 0,82–1,45), embora o índice global na faixa de 50 a 59 anos tenha sido favorável (RR 0,65; IC95% 0,43–0,98).¹⁴

Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Eventos Isquêmicos

O risco de acidente vascular cerebral (AVC) mostrou-se consistentemente elevado em ambos os tipos de terapia, com modificação limitada pelo momento de início. Wassertheil-Smoller et al. reportaram que o CEE+MPA aumentou o risco de AVC total (RR 1,31; IC95% 1,02–1,68), impulsionado predominantemente pelos eventos isquêmicos (RR 1,44; IC95% 1,09–1,90), sem elevação significativa dos hemorrágicos (RR 0,82; IC95% 0,43–1,56).¹⁸ Para o CEE isolado, Anderson et al. observaram risco de AVC de 1,39 (IC95% 1,10–1,77),¹⁹ e Hendrix et al. confirmaram elevação do AVC total (RR 1,37; IC95% 1,09–1,73) e isquêmico (RR 1,55; IC95% 1,19–2,01), com risco ainda mais pronunciado em análises ajustadas por adesão (RR 1,93; IC95% 1,34–2,78).²⁰ Rossouw et al. reportaram risco global de AVC de 1,32 (IC95% 1,12–1,56) na análise combinada dos dois ensaios do WHI.¹⁰

A estratificação etária de Manson et al., 2013, revelou que o risco de AVC com CEE+MPA foi mais expressivo na faixa de 60 a 69 anos (RR 1,45; IC95% 1,00–2,11), com limite inferior no limiar de significância, enquanto mulheres de 50 a 59 anos não apresentaram risco significativo com CEE+MPA (RR 1,51; IC95% 0,81–2,82) nem com CEE isolado (RR 0,99; IC95% 0,53–1,85).¹¹ Embora esse padrão possa sugerir menor risco cerebrovascular com início precoce, a ausência de significância estatística impede conclusões definitivas. Veerus et al. corroboraram a ausência de elevação significativa para eventos cerebrovasculares com CEE+MPA em mulheres mais jovens (RR 1,24; IC95% 0,85–1,82).¹⁷

Tromboembolismo Venoso (TEV) e Embolia Pulmonar (EP)

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) foi consistentemente elevado independentemente da faixa etária, com magnitude variando conforme o tipo de terapia. Cushman et al. reportaram risco mais que duplicado de TEV total com CEE+MPA (RR 2,06; IC95% 1,57–2,70), incluindo trombose venosa profunda (TVP; RR 1,95; IC95% 1,43–2,67) e embolia pulmonar (EP; RR 2,13; IC95% 1,45–3,11).²¹ Para o CEE isolado, Curb et al.

demonstraram elevação significativa de TVP (RR 1,47; IC95% 1,06–2,06) e do desfecho combinado TVP+EP (RR 2,22; IC95% 1,12–4,40), sem alcançar significância estatística para o TEV total (RR 1,32; IC95% 0,99–1,75).²² Anderson et al. reportaram resultados similares para TVP com CEE isolado (RR 1,47; IC95% 1,04–2,08), com EP limítrofe (RR 1,34; IC95% 0,87–2,06).¹⁹ O ensaio WISDOM registrou risco de TEV acentuadamente elevado com terapia combinada (HR 7,36; IC95% 2,20–24,60); contudo, essa estimativa deve ser interpretada com cautela em razão do número reduzido de eventos e do intervalo de confiança extremamente amplo, que reflete precisão estatística limitada e restringe a comparabilidade com os achados do WHI.¹⁶ A análise por faixa etária de Manson et al. confirmou que o risco de TVP com CEE+MPA permaneceu significativo mesmo na faixa de 50 a 59 anos (RR 3,01; IC95% 1,36–6,66), evidenciando que o risco tromboembólico constitui uma contraindicação relevante em todas as faixas etárias.¹¹

Doença Arterial Periférica

Hsia et al. analisaram a incidência de doença arterial periférica (DAP) em ambos os ensaios do WHI. No ensaio de CEE+MPA (n=16.608), não foi identificada elevação significativa do risco global de DAP (RR 0,89; IC95% 0,63–1,25).²³ No ensaio de CEE isolado (n=10.739), os mesmos autores observaram aumento significativo do desfecho composto de membros inferiores e aneurisma de aorta abdominal (RR 1,63; IC95% 1,05–2,51), com tendência de elevação para aneurisma de aorta abdominal isolado (RR 2,40; IC95% 0,92–6,23).¹²

Mortalidade e outros achados

Os dados de mortalidade por todas as causas sugerem tendência de benefício com início precoce, sem que os resultados individuais alcancem significância estatística de forma consistente. Manson et al. reportaram tendências de redução de mortalidade em mulheres de 50 a 59 anos com CEE isolado (RR 0,70; IC95% 0,46–1,09) e CEE+MPA (RR 0,67; IC95% 0,43–1,04), ambas sem significância estatística.¹¹ Em análise agrupada dos dois ensaios do WHI, Manson et al. demonstraram que a razão das RRs de mortalidade entre as faixas de 50–59 e 70–79 anos foi de 0,61 (IC95% 0,43–0,87) durante a fase de intervenção, resultado estatisticamente significativo que indica modificação do efeito pela idade de início.²⁴ LaCroix et al., com seguimento cumulativo de aproximadamente 10,7 anos no ensaio de CEE isolado, não

observaram diferença significativa na mortalidade por todas as causas (RR 1,02; IC95% 0,91–1,15) nem em DAC (RR 0,95; IC95% 0,82–1,11).²⁵ Manson et al., em análise de subgrupo por status de ooforectomia bilateral (n=9.939), reportaram redução significativa da mortalidade cumulativa com CEE isolado em mulheres de 50 a 59 anos submetidas à ooforectomia bilateral (RR 0,68; IC95% 0,48–0,96), com elevação do índice global em mulheres com 70 anos ou mais durante a fase de intervenção (RR 1,42; IC95% 1,09–1,86).²⁶

