Fisioter Bras. 2026;27(10):6968-6989
doi: 10.62827/fb.v27i10.1371

REVISÃO

Terapia hormonal na menopausa: impactos cardiovasculares e janela de oportunidade para individualização do tratamento

Menopausal hormone therapy: cardiovascular outcomes and the timing window for individualized treatment

Katia Azevedo Costa[1], João Fernando Cloclet Pio da Silva[2], Marcella Portela Barbosa[3], João Matheus de Oliveira Santos[4], Giovanna Valadão de Brito[5], Paula Venturini Pivotto[6], Maria Eduarda Silva de Souza[7], Cristiano Eduardo Antunes[8]

[1]Médica Ginecologista e Obstetra - Hospital Universitário de Vassouras (HUV), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

[2]Médico Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

[3]Centro Universitário Multivix, Vitória, ES, Brasil

[4]Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil

[5]Médica Generalista - Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

[6]Médica Generalista - Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

[7]Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE), Mossoró, RN, Brasil

[8]Médico Generalista - Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

Recebido em: 22 de Outubro de 2026; Aceito em: 4 de Novembro de 2026.

Correspondência: Katia Azevedo Costa, katitacost@yahoo.com.br

Como citar
Costa KA, Silva JFCP, Barbosa MP, Santos JMO, Brito GV, Pivotto PV, Souza MES, Antunes CE. Terapia hormonal na menopausa: impactos cardiovasculares e janela de oportunidade para individualização do tratamento. Fisioter Bras. 2026;27(10):6968-6989. doi: 10.62827/fb.v27i10.1371.

Resumo

Introdução: A terapia hormonal da menopausa constitui uma estratégia eficaz para o controle dos sintomas vasomotores, embora seus efeitos cardiovasculares permaneçam condicionados às características clínicas das pacientes e aos esquemas terapêuticos utilizados. *Objetivo:* Esta

revisão integrativa objetivou analisar os impactos cardiovasculares da terapia hormonal sistêmica, a hipótese da janela de oportunidade e os fatores relacionados à individualização do tratamento. *Métodos:* Foram consideradas buscas realizadas no PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science até 16 de outubro de 2026, com inclusão de ensaios clínicos randomizados que avaliaram eventos cardiovasculares ou marcadores vasculares objetivos. Foram identificados 695 registros, dos quais 18 publicações foram consideradas elegíveis, correspondendo a 16 ensaios clínicos independentes. *Resultados:* Os resultados não demonstraram benefício cardiovascular consistente da terapia hormonal para prevenção primária ou secundária. Determinados esquemas orais associaram-se ao aumento do risco de acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso. Os achados relativos à janela de oportunidade foram heterogêneos, com resultados divergentes quanto à progressão da aterosclerose em mulheres com menopausa recente. A interpretação dos benefícios e riscos depende da idade, do tempo desde a menopausa, da formulação hormonal, da via de administração e do perfil cardiovascular individual. *Conclusão:* Os ensaios analisados não sustentam o uso da terapia hormonal para prevenção cardiovascular. A indicação para controle de sintomas em mulheres selecionadas e os critérios de individualização apoiam-se em diretrizes clínicas complementares, com avaliação do balanço benefício-risco e reavaliação periódica.
Palavras-chave: Climatério; Aterosclerose; Doenças Cardiovasculares; Tromboembolia Venosa; Tomada de Decisão Compartilhada.

Abstract

Introduction: Menopausal hormone therapy is an effective treatment for vasomotor symptoms, although its cardiovascular effects depend on patient characteristics and therapeutic regimens. *Objective:* This integrative review aimed to analyze the cardiovascular effects of systemic menopausal hormone therapy, the timing hypothesis, and factors associated with treatment individualization. *Methods:* Searches were considered in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science through October 16, 2026, focusing on randomized clinical trials evaluating cardiovascular events or objective vascular markers. A total of 695 records were identified, and 18 publications were considered eligible, representing 16 independent randomized trials. *Results:* The findings did not demonstrate consistent cardiovascular benefits of hormone therapy for primary or secondary prevention. Certain oral regimens were associated with increased risks of stroke and venous thromboembolism. Evidence regarding the timing hypothesis was heterogeneous, with conflicting findings on atherosclerosis progression among recently postmenopausal women. The interpretation of benefits and risks depends on age, time since menopause, hormonal formulation, route of administration, and individual cardiovascular risk. *Conclusion:* The analyzed trials do not support menopausal hormone therapy for cardiovascular prevention. Indications for symptom management in selected women and criteria for treatment individualization are supported by complementary clinical guidelines, with benefit-risk assessment and periodic reassessment.
Keywords: Climacteric; Atherosclerosis; Cardiovascular Diseases; Venous Thromboembolism; Decision Making.

Introdução

A transição menopausal é acompanhada por alterações endócrinas, metabólicas e vasculares que coincidem com o aumento progressivo do risco cardiovascular relacionado à idade. Nesse período, sintomas vasomotores, distúrbios do sono e alterações geniturinárias podem comprometer a qualidade de vida e motivar a procura por tratamento. A terapia hormonal sistêmica permanece entre as intervenções mais eficazes para sintomas vasomotores moderados a intensos; entretanto, a indicação clínica exige distinção entre alívio sintomático e prevenção de doenças crônicas, finalidades que não apresentam o mesmo respaldo científico [1,2].

Durante décadas, resultados observacionais sugeriram possível proteção coronariana associada ao uso de estrogênios. Essa interpretação foi substancialmente modificada após ensaios randomizados, especialmente a Women's Health Initiative (WHI), demonstrarem ausência de benefício cardiovascular global e aumento de determinados eventos adversos em regimes específicos. No braço de estrogênios equinos conjugados associados ao acetato de medroxiprogesterona, foram observados aumentos de eventos coronarianos, acidente vascular cerebral (AVC) e embolia pulmonar; no braço de estrogênio isolado, o aumento de AVC ocorreu sem redução significativa dos eventos coronarianos [3,4].

A heterogeneidade dos achados motivou a hipótese da janela de oportunidade, segundo a qual o efeito vascular da exposição hormonal dependeria do estágio da aterosclerose no início do tratamento. Análises estratificadas da WHI e ensaios como Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) sugeriram resultados distintos entre a menopausa recente e a tardia, enquanto Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) não identificou benefício na progressão aterosclerótica mesmo com início precoce. Esses estudos avaliaram, contudo, desfechos diferentes e não devem ser interpretados como evidência intercambiável [5-7].