A incidência de insuficiência cardíaca não foi significativamente alterada pela TH na análise agrupada do WHI (RR 1,00; IC95% 0,91–1,11), com tendência de redução observada apenas com CEE isolado em mulheres de 50 a 59 anos (RR 0,68; IC95% 0,45–1,02).²⁷ A fibrilação atrial incidente mostrou elevação limítrofe com CEE isolado (RR 1,17; IC95% 1,00–1,36) e na análise combinada dos dois ensaios (RR 1,12; IC95% 1,00–1,24), achados que requerem investigação adicional.²⁸

Em conjunto, esses dados sustentam a existência de uma janela de oportunidade cardiovascular, na qual o início precoce da TH, particularmente com CEE isolado em mulheres com menos de 10 anos desde a menopausa, pode conferir benefícios coronarianos e redução da mortalidade. Em contrapartida, o risco cerebrovascular permanece relevante em ambos os tipos de terapia, e o risco tromboembólico constitui uma contraindicação transversal a todas as faixas etárias, com magnitude intensificada na pós-menopausa tardia e com terapia combinada.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática evidenciam que os efeitos cardiovasculares da terapia hormonal não são uniformes, mas profundamente modulados por três variáveis interdependentes: o momento de início em relação à menopausa, a faixa etária da usuária e o tipo de regime terapêutico empregado. Tomados em conjunto, os dados dos ensaios clínicos analisados sustentam a existência de uma janela de oportunidade cardiovascular, na qual o início precoce da TH, particularmente com estrogênio isolado e em mulheres com menos de 10 anos desde a menopausa, foi consistentemente associado a tendências de proteção coronariana e redução da mortalidade por todas as causas, ao passo que o início tardio, especialmente após 10 ou mais anos de pós-menopausa, reverteu esse perfil para um de risco aumentado para doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral.^{8–15} Essa dicotomia temporal não se aplica, contudo, ao risco tromboembólico, que se mostrou consistentemente elevado nos estudos analisados independentemente da idade de início, do tipo de terapia e da duração do uso, embora seja necessário reconhecer que essa transversalidade do risco tromboembólico é,

em grande medida, uma característica dos regimes orais utilizados nos ensaios desta revisão, não sendo igualmente observada na literatura com vias alternativas de administração, como o estradiol transdérmico associado à progesterona micronizada, conforme discutido adiante.^{21–22}

A Hipótese da Janela de Oportunidade: Evidências, Limitações e Mecanismos Biológicos

A hipótese da janela de oportunidade cardiovascular, também denominada *timing hypothesis*, postula que os efeitos da terapia hormonal sobre o sistema cardiovascular são fundamentalmente distintos a depender do estado vascular no momento da exposição ao estrogênio.²⁹ Os dados desta revisão sustentam essa hipótese de forma consistente no que diz respeito à doença arterial coronariana. A análise de Rossouw et al. demonstrou que mulheres com menos de 10 anos desde a menopausa apresentaram tendência de redução do risco de DAC (RR 0,76; IC95% 0,50–1,16), ao passo que aquelas com 10 ou mais anos de pós-menopausa apresentaram risco significativamente aumentado (RR 1,28; IC95% 1,03–1,58),¹⁰ resultado que representa uma das evidências mais robustas de modificação do efeito por tempo de início dentro de um ensaio clínico randomizado. Prentice et al. corroboraram esse padrão ao demonstrar que, na faixa de 50 a 59 anos, o CEE isolado foi associado a uma redução significativa no índice global de eventos adversos (RR 0,82; IC95% 0,71–0,95) e a tendências de proteção para DAC e mortalidade, benefícios que não se reproduziram com CEE+MPA na mesma faixa etária.¹³ O ensaio de Schierbeck et al., único com randomização proximal à menopausa, reforça esse argumento ao demonstrar redução de 52% no desfecho composto após 10 anos de intervenção com estradiol (RR 0,48; IC95% 0,26–0,87), com manutenção do benefício aos 16 anos (RR 0,61; IC95% 0,39–0,94).¹⁵

Evidências provenientes de ensaios com desfechos substitutos reforçam, ainda que indiretamente, essa hipótese. O estudo ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) demonstrou que o estradiol oral retardou significativamente a progressão da espessura íntima-média da carótida em mulheres com menos de seis anos desde a menopausa, sem efeito comparável em mulheres com mais de 10 anos de pós-menopausa.³⁰ O estudo KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study), por sua vez, não identificou diferenças significativas no escore de cálcio coronariano entre os grupos após quatro anos de seguimento, embora tenha sido conduzido exclusivamente em mulheres recém-menopausadas, sem grupo de início tardio para comparação direta.³¹ É necessário reconhecer, contudo, que tanto o ELITE quanto o KEEPS utilizaram desfechos pré-clínicos, espessura íntima-média carotídea e escore de cálcio coronariano, respectivamente, que, embora sejam marcadores validados de

aterosclerose subclínica, não se traduzem diretamente em eventos clínicos como infarto do miocárdio ou morte cardiovascular. Essa limitação metodológica foi determinante para a exclusão de ambos os estudos dos ensaios incluídos nesta revisão, cujos critérios de elegibilidade restringiram-se a ensaios clínicos randomizados com desfechos cardiovasculares clínicos. O estudo KRONOS, igualmente excluído pelos mesmos critérios, compartilha essa limitação. Paradoxalmente, esses três ensaios foram justamente os mais adequadamente desenhados para testar a hipótese da janela de oportunidade, por terem comparado início precoce versus tardio em populações de mulheres recém-menopausadas com metodologia rigorosa, o que configura uma lacuna estrutural na literatura: os estudos mais bem posicionados para responder à questão do timing o fazem por meio de desfechos que não permitem inferências diretas sobre o real benefício clínico para a paciente. Essa limitação restringe a extrapolação direta de seus achados para o contexto clínico e reforça a centralidade dos ensaios do WHI e do DOPS como fontes primárias de evidência sobre desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes, ainda que ambos apresentem limitações metodológicas próprias, conforme discutido adiante.

O estudo HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) também foi excluído desta revisão, por razão distinta: sua população era composta exclusivamente por mulheres com doença cardiovascular estabelecida, configurando um ensaio de prevenção secundária incompatível com os critérios de inclusão desta revisão, que buscava populações de mulheres pós-menopáusicas saudáveis. Nesse sentido, os resultados do HERS, que não demonstraram benefício cardiovascular da TH em mulheres com DAC prévia, com aumento precoce do risco de eventos no primeiro ano de uso, não contradizem a hipótese da janela de oportunidade, mas antes reforçam seu pressuposto central: em mulheres com aterosclerose já estabelecida, o endotélio vascular não está em condições de responder favoravelmente à exposição estrogênica, independentemente do tempo desde a menopausa.⁴⁰

A base biológica da hipótese da janela de oportunidade reside no estado do endotélio vascular no momento da exposição estrogênica. Em mulheres jovens e recém-menopausadas, o endotélio preservado responde ao estrogênio com efeitos vasodilatadores, anti-inflamatórios e antiaterogênicos, mediados predominantemente pela via do óxido nítrico e pela modulação da expressão de moléculas de adesão celular.^{29, 7} Em contrapartida, em mulheres mais idosas ou com maior tempo de privação estrogênica, o endotélio já apresenta graus variáveis de disfunção e placas ateroscleróticas estabelecidas. Nesse contexto, a exposição ao estrogênio pode desestabilizar placas vulneráveis por meio da indução de metaloproteinases de matriz (MMPs), enzimas capazes de degradar o colágeno e outros componentes estruturais da capa fibrosa da

placa, tornando-a mais susceptível à ruptura e ao desencadeamento de eventos coronarianos agudos.⁴¹ Esse mecanismo, aliado a estados pró-inflamatórios mediados pelo estrogênio em ambientes vasculares já comprometidos, explicaria o aumento precoce do risco de DAC observado por Toh et al. nos primeiros dois anos de uso de CEE+MPA em mulheres mais idosas (RR 2,36; IC95% 1,55–3,62).^{9,7} Esse modelo, com origem nos trabalhos de Clarkson e colaboradores sobre a hipótese do timing da terapia hormonal pós-menopausa, ganha sustentação mecanística nos achados de Mendelsohn e Karas sobre a base molecular e celular dos efeitos cardiovasculares do estrogênio, e permanece o arcabouço conceitual dominante para interpretar a heterogeneidade dos resultados observados nesta revisão.^{29,32}

É relevante destacar, ainda, que a terapia hormonal possui importância clínica que transcende a discussão sobre a janela de oportunidade cardiovascular. Em mulheres com insuficiência ovariana prematura (IOP), condição que afeta aproximadamente 1% das mulheres antes dos 40 anos, a privação estrogênica precoce está associada a risco cardiovascular, ósseo e neurológico significativamente aumentados, e o início da TH nessa população não constitui uma escolha eletiva, mas uma necessidade fisiológica de reposição. Além disso, os avanços farmacológicos das últimas décadas resultaram em formulações muito mais modernas e tecnológicas, incluindo sistemas transdérmicos de liberação controlada, preparações de estradiol bioidêntico e progesterona micronizada, cujos perfis de segurança cardiovascular e tromboembólico são substancialmente mais favoráveis do que os das formulações utilizadas nos ensaios clássicos do WHI, o que reforça a necessidade de interpretação contextualizada dos resultados históricos frente à prática prescritiva contemporânea.^{38,39}

Apesar da coerência do conjunto de evidências, a hipótese da janela de oportunidade apresenta limitações importantes que merecem consideração crítica. Em primeiro lugar, a evidência de desfechos cardiovasculares clínicos proveniente de ensaios clínicos randomizados permanece amplamente dependente dos resultados do WHI, um estudo que, apesar de seu inegável impacto e de ter gerado décadas de discussões e hipóteses de pesquisa, foi conduzido em uma população substancialmente mais velha do que o perfil típico de início da TH, utilizou formulações orais que não refletem o arsenal terapêutico contemporâneo e realizou as análises de subgrupo por timing de forma post hoc, sem poder estatístico adequado para essa finalidade. A dependência estrutural desse único grande ensaio para as conclusões sobre desfechos clínicos representa uma fragilidade relevante da literatura, que apenas poderá ser superada por novos ensaios clínicos randomizados desenhados especificamente para testar a hipótese da janela de oportunidade com desfechos clínicos primários e formulações atuais. Em segundo lugar, a maioria dos ensaios não foi desenhada primariamente para testar essa hipótese, e as análises por

tempo desde a menopausa ou por faixa etária são, em sua maioria, post hoc, com poder estatístico reduzido para detectar diferenças dentro dos subgrupos.^{10,11} Em terceiro lugar, os intervalos de confiança dos estimadores nas faixas de menor risco são frequentemente amplos e cruzam o valor nulo, o que impede afirmações categóricas sobre proteção coronariana com base nesses dados isoladamente.^{11,13} Em quarto lugar, variáveis como o tipo de estrogênio, a via de administração, a dose e a formulação do progestagênio não foram sistematicamente controladas entre os ensaios, o que introduz heterogeneidade que dificulta conclusões definitivas. Essas limitações não invalidam a hipótese, mas reforçam a necessidade premente de ensaios prospectivos desenhados especificamente para testá-la em populações de início precoce, com desfechos clínicos primários e seguimento adequado.