Também permanecem relevantes as diferenças entre estrogênios equinos conjugados e estradiol, via oral e transdérmica, uso isolado ou combinado a progestagênios, idade, intervalo desde a menopausa, presença de útero, história de trombose e risco cardiovascular basal. A individualização exige considerar a eficácia sintomática e os riscos absolutos, evitando inferir segurança cardiovascular apenas de alterações favoráveis em lipídios, função endotelial ou imagens vasculares [1,2,8]. Diante dessas questões, esta revisão integrativa objetivou examinar os impactos cardiovasculares da terapia hormonal da menopausa, discutir criticamente a janela de oportunidade e sistematizar os critérios relevantes para a decisão terapêutica individualizada. Os critérios de individualização foram discutidos mediante integração dos resultados cardiovasculares dos ensaios com diretrizes clínicas, sem pressupor comparações diretas entre todas as doses, formulações e vias [1,2,30].

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida conforme os referenciais metodológicos de Whittemore e Knafl [9] e Souza, Silva e Carvalho [10]. A investigação foi organizada

em etapas de formulação da pergunta norteadora, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, identificação das publicações, seleção dos estudos, extração das informações e síntese crítica das evidências. A escolha da revisão integrativa fundamentou-se na necessidade de examinar conjuntamente os efeitos cardiovasculares clínicos, os marcadores vasculares substitutos e as particularidades dos esquemas hormonais, considerando a heterogeneidade das populações, intervenções e desfechos investigados. A abordagem privilegiou a interpretação comparativa dos resultados, sem estimativa quantitativa combinada dos efeitos. As etapas de identificação e seleção foram organizadas segundo a estrutura do PRISMA 2020 [11], utilizada como referência para transparência do relato, sem caracterizar o estudo como revisão sistemática registrada. A apreciação crítica qualitativa considerou o desenho aberto ou cego, interrupções precoces, perdas de seguimento, número de eventos, natureza dos desfechos e poder estatístico, sem equivaler a uma avaliação formal do risco de viés.

A questão norteadora foi: "Quais são os efeitos cardiovasculares da terapia hormonal sistêmica em mulheres na menopausa e de que maneira o momento de início, o esquema terapêutico e o risco cardiovascular basal influenciam o balanço entre benefícios e riscos?". A estratégia PICO contemplou: população (P), mulheres adultas na peri ou pós-menopausa; intervenção (I), terapia hormonal sistêmica com estrogênio isolado ou associado a progestagênio, administrada por via oral ou transdérmica; comparador (C), placebo, ausência de tratamento hormonal ou outro esquema hormonal ativo; e desfechos (O), doença coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular, tromboembolismo venoso e medidas objetivas de progressão da aterosclerose. Indicadores cardiometabólicos, incluindo perfil lipídico, pressão arterial e parâmetros glicêmicos, foram considerados informações complementares, não constituindo isoladamente critérios suficientes para inclusão. Os desfechos clínicos foram analisados separadamente dos marcadores vasculares substitutos. Foram considerados desfechos primários e secundários dos ensaios originais, distinguindo-se a finalidade para a qual cada estudo foi dimensionado e a precisão das estimativas clínicas.

A busca foi realizada em 16 de outubro de 2026, nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, sem limite cronológico, para preservar ensaios fundamentais publicados a partir da década de 1990 e incorporar publicações recentes. Foram empregados conceitos de menopausa, terapia hormonal, doença cardiovascular e tempo de início. O Quadro 1 apresenta expressões reprodutíveis adaptadas à sintaxe de cada base. As estratégias apresentadas no Quadro 1 correspondem integralmente às consultas executadas em 16 de outubro de 2026, sem aplicação de filtros adicionais de idioma, tipo de estudo ou disponibilidade de texto completo. A restrição a ensaios clínicos randomizados foi estabelecida exclusivamente na etapa de avaliação da elegibilidade.

Quadro 1 – *Estratégias de busca utilizadas nas bases bibliográficas e respectivos registros identificados.*

Base	Expressão de busca	Registros
PubMed/ MEDLINE	((“Menopause”[Mesh] OR menopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab]) AND (“Hormone Replacement Therapy”[Mesh] OR “menopausal hormone therap*”[tiab] OR “hormone replacement therap*”[tiab] OR “estrogen therap*”[tiab] OR “estradiol”[tiab]) AND (“Cardiovascular Diseases”[Mesh] OR cardiovascul*[tiab] OR coronar*[tiab] OR stroke[tiab] OR thromboembol*[tiab] OR atheroscleros*[tiab] OR “timing hypothesis”[tiab] OR “time since menopause”[tiab]))	245
Scopus	TITLE-ABS-KEY((menopaus* OR postmenopaus* OR perimenopaus*) AND (“menopausal hormone therapy” OR “hormone replacement therapy” OR “estrogen therapy” OR estradiol) AND (cardiovascular OR coronary OR stroke OR thromboembolism OR atherosclerosis OR “timing hypothesis” OR “time since menopause”))	243
Web of Science	TS=((menopaus* OR postmenopaus* OR perimenopaus*) AND (“menopausal hormone therapy” OR “hormone replacement therapy” OR “estrogen therapy” OR estradiol) AND (cardiovascular OR coronary OR stroke OR thromboembolism OR atherosclerosis OR “timing hypothesis” OR “time since menopause”))	207

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados envolvendo mulheres na peri ou pós-menopausa, com comparação entre terapia hormonal sistêmica e placebo, ausência de tratamento ou outro esquema hormonal ativo, desde que apresentassem ao menos um desfecho cardiovascular clínico ou medida anatômica de aterosclerose por imagem (espessura íntima-média carotídea, calcificação coronariana ou angiografia). Indicadores exclusivamente funcionais, como testes endoteliais sem avaliação de progressão anatômica, não foram elegíveis para a matriz principal. Foram incluídos estudos de prevenção primária e secundária, com distinção entre os respectivos cenários clínicos. Publicações complementares, análises secundárias e relatos de seguimento prolongado poderiam ser considerados quando acrescentassem informações relevantes aos desfechos investigados, sem constituírem novos ensaios independentes.

Foram excluídos estudos observacionais, investigações pré-clínicas, revisões, editoriais, comentários, resumos de congresso, protocolos sem resultados e pesquisas restritas à terapia hormonal vaginal de baixa dose sem exposição sistêmica relevante. Estudos limitados à avaliação de parâmetros metabólicos ou hormonais, sem desfechos cardiovasculares ou medidas vasculares objetivas, não foram considerados elegíveis para a síntese principal. Diretrizes clínicas e revisões sistemáticas foram utilizadas exclusivamente como fontes complementares para contextualização e discussão dos resultados.