Diferenças entre Regimes Terapêuticos e Implicações Clínicas

Um dos achados mais clinicamente relevantes desta revisão é a heterogeneidade do perfil cardiovascular da TH em função do regime terapêutico empregado. A análise comparativa entre CEE isolado e CEE+MPA revela que o progestagênio não é um componente neutro da terapia combinada, exercendo influência independente e, em muitos contextos, desfavorável sobre os desfechos cardiovasculares, particularmente no que diz respeito à doença arterial coronariana e ao risco tromboembólico.

No que se refere à DAC, a análise estratificada por faixa etária de Manson et al. demonstra de forma clara essa distinção: em mulheres de 50 a 59 anos, o CEE isolado foi associado a tendências de redução de DAC (RR 0,60; IC95% 0,35–1,04) e IAM (RR 0,55; IC95% 0,31–1,00), ao passo que o CEE+MPA na mesma faixa não apresentou qualquer sinal de proteção coronariana (DAC: RR 1,34; IC95% 0,82–2,19; IAM: RR 1,32; IC95% 0,77–2,25).¹¹ Hsia et al. corroboraram esse padrão ao identificar tendência de redução de DAC com CEE isolado em mulheres de 50 a 59 anos (RR 0,63; IC95% 0,36–1,08) e redução significativa da necessidade de revascularização (RR 0,55; IC95% 0,35–0,86),¹² achados que sugerem efeito favorável do estrogênio isolado sobre a perfusão coronariana nessa população. Prentice et al. consolidaram essa distinção ao demonstrar que o índice global de eventos adversos foi significativamente reduzido com CEE isolado em mulheres de 50 a 59 anos (RR 0,82; IC95% 0,71–0,95), enquanto o CEE+MPA na mesma faixa não alcançou benefício equivalente (RR 1,06; IC95% 0,95–1,19).¹³ Tomados em conjunto, esses dados indicam que a adição da MPA ao CEE pode atenuar ou neutralizar os potenciais benefícios coronarianos do estrogênio no início precoce da terapia.

Essa interpretação encontra suporte em evidências mecanicistas. A MPA, diferentemente da progesterona natural, apresenta atividade glicocorticóide e androgênica parcial, além de antagonizar efeitos vasodilatadores e antiaterogênicos mediados pelo estrogênio, como a produção endotelial de óxido nítrico, a inibição da proliferação de células musculares lisas vasculares e a modulação do perfil lipídico.^{33,34} Estudos experimentais e clínicos demonstraram que a progesterona micronizada preserva os efeitos vasodilatadores do estrogênio com maior fidelidade do que a MPA, em razão de seu perfil farmacodinâmico mais próximo ao da progesterona endógena e da ausência de atividade androgênica significativa.^{33,35} O estudo observacional E3N, conduzido em coorte francesa de mulheres pós-menopáusicas (n=80.377), demonstrou que o uso de estrogênio combinado à progesterona micronizada não foi associado a aumento do risco de IAM (RR 0,96; IC95% 0,83–1,11), ao contrário do que foi observado com progestagênios sintéticos.³⁵ Embora esse dado provenha de um estudo observacional, e, portanto, sujeito a vieses de indicação e de saudável usuário, ele reforça a hipótese de que a escolha do progestagênio é uma variável clinicamente relevante que os ensaios do WHI, por terem utilizado exclusivamente a MPA, não foram capazes de contemplar.

No que diz respeito ao risco cerebrovascular, a distinção entre regimes é menos pronunciada do que para a DAC. Tanto o CEE+MPA quanto o CEE isolado foram associados a elevações significativas do risco de AVC total e isquêmico nos grandes ensaios do WHI, sem padrão de proteção em nenhuma faixa etária.^{18,19,20} Isso sugere que o risco cerebrovascular é predominantemente mediado pelo componente estrogênico em si, independentemente da associação com progestagênio, possivelmente por meio de efeitos pró-coagulantes hepáticos relacionados à via oral de administração.³⁶ Nesse contexto, o estrogênio transdérmico tem sido proposto como alternativa com menor impacto sobre os fatores de coagulação e, conseqüentemente, menor risco cerebrovascular e tromboembólico, embora ensaios clínicos randomizados de grande porte com desfechos clínicos primários utilizando essa via ainda sejam escassos.^{36,37}

O perfil tromboembólico, por sua vez, foi consistentemente elevado em ambos os regimes nos estudos desta revisão, sem que o CEE isolado represente uma alternativa segura nesse contexto. Cushman et al. reportaram risco duplicado de TEV com CEE+MPA (RR 2,06; IC95% 1,57–2,70),²¹ enquanto Curb et al. demonstraram elevação significativa de TVP com CEE isolado (RR 1,47; IC95% 1,06–2,06), com risco ainda mais expressivo para o desfecho combinado TVP+EP (RR 2,22; IC95% 1,12–4,40).²² Anderson et al. confirmaram elevação de TVP com CEE isolado (RR 1,47; IC95% 1,04–2,08), com EP limítrofe (RR 1,34; IC95% 0,87–2,06).¹⁹ A análise estratificada de Manson et al. reforça que esse risco não é atenuado pelo início

precoce, mantendo-se significativo mesmo na faixa de 50 a 59 anos com CEE+MPA (TVP: RR 3,01; IC95% 1,36–6,66).¹¹ O mecanismo subjacente envolve o efeito de primeira passagem hepática do estrogênio oral, que induz síntese de fatores pró-coagulantes e redução de inibidores da coagulação, efeito que parece ser atenuado com a via transdérmica.^{36,37}

É fundamental, contudo, interpretar esse achado com precisão clínica. O que os estudos desta revisão demonstram é um aumento do risco tromboembólico com as formulações orais analisadas, não uma propriedade universal da terapia hormonal como classe. Na literatura mais ampla, existe uma dicotomia temporal de menor risco tromboembólico em idades precoces mais bem estabelecida, particularmente quando se utilizam vias não orais: o estradiol transdérmico, ao evitar o metabolismo hepático de primeira passagem, não demonstra elevação significativa do risco de TEV, mesmo em populações com fatores de risco adicionais, conforme evidenciado pelo estudo ESTHER e confirmado por meta-análise de Rovinski et al.^{36,37} A progesterona micronizada, por sua vez, demonstra perfil neutro sobre a geração de trombina quando comparada a progestagênios sintéticos, que podem potencializar o risco tromboembólico mesmo em combinação com estradiol transdérmico.^{38,39} Essa distinção é clinicamente relevante: do ponto de vista da tomada de decisão terapêutica, a presença de evento cardiovascular recente ou de trombofilia hereditária estabelecida representa uma contraindicação muito mais robusta do que o simples fato de a paciente ser usuária de TH, especialmente quando se consideram formulações transdérmicas e progesterona micronizada, para as quais o perfil de risco tromboembólico é substancialmente mais favorável do que o dos regimes avaliados nos ensaios desta revisão.

Em conjunto, esses achados têm implicações clínicas diretas. A escolha do regime terapêutico deve considerar não apenas a indicação da TH, mas também o perfil de risco individual da paciente para eventos coronarianos, cerebrovasculares e tromboembólicos. Em mulheres com útero íntegro que iniciam TH precocemente e apresentam perfil de risco cardiovascular favorável, a substituição da MPA pela progesterona micronizada pode representar uma estratégia racional para preservar os potenciais benefícios coronarianos do estrogênio, embora essa hipótese careça de confirmação por ensaios clínicos randomizados de grande porte com desfechos clínicos primários. Para mulheres com risco tromboembólico elevado, a via transdérmica deve ser considerada como alternativa preferencial, independentemente do progestagênio utilizado.^{36,37} A individualização terapêutica, fundamentada no perfil de risco cardiovascular global e no momento de início em relação à menopausa, emerge como o princípio orientador central para a prática clínica contemporânea,

posição alinhada às diretrizes da The Menopause Society e do International Menopause Society.^{38,39}

O Risco Tromboembólico como Contraindicação Cardiovascular Transversal nos Estudos Analisados

Diferentemente do risco coronariano, que demonstrou padrão de modificação consistente pelo momento de início da terapia, o risco de tromboembolismo venoso emergiu nesta revisão como uma contraindicação cardiovascular transversal nos regimes orais avaliados, presente em todos os tipos de terapia analisados, em todas as faixas etárias estudadas e sem atenuação significativa pelo início precoce. Esse padrão representa uma distinção clínica fundamental que deve orientar a avaliação individual de risco antes da prescrição da TH, embora seja importante reconhecer que essa transversalidade do risco reflete primariamente a via oral de administração dos estrogênios utilizados nos ensaios desta revisão, não sendo igualmente observada na literatura com estrogênio transdérmico e progesterona micronizada, conforme amplamente demonstrado em estudos observacionais e confirmado pelas recomendações da IMS e da The Menopause Society.^{38,39}

A consistência do risco tromboembólico entre os regimes ficou bem estabelecida pelos dados dos dois ensaios do WHI. Com CEE+MPA, Cushman et al. reportaram risco mais que duplicado de TEV total (RR 2,06; IC95% 1,57–2,70), TVP (RR 1,95; IC95% 1,43–2,67) e EP (RR 2,13; IC95% 1,45–3,11), com seguimento médio de 5,6 anos.²¹ Com CEE isolado, Curb et al. demonstraram elevação significativa de TVP (RR 1,47; IC95% 1,06–2,06) e do desfecho combinado TVP+EP (RR 2,22; IC95% 1,12–4,40), sem alcançar significância estatística para o TEV total (RR 1,32; IC95% 0,99–1,75), provavelmente em razão de poder estatístico limitado para esse desfecho específico.²² Anderson et al. confirmaram elevação de TVP com CEE isolado (RR 1,47; IC95% 1,04–2,08) após seguimento de 6,8 anos, com EP em nível limítrofe (RR 1,34; IC95% 0,87–2,06).¹⁹ O ensaio original do WHI também reportou EP significativamente elevada com CEE+MPA (RR 2,13; IC95% 1,39–3,25) e doença cardiovascular total aumentada (RR 1,22; IC95% 1,09–1,36).⁸ O ensaio WISDOM, embora com limitações de precisão estatística decorrentes do número reduzido de eventos, registrou risco de TEV acentuadamente elevado com terapia combinada (HR 7,36; IC95% 2,20–24,60), corroborando qualitativamente os achados dos ensaios com maior poder estatístico.¹⁶

A ausência de atenuação do risco tromboembólico pelo início precoce nos estudos aqui analisados é evidenciada de forma particularmente clara pelos dados estratificados de Manson

et al., nos quais o risco de TVP com CEE+MPA permaneceu significativamente elevado mesmo na faixa etária de 50 a 59 anos (RR 3,01; IC95% 1,36–6,66), com elevação progressiva nas faixas subsequentes (60–69 anos: RR 1,52; IC95% 0,97–2,40; 70–79 anos: RR 1,96; IC95% 1,19–3,24).¹¹ Esses dados contrastam diretamente com o padrão coronariano e reforçam que, nos regimes orais avaliados nesta revisão, a janela de oportunidade cardiovascular não se estende ao risco tromboembólico. Contudo, e essa distinção é clinicamente fundamental, na literatura mais ampla existe uma dicotomia temporal de menor risco tromboembólico em idades precoces que está mais bem estabelecida para formulações não orais, dado que o mecanismo fisiopatológico central do TEV associado à TH é o efeito de primeira passagem hepática do estrogênio oral, e não o estrogênio em si como entidade farmacológica. A ausência de ensaios clínicos randomizados de grande porte com desfechos tromboembólicos primários utilizando estradiol transdérmico e progesterona micronizada constitui, portanto, uma lacuna relevante na literatura, que impede conclusões definitivas sobre o real risco tromboembólico das formulações contemporâneas recomendadas pelas diretrizes atuais.