Os registros identificados nas bases PubMed/ MEDLINE, Scopus e Web of Science foram importados para a plataforma Rayyan, utilizada para o gerenciamento das referências e identificação de duplicatas. Após a remoção de 201 registros duplicados, 494 publicações foram submetidas à

triagem por títulos e resumos, seguida da avaliação integral dos textos potencialmente elegíveis. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizadas por um único revisor, sem procedimento de resolução de divergências entre avaliadores. Essa característica constitui uma limitação metodológica, considerando o maior risco de erros na avaliação da elegibilidade, classificação dos estudos e transcrição das informações. Não houve conferência independente posterior das estimativas numéricas, da classificação dos ensaios ou da vinculação das publicações complementares aos estudos originais. Essa característica foi reconhecida como limitação metodológica, considerando o risco de erros de extração e de classificação das evidências.

Para cada publicação elegível, foram extraídos autor e ano, identificação do ensaio clínico, delineamento, tamanho amostral, características das participantes, idade, tempo desde a menopausa, cenário de prevenção primária ou secundária, composição hormonal, dose, via de administração, duração do tratamento, comparador e desfechos avaliados. Quando disponíveis, foram registrados estimativas de efeito, intervalos de confiança, resultados de eventos coronarianos, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso, mortalidade cardiovascular e medidas de progressão da aterosclerose. As informações provenientes de análises secundárias e seguimentos prolongados foram relacionadas aos ensaios originais, evitando a contagem independente de populações previamente randomizadas.

A síntese foi realizada de forma narrativa e organizada por categorias temáticas, contemplando prevenção cardiovascular primária e secundária, segurança cerebrovascular e tromboembólica, progressão da aterosclerose, janela de oportunidade e individualização terapêutica. A heterogeneidade clínica e metodológica entre os ensaios, particularmente quanto às populações, formulações hormonais, comparadores, duração do acompanhamento e desfechos, fundamentou a decisão de não realizar metanálise. Não foi empregada ferramenta formal de avaliação do risco de viés, limitação considerada na interpretação crítica dos resultados, especialmente em estudos abertos, análises secundárias e investigações com número reduzido de eventos. As limitações resumidas nos Quadros 2 e 3 foram identificadas nos relatos originais e ponderadas qualitativamente: ensaios abertos ou interrompidos precocemente exigiram maior cautela; análises secundárias foram distinguidas das principais; e estudos sem poder para eventos clínicos não foram utilizados para inferir cardioproteção.

Resultados

Identificação e seleção das publicações

Foram identificados 695 registros: 245 no PubMed/MEDLINE, 243 na Scopus e 207 na Web of Science. Após a remoção de 201 duplicatas, 494 registros foram triados por títulos e resumos, dos quais 465 foram excluídos. Vinte e nove publicações seguiram para avaliação em texto completo, e 18 atenderam aos critérios de elegibilidade, correspondendo a 16 ensaios clínicos independentes. As duas publicações complementares foram WHI-CACS [25] e HERS II [27], vinculadas aos ensaios WHI e HERS, respectivamente.

A seleção dos ensaios foi delimitada pela exigência de desfechos cardiovasculares clínicos ou medidas objetivas de progressão da aterosclerose. Estudos restritos a marcadores metabólicos ou

hormonais foram excluídos da síntese principal. Essa delimitação difere daquela utilizada em revisões mais abrangentes, como a metanálise de Gu et al. [24], que reuniu 33 ensaios randomizados e considerou um conjunto mais amplo de desfechos. Portanto, os quantitativos não são diretamente comparáveis, sendo necessária a consideração das diferenças de elegibilidade e das estratégias de busca.

As razões para exclusão das 11 publicações após leitura integral foram: população não correspondente aos critérios de elegibilidade (n = 3); intervenção não relacionada à terapia hormonal da menopausa (n = 4); ausência de desfechos cardiovasculares ou indicadores pertinentes à pergunta da revisão (n = 2); e delineamento incompatível com os critérios de inclusão, incluindo estudos observacionais, revisões e publicações não randomizadas (n = 2).

A diferença entre o número de publicações e de ensaios decorreu da existência de múltiplos relatos de um mesmo estudo. O Women's Health Initiative (WHI) foi representado por suas publicações principais e pela análise complementar WHI-CACS, que investigou a calcificação das artérias coronárias em um subgrupo de participantes. De maneira semelhante, o Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) foi representado pelo ensaio original e pelo HERS II, que apresentou resultados do seguimento prolongado. Essas publicações foram utilizadas de forma complementar, permitindo incorporar desfechos vasculares e informações obtidas em diferentes períodos de acompanhamento. Para evitar dupla contagem, cada ensaio foi considerado uma única unidade de síntese clínica.

O conjunto contemplou ensaios de prevenção cardiovascular primária e secundária, incluindo mulheres na pós-menopausa com e sem doença cardiovascular estabelecida. Foram analisadas diferentes formulações de estrogênios, isoladas ou associadas a progestagênios, administradas por vias oral e transdérmica, além de estudos que investigaram o risco de eventos coronarianos, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso e progressão da aterosclerose. Também foram incluídas investigações sobre a influência da idade e do intervalo desde a menopausa, particularmente em relação à hipótese da janela de oportunidade terapêutica. A sequência de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão das publicações ocorreu conforme descrito na Figura 1.