O substrato fisiopatológico dessa diferença reside na via de administração oral do estrogênio. O efeito de primeira passagem hepática induz síntese aumentada de fatores pró-coagulantes, incluindo fatores II, VII, VIII e X, e redução simultânea de inibidores fisiológicos da coagulação, como a proteína S e a antitrombina III, criando um estado de hipercoagulabilidade adquirida que é relativamente independente da idade da paciente ou do estado do endotélio vascular.^{36, 43} Esse mecanismo contrasta com a via transdérmica, que, ao evitar a circulação portal, produz impacto substancialmente menor sobre os fatores de coagulação. O estudo ESTHER, conduzido em coorte caso-controle de mulheres pós-menopáusicas francesas, demonstrou que o estrogênio oral foi associado a risco significativamente elevado de TEV (OR 3,5; IC95% 1,8–6,8), enquanto o estrogênio transdérmico não apresentou elevação significativa de risco (OR 0,9; IC95% 0,5–1,6).³⁶ Meta-análise de Rovinski et al., incluindo 22 estudos, confirmou que a TH oral foi associada a risco significativamente maior de TEV em comparação ao controle, ao passo que a TH não oral não demonstrou elevação significativa desse risco.³⁷

A avaliação do risco tromboembólico basal da paciente emerge, portanto, como etapa indispensável antes da prescrição da TH. Fatores como obesidade, imobilidade prolongada, tabagismo, histórico pessoal ou familiar de TEV e presença de trombofilias hereditárias, particularmente fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina G20210A, amplificam o risco basal e podem tornar a terapia oral contraindicada mesmo em mulheres jovens e recém-menopausadas.^{36, 43} Nesse contexto, a via transdérmica representa a alternativa preferencial para

mulheres com indicação de TH e risco tromboembólico elevado, uma recomendação respaldada tanto pela The Menopause Society quanto pelo International Menopause Society.^{38,39} É importante reconhecer, contudo, que ensaios clínicos randomizados de grande porte com desfechos clínicos primários utilizando estrogênio transdérmico ainda são escassos, e a maior parte das evidências sobre essa via provém de estudos observacionais, o que introduz limitações inerentes à inferência causal que devem ser consideradas na prática clínica.

Limitações e Direções Futuras

A interpretação dos achados desta revisão deve ser realizada à luz de um conjunto de limitações metodológicas que permeiam tanto os ensaios clínicos incluídos quanto o próprio delineamento da revisão. O reconhecimento crítico dessas limitações não invalida as conclusões apresentadas, mas é indispensável para que sua aplicação clínica seja feita com o rigor e a cautela que o tema exige.

A primeira e mais relevante limitação interna aos ensaios analisados diz respeito ao perfil populacional do WHI, que concentrou a maior parte dos seus dados em mulheres com idade média de 63,3 anos, substancialmente mais velhas do que o perfil típico das mulheres que iniciam TH na prática clínica contemporânea.^{8,11} Essa característica demográfica limita a validade externa dos achados para mulheres recém-menopausadas e compromete o poder estatístico das análises de subgrupo por faixa etária, que são, em sua maioria, análises post hoc não planejadas no desenho original dos ensaios.^{10,11} Os intervalos de confiança amplos e frequentemente cruzando o valor nulo nas faixas de menor risco, como o RR de 0,76 (IC95% 0,50–1,16) para DAC em mulheres com menos de 10 anos desde a menopausa reportado por Rossouw et al., refletem diretamente essa limitação de poder estatístico e impedem afirmações categóricas sobre proteção coronariana com base nessas análises isoladamente.¹⁰

A segunda limitação estrutural refere-se à falta de representatividade farmacológica dos ensaios incluídos. A totalidade dos estudos do WHI utilizou CEE oral associado à MPA ou CEE oral isolado, formulações que não correspondem ao arsenal terapêutico atualmente disponível e preconizado pelas principais diretrizes internacionais.^{38,39} O estradiol transdérmico, a progesterona micronizada e os progestagênios de terceira e quarta gerações, que apresentam perfis farmacodinâmicos distintos da MPA e potencialmente mais favoráveis em termos de risco cardiovascular e tromboembólico, não estão representados nos ensaios desta revisão, o que restringe consideravelmente a generalização das conclusões para a prática prescritiva contemporânea.^{36,37} O único ensaio que utilizou estradiol como formulação

estrogênica foi o de Schierbeck et al., com estradiol oral associado ou não à noretisterona, cujos resultados favoráveis, RR 0,48 (IC95% 0,26–0,87) para o desfecho composto após 10 anos, não podem ser atribuídos exclusivamente ao tipo de estrogênio, dado que a população era também a mais jovem entre os ensaios incluídos (idade média 49,7 anos).¹⁵

A terceira limitação diz respeito à heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão. As diferenças em termos de definições operacionais de desfechos, critérios de elegibilidade, tempo de seguimento, tipo de terapia e características basais das populações introduzem heterogeneidade que inviabiliza a realização de metanálise formal e limita as comparações diretas entre os ensaios. Como exemplo, o tempo de seguimento variou de 3,43 anos no estudo de Veerus et al. a 16 anos no ensaio de Schierbeck et al., e os desfechos primários diferiram substancialmente entre os estudos, do TEV total em Cushman et al. ao desfecho composto de morte, IAM e insuficiência cardíaca em Schierbeck et al., o que torna problemática qualquer tentativa de síntese quantitativa direta.^{15,21} Adicionalmente, o ensaio WISDOM foi interrompido precocemente após seguimento médio de apenas 11,9 meses, o que resultou em número insuficiente de eventos para a maioria dos desfechos e intervalos de confiança extremamente amplos, como o HR de TEV de 7,36 (IC95% 2,20–24,60), que, apesar de qualitativamente alinhado com os demais ensaios, carece de precisão estatística para ser incorporado às conclusões com o mesmo peso.¹⁶