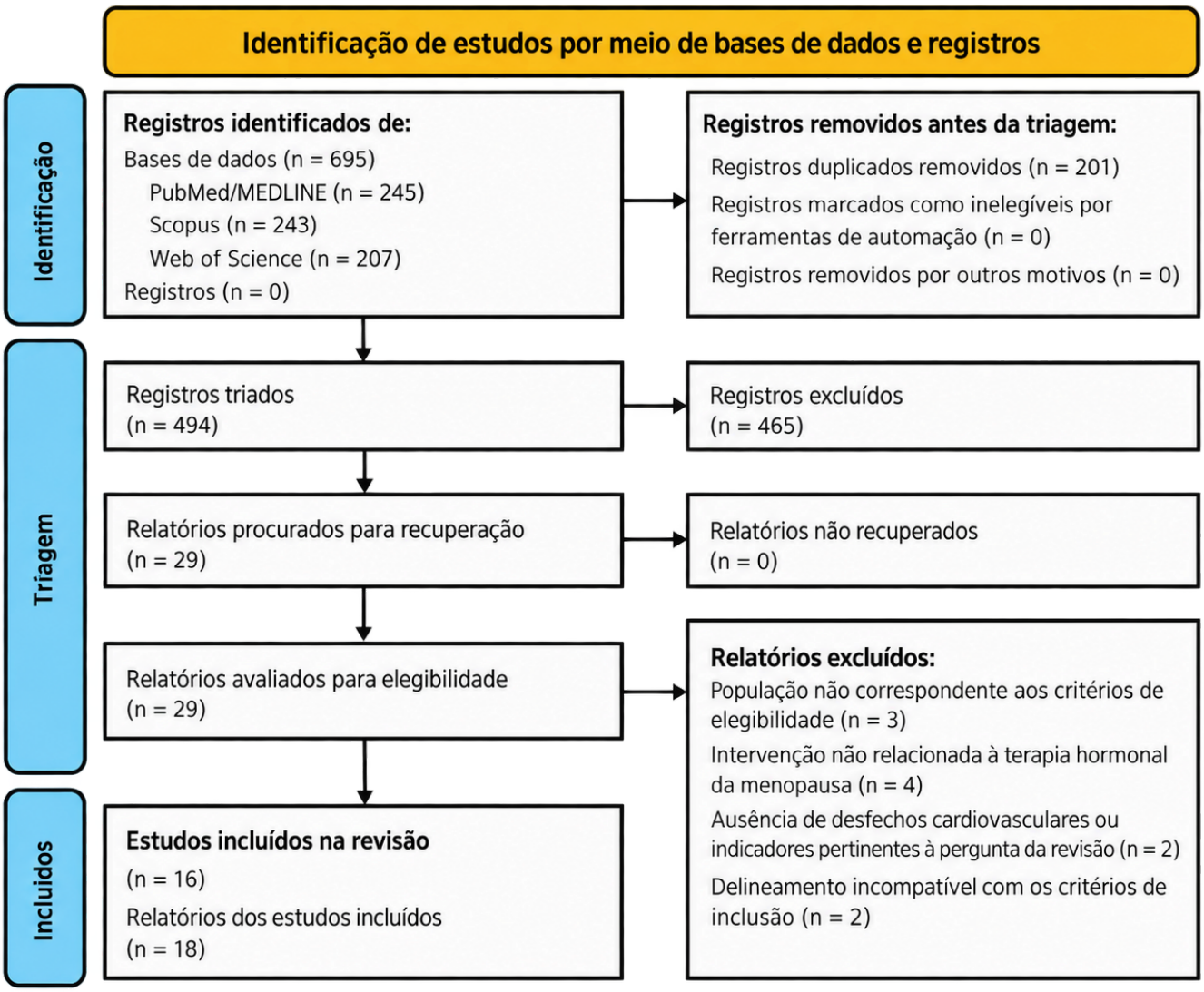


Figura 1 – *Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme as recomendações do PRISMA 2020.*

Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base em Page et al. [11].

Os Quadros 2 e 3 apresentam as características dos 16 ensaios clínicos randomizados selecionados, incluindo perfil das participantes, intervenções, comparadores, acompanhamento, principais desfechos e limitações. O Quadro 2 reúne os dez ensaios cujo resultado destacado envolve eventos cardiovasculares clínicos, enquanto o Quadro 3 apresenta os seis ensaios centrados em marcadores vasculares substitutos de aterosclerose. Publicações complementares de um mesmo ensaio foram interpretadas conjuntamente, sem duplicação das populações randomizadas.

Quadro 2 – *Ensaios randomizados com desfechos cardiovasculares clínicos: características, acompanhamento, resultados e limitações.*

Estudo / ano	Amostra e cenário / seguimento	Intervenção e comparador	Desfechos, resultados e limitações
WHI combinado (2002) [3]	16.608; 50–79 anos; prevenção primária. Acompanhamento: 5,2 anos (média).	EEC 0,625 mg/d + acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/d vs placebo.	Clínico: doença coronariana, AVC e embolia pulmonar. DC: HR 1,29 (IC 95%: 1,02–1,63); AVC: HR 1,41 (1,07–1,85); embolia pulmonar: HR 2,13 (1,39–3,25). Limitação: Interrupção antecipada após ultrapassar o limite de segurança para câncer de mama invasivo e balanço global desfavorável de riscos e benefícios; resultados referentes a um esquema oral específico; não extrapolar para todas as formulações.
WHI – estrogênio isolado (2004) [4]	10.739 histerectomizadas; 50–79 anos; prevenção primária. Acompanhamento: 6,8 anos (média).	EEC 0,625 mg/d vs placebo.	Clínico: doença coronariana e AVC. DC: HR 0,91 (IC 95%: 0,75–1,12); AVC: HR 1,39 (1,10–1,77). Não houve proteção coronariana. Limitação: Interrupção antecipada; população restrita a histerectomizadas; via oral.
HERS (1998) [12]	2.763; doença coronariana prévia; prevenção secundária. Acompanhamento: 4,1 anos (média).	EEC 0,625 mg/d + medroxiprogesterona 2,5 mg/d vs placebo.	Clínico: infarto não fatal ou morte coronariana: HR 0,99 (IC 95%: 0,80–1,22); tromboembolismo venoso: HR 2,89 (IC 95%: 1,50–5,58). Limitação: Mulheres com doença coronariana estabelecida; não aplicável diretamente à prevenção primária.

Estudo / ano	Amostra e cenário / seguimento	Intervenção e comparador	Desfechos, resultados e limitações
WEST (2001) [13]	664; AVC isquêmico ou AIT prévios; média etária de 71 anos. Acompanhamento: 2,8 anos (média).	Estradiol oral 1 mg/d vs placebo.	Clínico: AVC recorrente ou morte: RR 1,1 (IC 95%: 0,8–1,4). Não houve benefício na prevenção secundária. Limitação: População com antecedente cerebrovascular e idade elevada; generalização restrita.
DOPS (2012) [8]	1.006; menopausa recente; idade média próxima de 50 anos. Acompanhamento: 10,1 anos (média de tratamento randomizado).	Estradiol ± noretisterona vs ausência de tratamento.	Clínico: composto de morte, infarto ou internação por insuficiência cardíaca: HR 0,48 (IC 95%: 0,26–0,87). Limitação: Ensaio aberto; número pequeno de eventos; combinações hormonais distintas do WHI.
ESPRIT (2002) [18]	1.017; sobreviventes de primeiro infarto; prevenção secundária. Acompanhamento: 2 anos.	Valerato de estradiol oral 2 mg/d vs placebo.	Clínico: reinfarto não fatal ou morte cardíaca. Não houve redução significativa com estradiol. Limitação: Seguimento relativamente curto; população restrita a mulheres após infarto.

Estudo / ano	Amostra e cenário / seguimento	Intervenção e comparador	Desfechos, resultados e limitações
WISDOM (2007) [19]	5.692 no total; análise principal: combinado n = 2.196 vs placebo n = 2.189. Acompanhamento: 11,9 meses (mediana).	EEC oral ± medroxiprogesterona, conforme presença de útero, vs placebo.	Clínico: tromboembolismo venoso com tratamento combinado: HR 7,36 (IC 95%: 2,20–24,60); eventos cardiovasculares maiores: 7 vs 0 (P = 0,016). Limitação: Encerramento muito precoce; poucos eventos e intervalos de confiança amplos.
EVTET (2000) [20]	140; história de tromboembolismo venoso; prevenção de recorrência. Acompanhamento: Encerrado precocemente; tempo médio não informado no artigo-base.	Estradiol oral 2 mg/d + noretisterona 1 mg/d vs placebo.	Clínico: recorrência de tromboembolismo venoso em 8/71 vs 1/69; sinal de aumento de risco. Limitação: Pequeno número de eventos; interrupção antecipada; grupo de alto risco.