A quarta limitação refere-se à ausência de dados estratificados por fatores de risco individuais relevantes, como índice de massa corporal, tabagismo, presença de trombofilias hereditárias, hipertensão arterial e diabetes mellitus. A interação entre esses fatores e a TH sobre os desfechos cardiovasculares é clinicamente fundamental, particularmente no contexto da individualização terapêutica, mas não foi sistematicamente explorada na maioria dos ensaios incluídos. A única exceção parcial é a análise de Chlebowski et al., que estratificou os resultados por raça e ancestralidade, demonstrando que o perfil de risco cardiovascular com CEE isolado pode diferir entre mulheres negras e brancas, achado com implicações importantes para a equidade na prescrição da TH que merece investigação aprofundada.¹⁴

A quinta e última limitação diz respeito à já mencionada lacuna entre os ensaios com melhor metodologia para testar a hipótese da janela de oportunidade, ELITE, KEEPS e KRONOS, e os critérios de elegibilidade desta revisão. Esses estudos, ao utilizarem desfechos pré-clínicos substitutos (espessura íntima-média carotídea e escore de cálcio coronariano), não puderam ser incluídos; ao mesmo tempo, foram justamente os ensaios que mais diretamente compararam início precoce versus tardio em populações adequadas. Essa exclusão necessária aponta para uma limitação estrutural da literatura disponível: a evidência de desfechos clínicos

sobre a hipótese da janela de oportunidade permanece dependente de análises post hoc do WHI, enquanto os ensaios especificamente desenhados para testá-la o fazem por meio de marcadores substitutos que, embora biologicamente plausíveis e clinicamente relevantes, não permitem inferências diretas sobre o benefício clínico real para a paciente. A avaliação pré-clínica possui papel importante como geração de hipóteses e evidência mecanicista, mas não substitui a confirmação por desfechos clínicos duros no processo de tomada de decisão baseada em evidências.

Diante dessas limitações, algumas direções prioritárias para a pesquisa futura emergem com clareza. Há necessidade premente de ensaios clínicos randomizados desenhados especificamente para testar a hipótese da janela de oportunidade com desfechos clínicos primários em mulheres recém-menopausadas, utilizando formulações contemporâneas como estradiol transdérmico e progesterona micronizada. O estudo ELITE forneceu evidências mecanicistas relevantes com desfechos substitutos,³⁰ mas a ausência de dados sobre eventos clínicos nessa população permanece uma lacuna crítica na literatura, e uma que dificilmente será preenchida sem que o alarme gerado pelo WHI em 2002 seja recontextualizado à luz das formulações e das populações para as quais a TH é hoje indicada. Estudos comparativos entre diferentes vias de administração e formulações de progestagênios, com foco em desfechos tromboembólicos e cerebrovasculares, são igualmente necessários para orientar a escolha terapêutica em mulheres com perfis de risco específicos. A investigação sistemática do papel das trombofilias hereditárias como modificadoras do risco tromboembólico associado à TH oral versus transdérmica representa uma lacuna relevante para a personalização da prescrição.⁴⁰ Por fim, a inclusão de populações mais diversas em termos de raça, etnia e comorbidades nos futuros ensaios é essencial para ampliar a validade externa dos achados e reduzir as disparidades na evidência disponível para grupos historicamente sub-representados na pesquisa clínica.¹⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática demonstra que os efeitos cardiovasculares da terapia hormonal na pós-menopausa são heterogêneos e profundamente modulados pelo momento de início em relação à menopausa, pela faixa etária da usuária e pelo tipo de regime terapêutico empregado. Os dados dos ensaios clínicos randomizados analisados sustentam a existência de uma janela de oportunidade cardiovascular, na qual o início precoce da terapia, particularmente com estrogênio isolado e em mulheres com menos de 10 anos desde a menopausa, foi consistentemente associado a tendências de proteção coronariana e redução da mortalidade por

todas as causas. Em contrapartida, o início tardio, especialmente após 10 ou mais anos de pós-menopausa, foi associado a aumento do risco de doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral, independentemente do regime utilizado.

A adição da medroxiprogesterona ao estrogênio equino conjugado parece atenuar ou neutralizar os potenciais benefícios coronarianos observados com o estrogênio isolado no início precoce da terapia, achado com implicações diretas para a seleção do regime terapêutico em mulheres com útero íntegro. O risco cerebrovascular mostrou-se consistentemente elevado em ambos os regimes e em todas as faixas etárias, sem padrão de proteção com o início precoce, o que sugere mediação predominante pelo componente estrogênico oral e pelo efeito de primeira passagem hepática.

O risco tromboembólico, nos estudos desta revisão, que utilizaram exclusivamente formulações orais, configurou-se como uma contraindicação cardiovascular transversal, sem atenuação significativa pelo início precoce da terapia. Essa característica, contudo, é inerente aos regimes orais avaliados e não deve ser extrapolada como propriedade universal da terapia hormonal enquanto classe farmacológica. Na literatura mais ampla, o estrogênio transdérmico associado à progesterona micronizada demonstra perfil tromboembólico substancialmente mais favorável, o que reforça a importância da via de administração e da escolha do progestagênio na avaliação individual do risco. Do ponto de vista clínico, a presença de evento cardiovascular recente ou de trombofilia estabelecida representa contraindicação muito mais robusta do que o simples uso de TH, especialmente com formulações contemporâneas —, e essa distinção deve orientar a avaliação individual antes da prescrição.