Estudo / ano	Amostra e cenário / seguimento	Intervenção e comparador	Desfechos, resultados e limitações
PHASE (2002) [21]	255; cardiopatia isquêmica confirmada por angiografia. Acompanhamento: 30,8 meses (média).	Terapia hormonal transdérmica vs ausência de tratamento hormonal.	Clínico: angina instável, infarto ou morte cardíaca: razão de taxas 1,29 (IC 95%: 0,84–1,95); sem benefício. Limitação: Descontinuação elevada da intervenção (40% vs 7% no controle).
EPHT (2006) [22]	1.778; saudáveis, 50–64 anos; prevenção primária. Acompanhamento: 2 a 5 anos.	Terapia oral combinada com EEC + medroxiprogesterona vs placebo ou ausência de tratamento (braços cegos e abertos).	Clínico: doença coronariana: HR 1,12 (IC 95%: 0,90–1,40); doença cerebrovascular: HR 1,24 (0,85–1,82). Limitação: Mistura de braços cegos e abertos; resultados devem considerar os diferentes comparadores.

Nota: EEC: estrogênios equinos conjugados; DC: doença coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; HR: hazard ratio (razão de riscos instantâneos); RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. A sigla RH, utilizada originalmente no estudo HERS, foi apresentada como HR para uniformização terminológica. Os desfechos substitutos correspondem a medidas de imagem vascular, não a eventos clínicos. As limitações sintetizadas não representam avaliação formal do risco de viés pelo RoB 2.

Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base nos ensaios [3,4,8,12,13,18–22].

Quadro 3 – *Ensaios randomizados com marcadores vasculares substitutos: características, acompanhamento, resultados e limitações.*

Estudo / ano	Amostra e cenário / seguimento	Intervenção e comparador	Desfechos, resultados e limitações
ERA (2000) [14]	309; doença coronariana documentada; prevenção secundária. Acompanhamento: 3,2 anos (média).	EEC isolado ou associado a medroxiprogesterona vs placebo.	Substituto: progressão angiográfica coronariana. Não houve redução significativa da progressão entre os grupos. Limitação: Angiogramas de seguimento disponíveis para 248/309 participantes (80%); desfecho anatômico.
WAVE (2002) [15]	423; doença coronariana angiográfica; prevenção secundária. Acompanhamento: 2,8 anos (intervalo médio entre angiografias).	EEC ± medroxiprogesterona vs placebo; desenho fatorial com vitaminas antioxidantes.	Substituto: mudança anual do diâmetro luminal mínimo. −0,047 mm/ano com hormônios vs −0,024 mm/ano com placebo (P = 0,17); sem benefício. Limitação: Somente 320 realizaram angiografia final; desenho fatorial; eventos clínicos não foram o foco isolado.
WELL-HART (2003) [16]	226; doença coronariana estabelecida; prevenção secundária. Acompanhamento: 3,3 anos (mediana).	17β-estradiol oral isolado ou associado a medroxiprogesterona vs controle.	Substituto: progressão da estenose coronariana por angiografia. Sem diferença entre grupos (P = 0,66). Limitação: Angiografias pareadas em 169/226; não dimensionado para eventos cardiovasculares clínicos.

Estudo / ano	Amostra e cenário / seguimento	Intervenção e comparador	Desfechos, resultados e limitações
EPAT (2001) [17]	222; mulheres sem doença coronariana clínica; prevenção primária. Acompanhamento: 2 anos.	17β-estradiol oral 1 mg/d vs placebo.	Substituto: progressão da espessura íntima-média carotídea. −0,0017 vs +0,0036 mm/ano; diferença 0,0053 mm/ano (IC 95%: 0,0001–0,0105; P = 0,046). Limitação: Amostra reduzida e medida de imagem; não demonstra prevenção de infarto ou AVC.
ELITE (2016) [6]	643; <6 anos ou ≥10 anos desde a menopausa; prevenção primária. Acompanhamento: 5 anos (mediana).	Estradiol oral 1 mg/d ± progesterona vaginal vs placebo.	Substituto: progressão carotídea. Estrato precoce: diferença −0,0034 mm/ano (IC 95%: −0,0062 a −0,0008); estrato tardio: sem diferença. Limitação: Desfecho substituto; não dimensionado para eventos cardiovasculares clínicos.
KEEPS (2014) [7]	727; 6–36 meses desde a menopausa; sem evento cardiovascular prévio. Acompanhamento: 4 anos.	EEC oral 0,45 mg/d ou estradiol transdérmico 50 µg/d, ambos com progesterona, vs placebo.	Substituto: progressão carotídea semelhante entre grupos (~0,007 mm/ano); sem diferença significativa na progressão da calcificação coronariana. Limitação: Poder insuficiente para eventos clínicos; medida final carotídea em 79,8% das participantes.

Nota: EEC = estrogênios equinos conjugados; IC 95% = intervalo de confiança de 95%. Os marcadores vasculares substitutos não equivalem a eventos clínicos.

Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base nos ensaios [6,7,14–17].

Eventos coronarianos e prevenção secundária

No braço combinado da WHI, os riscos de doença coronariana e de eventos trombóticos superaram os observados com placebo durante a intervenção, enquanto no braço de estrogênio isolado não houve redução estatisticamente significativa da incidência coronariana. O contraste entre os dois braços sugere que o efeito não pode ser atribuído uniformemente à categoria "terapia hormonal": formulação, presença de progestagênio e características da população são determinantes da interpretação [3,4].

Em outros ensaios de prevenção secundária, Cherry et al. (2002), no ESPRIT, não observaram redução significativa de reinfarto ou morte cardíaca após a administração de valerato de estradiol oral em mulheres com infarto prévio [18]. De maneira semelhante, Clarke et al. (2002), no PHASE, avaliaram a terapia hormonal transdérmica em mulheres com cardiopatia isquêmica estabelecida e não identificaram redução significativa de eventos coronarianos, incluindo angina instável, infarto do miocárdio e morte cardíaca (razão de taxas: 1,29; IC95%: 0,84–1,95) [21]. Esses achados reforçam a ausência de benefício demonstrado da terapia hormonal na prevenção cardiovascular secundária, independentemente dos esquemas específicos avaliados, sem permitir estabelecer superioridade ou inferioridade entre as vias oral e transdérmica, uma vez que os ensaios não foram planejados para essa comparação direta.

A ausência de proteção secundária mostrou-se particularmente consistente. No HERS, mulheres com doença coronariana estabelecida não apresentaram redução de infarto não fatal ou morte coronariana, apesar da melhora de frações lipoproteicas, e houve aumento de eventos tromboembólicos [12]. De modo convergente, ERA, WAVE e WELL-HART não demonstraram regressão ou desaceleração significativa da aterosclerose coronariana angiográfica com os esquemas testados [14-16]. Essa concordância entre ensaios de eventos clínicos e estudos anatômicos contraindica extrapolar para prevenção secundária os potenciais efeitos vasodilatadores ou metabólicos dos estrogênios.

Acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso

O risco cerebrovascular constitui um ponto decisivo na avaliação de segurança. No estudo WHI com estrogênio isolado, o risco de AVC aumentou (HR 1,39; IC95% 1,10–1,77); o regime combinado também apresentou aumento em sua análise principal [3,4]. No WEST, o uso de estradiol após AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório não reduziu recorrência de eventos ou morte [13]. Ademais, análises da WHI sugerem que a elevação de risco de AVC não é consistentemente neutralizada pela proximidade da menopausa [5].

Dois ensaios ampliam a análise da segurança: o WISDOM identificou aumento de eventos tromboembólicos em comparação do esquema combinado com placebo, embora sua interrupção antecipada tenha reduzido o poder para avaliar morbidade de longo prazo [19]; no EVTET, que incluiu mulheres com tromboembolismo prévio, ocorreram oito recorrências no grupo hormonal (n = 71) e uma no placebo (n = 69), evidenciando a relevância clínica dos antecedentes trombóticos [20].

A interpretação dos eventos venosos requer atenção às doses e vias estudadas. Aumento de tromboembolismo venoso foi documentado no HERS e em sínteses de ensaios de terapia predominantemente oral [12,23,24]. A preferência clínica por estradiol transdérmico em mulheres com certos fatores de risco apoia-se principalmente em evidências mecanísticas, observacionais e consensos; não se dispõe de ensaios randomizados de grande

porte desenhados para demonstrar superioridade entre vias quanto a infarto, AVC e tromboembolismo venoso. Portanto, menor efeito hepático de primeira passagem ou melhora de marcadores intermediários não deve ser apresentada como garantia de proteção cardiovascular [1,2].

Janela de oportunidade e marcadores de aterosclerose

O ELITE testou diretamente a interação entre tratamento e tempo desde a menopausa. Após mediana de cinco anos, observou-se menor progressão da espessura íntima-média da carótida com estradiol no grupo com menos de seis anos desde a menopausa (diferença média −0,0034 mm/ano; IC95% −0,0062 a −0,0008), mas não entre aquelas com dez anos ou mais. A interação foi significativa (P = 0,007). Não houve diferença significativa consistente nas medidas tomográficas de aterosclerose coronariana, e o estudo não tinha poder para demonstrar prevenção de infarto ou AVC [6].

Em contraste, o KEEPS randomizou mulheres a apenas seis a 36 meses da última menstruação e não encontrou redução da progressão da espessura íntima-média carotídea com estrogênios equinos conjugados orais ou estradiol transdérmico, embora algumas variáveis cardiometabólicas tenham melhorado [7]. Já o EPAT apresentou desaceleração de medida carotídea com estradiol oral em mulheres sem doença cardiovascular manifesta, ao passo que os ensaios angiográficos envolvendo aterosclerose coronariana estabelecida não identificaram resultado equivalente [14-17]. Os estudos, portanto, sustentam que a resposta pode variar com o contexto vascular, mas não comprovam que iniciar terapia hormonal cedo previna eventos cardiovasculares clínicos.

O DOPS relatou menos eventos no desfecho combinado de morte, infarto ou internação por insuficiência cardíaca após dez anos de tratamento iniciado próximo à menopausa (HR 0,48; IC95% 0,26–0,87). Sua interpretação requer cautela porque o ensaio foi aberto, teve número relativamente pequeno de eventos, esquema diferente do utilizado na WHI e não foi dimensionado para todos os componentes cardiovasculares individualmente [8]. Trata-se de evidência relevante para a hipótese temporal, mas insuficiente para estabelecer cardioproteção como indicação da terapia.

O ensaio estoniano EPHT, com braços de comparação cegos e abertos, também não forneceu evidência robusta de proteção cardiovascular generalizável, lembrando que contexto populacional, comparação e adesão influenciam as estimativas [22]. No subestudo WHI-CACS, realizado em 1.064 participantes do braço de estrogênio isolado que tinham entre 50 e 59 anos na randomização, observou-se menor escore médio de calcificação coronariana no grupo estrogênio (83,1 versus 123,1; P = 0,02). Trata-se de análise derivada do WHI com desfecho de imagem, que não demonstra redução de infarto ou mortalidade e não deve ser contada como ensaio adicional [25].

Idade, tempo desde a menopausa e heterogeneidade do risco

Na análise por tempo desde a menopausa dos estudos WHI, o risco relativo de doença coronariana apresentou gradiente exploratório, variando de HR 0,76 (IC95% 0,50–1,16) no grupo com menos de dez anos para HR 1,28 (IC95% 1,03–1,58) no grupo com vinte anos ou mais. Os autores destacaram a interpretação cautelosa dos subgrupos, e a elevação do risco de AVC não mostrou redução consistente com início mais precoce [5]. O seguimento prolongado da WHI não demonstrou redução global de mortalidade com nenhum dos regimes, reforçando a necessidade de avaliar desfechos e horizontes temporais separadamente [26].

O acompanhamento HERS II, derivado da mesma randomização do HERS e com observação total de 6,8 anos, persistiu sem demonstrar redução de eventos coronarianos com terapia hormonal combinada [27]. Por ser seguimento da coorte original, complementa a interpretação longitudinal, mas não constitui novo ensaio independente.

As revisões quantitativas oferecem síntese complementar, mas não fazem parte da contagem dos ensaios da presente matriz. Em metanálise de 33 estudos randomizados, a terapia hormonal não reduziu mortalidade geral (RR 0,96; IC95% 0,85–1,09) nem eventos cardiovasculares globais (RR 0,97; IC95% 0,82–1,14), enquanto se associou a mais AVC (RR 1,23; IC95% 1,08–1,41) e tromboembolismo venoso (RR 1,86; IC95% 1,39–2,50) [24]. Revisão sistemática publicada em 2026, focada em mulheres mais jovens, questionou a consistência de alegações de prevenção de doenças crônicas pela iniciação precoce [28].