A interpretação desses achados deve considerar as limitações estruturais dos ensaios analisados, em particular o perfil etário avançado da população do WHI, a utilização exclusiva de formulações orais com medroxiprogesterona, a natureza predominantemente post hoc das análises de subgrupo e a ausência de representação de formulações contemporâneas como o estradiol transdérmico e a progesterona micronizada. Ressalta-se que a evidência de desfechos clínicos cardiovasculares em ensaios randomizados permanece amplamente dependente do WHI, um estudo que, apesar de seu enorme impacto e de ter gerado importantes hipóteses de pesquisa que até hoje orientam a investigação sobre o tema, foi conduzido em uma população que não reflete o perfil contemporâneo de início da TH, e cujos achados devem ser interpretados com essa ressalva. Os ensaios desenhados especificamente para testar a hipótese da janela de oportunidade, como ELITE, KEEPS e KRONOS, foram excluídos desta revisão por utilizarem desfechos pré-clínicos substitutos (espessura íntima-média carotídea, escore de cálcio coronariano), que, embora biologicamente relevantes, não permitem inferências diretas sobre

benefício clínico. Essa exclusão necessária expõe uma lacuna crítica: a literatura carece de ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos primários que testem diretamente a hipótese da janela de oportunidade em populações contemporâneas, com formulações atuais e seguimento adequado.

A terapia hormonal possui relevância clínica que transcende o debate sobre a janela de oportunidade cardiovascular, com indicações estabelecidas para alívio de sintomas vasomotores, proteção óssea e, em especial, reposição fisiológica em mulheres com insuficiência ovariana prematura, nas quais a privação estrogênica precoce representa risco significativo e a terapia constitui necessidade, não opção. Os avanços nas formulações disponíveis, com sistemas transdérmicos, estradiol bioidêntico e progesterona micronizada, ampliam o arsenal terapêutico com perfis de segurança muito mais favoráveis do que os dos regimes avaliados nos ensaios históricos. Novos ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos primários, formulações contemporâneas e populações adequadas são uma necessidade crítica para que a evidência disponível possa, finalmente, responder às perguntas que o WHI levantou, mas não foi capaz de responder, sobre os reais efeitos cardiovasculares da terapia hormonal no início oportuno da pós-menopausa.

A individualização terapêutica, fundamentada no perfil de risco cardiovascular global, no momento de início em relação à menopausa e na escolha criteriosa do regime terapêutico, emerge como o princípio orientador central para a prescrição da terapia hormonal na pós-menopausa, posição alinhada às recomendações vigentes da The Menopause Society e do International Menopause Society.^{38, 39}

REFERÊNCIAS

1. Vogel B, et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
2. Wallach S, Henneman PH. Prolonged estrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 1959;171(12):1637-1642. doi:10.1001/jama.1959.03010300011002
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
4. Gu Y, et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024;23(1):60. doi: 10.1186/s12905-023-02788-0.
5. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
6. Miller VM, Manson JE. Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: New insights on Cardiovascular Disease from Additional Years of Follow up. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013 Jun 1;7(3):196-202. doi: 10.1007/s12170-013-0305-1.
7. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and Cellular Basis of Cardiovascular Gender Differences. *Science*. 2005;308(5728):1583-1587. doi: 10.1126/science.1112062.
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
9. Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(4):211-217. doi: 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00005.
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477. doi: 10.1001/jama.297.13.1465.

11. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-1368. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
12. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):357-365. doi: 10.1001/archinte.166.3.357.
13. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Rossouw JE, Anderson GL, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Wallace R, Johnson KC, Shadyab AH, Gass M, Manson JE. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50-59 years of age. *Am J Epidemiol*. 2021;190(3):365-375. doi: 10.1093/aje/kwaa210.
14. Chlebowski RT, Barrington W, Aragaki AK, Manson JE, Sarto G, O'Sullivan MJ, Wu D, Cauley JA, Qi L, Wallace RL, Prentice RL. Estrogen alone and health outcomes in black women by African ancestry: a secondary analyses of a randomized controlled trial. *Menopause*. 2017;24(2):133-141. doi: 10.1097/GME.0000000000000733.
15. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
16. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007;335(7613):239. doi: 10.1136/bmj.39266.425069.AD.
17. Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial (EPHT). *Maturitas*. 2006;55(2):162-173. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.01.012.
18. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673-2684. doi: 10.1001/jama.289.20.2673.
19. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712. doi: 10.1001/jama.291.14.1701.

20. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113(20):2425-2434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077
21. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580. doi: 10.1001/jama.292.13.1573.
22. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):772-780. doi: 10.1001/archinte.166.7.772.
23. Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation*. 2000;102(18):2228-2232. doi: 10.1161/01.cir.102.18.2228.
24. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
25. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-1314. doi: 10.1001/jama.2011.382.
26. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, Chlebowski RT, LaCroix AZ, Larson JC, et al. Menopausal estrogen-alone therapy and health outcomes in women with and without bilateral oophorectomy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
27. Liu L, Klein L, Eaton C, Panjath G, Martin LW, Chae CU, et al. Menopausal Hormone Therapy and Risks of First Hospitalized Heart Failure and its Subtypes During the Intervention and Extended Postintervention Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *J Card Fail*. 2020 Jan;26(1):2-12. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.09.006.
28. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Virnig BA, Cochrane B, Curb JD, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative randomized trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):945-951. doi: 10.1161/CIRCEP.112.972224.

29. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013;20(3):342-353. doi: 10.1097/GME.0b013e3182843aad.
30. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1221-1231. doi: 10.1056/NEJMoa1505241.
31. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):249-260. doi: 10.7326/M14-0353.
32. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-1811. doi: 10.1056/NEJM199906103402306.
33. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):13-24. doi: 10.1016/j.beem.2012.09.004.
34. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Misconception and concerns about bioidentical hormones used for custom-compounded hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):756-759. doi: 10.1210/jc.2011-2492.
35. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
36. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-845. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
37. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014.
38. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767–794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028. PMID: 35797481.

39. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Apr;19(2):109–50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166. PMID: 26872610.
40. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280(7):605–613. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
41. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*. 2005;85(1):1–31. doi: 10.1152/physrev.00048.2003.
42. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362(9382):428-32.