Discussão

Os resultados indicam que a segurança cardiovascular da terapia hormonal é uma propriedade dependente do contexto, e não uma característica universal da classe farmacológica. As conclusões clínicas mais firmes derivam dos ensaios randomizados que avaliaram desfechos como infarto, AVC e eventos tromboembólicos. Neles, não foi demonstrada eficácia consistente para prevenção cardiovascular primária ou secundária, enquanto riscos vasculares relevantes foram identificados, sobretudo com determinados regimes orais [3,4,12,23,24].

A hipótese da janela de oportunidade permanece clinicamente útil para compreender a relação entre idade, tempo desde a menopausa e risco absoluto, mas exige distinção conceitual. Primeiro, uma mulher mais jovem e com menos fatores de risco tende a apresentar menor risco absoluto de eventos, independentemente de o tratamento exercer efeito protetor. Segundo, uma interação positiva para progressão carotídea não equivale à redução de infarto, AVC ou morte. Terceiro, diferenças de formulação, população e escolha do desfecho dificultam transferir os resultados do ELITE para todos os regimes ou interpretar o DOPS como confirmação definitiva [5-8].

A divergência entre ELITE e KEEPS é particularmente informativa. Ambos estudaram mulheres sem doença cardiovascular clínica significativa, mas diferiram em seleção, estrogênio utilizado, dose, via, regime progestagênico, período de observação e estratégia analítica. O ELITE comparou estratos de menopausa precoce e tardia e identificou interação em um desfecho subclínico; o KEEPS concentrou-se em menopausa recente e observou efeito neutro na progressão carotídea. Resultados diferentes não autorizam eleger isoladamente o estudo favorável, e sim reconhecer que o impacto sobre imagens vasculares é incerto e provavelmente depende de múltiplos determinantes [6,7].

A ampliação da matriz acrescenta uma nuance decisiva à individualização: ESPRIT, PHASE e HERS/HERS II corroboram a ausência de benefício na prevenção secundária; WISDOM e EVTET reforçam a relevância dos danos tromboembólicos; EPHT amplia a diversidade de populações testadas [18–22,27]. Os dados favoráveis de calcificação coronariana do WHI-CACS devem ser colocados ao lado dos resultados clínicos e da neutralidade do KEEPS, sem inferir equivalência entre marcador substituto e evento cardiovascular [7,25].

A individualização deve iniciar pela indicação concreta: intensidade de ondas de calor e sudorese noturna, impacto no sono e na funcionalidade, sintomas geniturinários, preferências e expectativas da paciente e alternativas terapêuticas disponíveis. A indicação de terapia sistêmica para alívio de sintomas não pode ser convertida em prescrição preventiva cardiovascular. Em mulheres com doença cardiovascular manifesta ou antecedentes de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, a terapia hormonal sistêmica não é recomendada. A história prévia de tromboembolismo venoso constitui contraindicação à administração sistêmica por via oral. Nesses casos, a terapia hormonal sistêmica deve, em geral, ser evitada, embora a eventual consideração do estradiol transdérmico dependa da etiologia do evento trombótico, da avaliação especializada e da ausência de outras contraindicações. Em contrapartida, a presença isolada de fatores de risco cardiometabólico, como obesidade, dislipidemia ou diabetes mellitus, exige estratificação individualizada e não representa, necessariamente, contraindicação absoluta ao tratamento [1,2,30]. Diretrizes contemporâneas recomendam manejo prioritário dos fatores de risco e decisão compartilhada [1,2].

Quando o tratamento hormonal sistêmico é clinicamente apropriado, a idade inferior a 60 anos ou o início em até dez anos desde a menopausa pode caracterizar cenário de balanço benefício-risco mais favorável para controle sintomático, desde que inexistam contraindicações. Trata-se de uma orientação de elegibilidade clínica, não de um limiar biológico capaz de assegurar proteção arterial. A escolha entre estradiol e estrogênios equinos conjugados, via oral ou transdérmica, e tipo de progestagênio deve considerar disponibilidade, perfil metabólico, necessidade de proteção endometrial, tolerabilidade, aderência e risco vascular [1,2].

Embora diferenças entre doses e formulações hormonais possam influenciar os efeitos metabólicos, vasculares e trombóticos, a heterogeneidade dos ensaios e a escassez de comparações diretas entre doses impedem estabelecer um padrão dose-resposta universal para eventos cardiovasculares clínicos. Na ausência de contraindicações à terapia sistêmica, a via transdérmica e a menor dose eficaz podem ser consideradas diante de obesidade, hipertrigliceridemia ou outros fatores cardiometabólicos. Essa preferência baseia-se sobretudo em evidências observacionais e farmacológicas, não em demonstração de menor incidência de infarto, AVC ou tromboembolismo venoso por ensaios comparativos de grande porte [1,2,30]. Também devem ser registrados controle pressórico, dislipidemia, diabetes, tabagismo, histórico familiar e medicações concomitantes, com abordagem ativa desses fatores segundo diretrizes cardiovasculares, independentemente da decisão sobre hormônios [1,2].

Outro aspecto decisivo é o risco de superinterpretação de desfechos substitutos. Redução da espessura íntima-média, melhora da dilatação mediada por fluxo ou alterações lipídicas representam sinais fisiológicos de interesse, mas podem coexistir com efeitos pró-trombóticos ou inflamatórios e não substituem medidas de morbidade e mortalidade. É esse descompasso que explica, em parte, por que achados metabólicos favoráveis em HERS e ERA não se traduziram em prevenção coronariana e por que a interpretação do ELITE não deve ultrapassar seu desfecho primário [6,12,14,24].

A literatura recente também introduz uma tensão relevante entre consensos assistenciais e resultados de pesquisas de prevenção crônica. Documentos de sociedades médicas mantêm

a terapia hormonal como opção eficaz e individualizável para sintomas, sobretudo próximos à menopausa, ao passo que revisões recentes não confirmam benefício preventivo cardiovascular generalizável, mesmo em mulheres jovens [1,2,28]. Esses posicionamentos não são necessariamente contraditórios, pois respondem a perguntas distintas: “quando tratar sintomas com risco aceitável?” não é equivalente a “o tratamento previne eventos cardiovasculares?”.

Esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A diversidade das populações, intervenções, comparadores e desfechos fundamentou a opção metodológica por uma síntese narrativa, sem metanálise, preservando a interpretação separada por cenário clínico, esquema terapêutico e desfecho. Parte dos ensaios avaliados utilizou formulações e doses que não representam integralmente as práticas terapêuticas contemporâneas, restringindo a extrapolação dos achados para esquemas mais recentes. Adicionalmente, a presença de estudos abertos, análises secundárias, seguimentos prolongados e desfechos substitutos introduz diferenças na robustez das evidências. A condução da seleção e da extração por um único revisor, associada à ausência de avaliação formal padronizada do risco de viés, constitui limitação adicional, por aumentar a possibilidade de erros e reduzir a segurança das inferências. Apesar dessas restrições, a análise integrada de ensaios de prevenção primária e secundária, estudos vasculares e diferentes esquemas hormonais permitiu identificar padrões de benefício e risco relevantes para a decisão terapêutica individualizada.

O PEPI, embora relevante para diferenças entre progestagênios e perfis de lipídios, pressão arterial, insulina e fibrinogênio, não foi incluído na matriz principal porque seus desfechos predominantes são fatores de risco cardiometabólico, e não eventos cardiovasculares ou medidas diretas de aterosclerose, conforme os critérios delimitados nesta revisão. Estudos de acompanhamento HERS II e WHI-CACS foram utilizados apenas como publicações adicionais dos respectivos ensaios originais, evitando duplicação de participantes e randomizações [25,27,29].

No contexto brasileiro, a individualização da terapia hormonal encontra respaldo na Diretriz Brasileira sobre a Saúde Cardiovascular no Climatério e na Menopausa – 2024, que recomenda considerar a terapia hormonal para mulheres sintomáticas sem contraindicações, preferencialmente antes dos 60 anos ou nos primeiros dez anos após a menopausa. A diretriz enfatiza que a intervenção não deve ser iniciada com finalidade de prevenção cardiovascular primária e recomenda avaliação criteriosa em mulheres com fatores de risco ou doença cardiovascular estabelecida. Em pacientes com obesidade, dislipidemia, diabetes ou síndrome metabólica, a via transdérmica pode apresentar vantagens no contexto da avaliação individualizada, embora a escolha deva considerar a qualidade das evidências disponíveis, as contraindicações e as preferências da paciente [30].

Conclusão

A evidência dos ensaios randomizados não sustenta o uso de terapia hormonal da menopausa como estratégia de prevenção cardiovascular. A dose hormonal também constitui um fator

relevante na avaliação do balanço entre benefícios e riscos, uma vez que diferentes esquemas terapêuticos podem apresentar perfis distintos de segurança cardiovascular. Entretanto, as evidências disponíveis ainda não permitem estabelecer uma relação dose-dependente consistente para os principais eventos cardiovasculares clínicos, reforçando a necessidade de individualização da dose e da via de administração. A janela de oportunidade contribui para orientar a avaliação do balanço benefício-risco no tratamento de sintomas menopausais, mas não constitui prova de cardioproteção. A individualização deve integrar indicação sintomática, antecedentes cardiovasculares e trombóticos, via e composição do tratamento, proteção endometrial quando necessária e reavaliação periódica compartilhada. A eficácia para sintomas e os critérios de elegibilidade clínica foram contextualizados pelas diretrizes [1,2,30], não avaliados diretamente pela matriz de ensaios cardiovasculares.

Uso de inteligência artificial

Durante a preparação e revisão do manuscrito, foi utilizada a ferramenta ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-6), no período de 3 a 7 de novembro de 2026, como apoio à revisão linguística, ao aprimoramento da clareza e da organização textual, à adequação da redação científica e à conferência da consistência das citações e referências bibliográficas. A ferramenta foi empregada como recurso auxiliar, sem substituir a avaliação crítica das evidências. Todo o conteúdo foi revisado e validado pelos autores, que assumem integral responsabilidade pela precisão científica, interpretação das evidências e versão final do artigo.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento

Não houve financiamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Costa KA, Silva JFCP, Barbosa MP, Santos JMO, Brito GV, Pivotto PV, Souza MES, Antunes CE; Redação do manuscrito: Costa KA, Silva JFCP, Barbosa MP, Santos JMO, Brito GV, Pivotto PV, Souza MES, Antunes CE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa KA, Silva JFCP, Barbosa MP, Santos JMO, Brito GV, Pivotto PV, Souza MES, Antunes CE.

Referências

1. 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;29(7):767-794. doi:10.1097/GME.0000000000002028.
2. Lumsden MA, Dekkers OM, Faubion SS, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for evaluation and management of menopause and the perimenopause. Eur J Endocrinol. 2025;193(4):G49-G81. doi:10.1093/ejendo/lvaf206.
3. 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.
4. Women's Health Initiative Steering Committee. 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.
5. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, 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.

6. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, 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.

7. Harman SM, Black DM, Naftolin F, 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.

8. 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.

9. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005;52(5):546-553. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

10. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (Sao Paulo). 2010;8(1 Pt 1):102-106. doi:10.1590/S1679-45082010RW1134.

11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

12. Hulley S, Grady D, Bush T, 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.

13. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med. 2001;345(17):1243-1249. doi:10.1056/NEJMoa010534.

14. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med. 2000;343(8):522-529. doi:10.1056/NEJM200008243430801.

15. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(19):2432-2440. doi:10.1001/jama.288.19.2432.

16. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2003;349(6):535-545. doi:10.1056/NEJMoa030830.

17. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2001;135(11):939-953. doi:10.7326/0003-4819-135-11-200112040-00005.

18. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. Lancet. 2002;360(9350):2001-2008. doi:10.1016/S0140-6736(02)12001-0.

19. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, 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.

20. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). Thromb Haemost. 2000;84(6):961-967. PMID:11154141.
21. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. BJOG. 2002;109(9):1056-1062. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01544.x.
22. Veerus P, Hovi SL, Fischer K, et al. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial [ISRCTN35338757]. Maturitas. 2006;55(2):162-173. doi:10.1016/j.maturitas.2006.01.012.
23. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(3):CD002229. doi:10.1002/14651858.CD002229.pub4.
24. Gu Y, Han F, Xue M, Wang M, Huang Y. 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;24(1):60. doi:10.1186/s12905-023-02788-0.
25. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med. 2007;356(25):2591-2602. doi:10.1056/NEJMoa071513.
26. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, 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.
27. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA. 2002;288(1):49-57. doi:10.1001/jama.288.1.49.
28. Bencivenga PA, Fort N, Fugh-Berman A, Scialli AR. The effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular disease, cancer, cognition and depression in younger women: a systematic review. JRSM Open. 2026;17(6):20542704261455970. doi:10.1177/20542704261455970.
29. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA. 1995;273(3):199-208. PMID:7807658.
30. Oliveira GMM, Almeida MCC, Arcelus CMA, Espíndola LN, Rivera MAM, Silva-Filho AL, et al. Diretriz Brasileira sobre a Saúde Cardiovascular no Climatério e na Menopausa – 2024. Arq Bras Cardiol. 2024;121(7):e20240478. doi:10.36660/abc.20240478.

Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.