

## Doença Cardiovascular e Terapia de Reposição Hormonal

José Mendes Aldrighi, Tânia Leme da Rocha Martinez, Celso Pereira da Silva F<sup>o</sup>  
São Paulo, SP

### Doença cardiovascular na menopausa

A doença cardiovascular (DCV) representa a principal causa de óbito entre homens e mulheres e, ultimamente, tem sido de grande importância para os ginecologistas, pois a terapia de reposição hormonal (TRH) com estrógenos atua como potente e eficaz agente de cardioproteção para as mulheres<sup>1</sup>.

Na infância, a DCV é rara. Sua incidência começa a aumentar a partir da 2ª e 3ª décadas de vida, crescendo mais nos homens do que nas mulheres, numa proporção de 2:1. Entre a 4ª e a 5ª décadas de vida, a incidência é ainda maior, sendo os homens os mais acometidos. A partir da 5ª década de vida, a incidência nas mulheres aumenta sensivelmente<sup>2</sup>. Estas observações sugerem que a mulher jovem tem um fator protetor que desaparece a partir da 5ª década de vida; como a maioria delas atinge a menopausa a partir dessa década, acredita-se que o fator protetor seja o hormônio estrogênio.

Um outro ponto de interesse é a prevenção da DCV na mulher; neste particular, a TRH emerge como um dos fatores mais importantes. Isto se torna mais significativo quando se observa que o segmento populacional que mais cresce no mundo é o das mulheres acima de 75 anos de idade e, este aumento na expectativa de vida irá certamente mudar o enfoque da atenção à saúde da mulher, pois, no início do próximo século 1/3 da população feminina mundial estará em idade pós-menopáusicas e, assim, o impacto da DCV na saúde da mulher aumentará acentuadamente<sup>3</sup>.

**Epidemiologia da DCV na mulher** - Na mulher, 46% das mortes decorrem da DCV e 50% delas refere-se à doença coronariana. A DCV se torna a principal causa de morte nos homens aos 35 anos de idade e na mulher aos 70 anos<sup>4</sup>. Os dados de morbidade são mais difíceis de tabular do que os dados de mortalidade. Sabe-se que as mulheres queixam-se mais dos sintomas do que os homens e isto pode ser devido à supervalorização das queixas pelas mulheres. A despeito dessas dificuldades é possível tirar-se conclusões sobre a prevalência de causas específicas de morbidade e, baseados nessas conclusões, a DCV também aparece como a principal causa de

morbidade nas mulheres<sup>3</sup>. Diferenças na apresentação clínica de pacientes com doença coronariana tem uma importante função epidemiológica.

As mulheres, mais do que os homens, têm a angina de peito como manifestação inicial da doença (65% vs 35% respectivamente). Já os homens, por sua vez, têm o infarto agudo do miocárdio (IAM) como manifestação inicial numa proporção maior do que nas mulheres (29% vs 43%, respectivamente)<sup>5,6</sup>. As variações nas manifestações iniciais das doenças isquêmicas resultam em diferentes abordagens diagnósticas; assim, como as mulheres relatam sintomatologia mais branda, a despeito de uma doença mais severa, são menos submetidas a procedimentos diagnósticos, mesmo tendo um teste de esforço positivo e, quando o são, já estão em estado mais avançado da doença<sup>7,8</sup>.

Uma vez diagnosticada a doença coronariana na mulher, a taxa dos casos fatais excede à dos homens<sup>9</sup>. Apesar da maioria dos IAM de repetição ocorrer em homens em uma taxa de 80% (talvez porque as mulheres são mais sujeitas a óbito após seu 1º episódio)<sup>10</sup>, a taxa de reinfarto nas mulheres também é alta. Durante os primeiros 3 a 4 anos após o IAM, aproximadamente 20% das mulheres terão repetição do episódio<sup>11</sup>.

O fato de que mulheres na meia-idade ou mais idosas apresentarem maior risco para doença cardiovascular é particularmente verdadeiro após o início da menopausa. Observações realizadas por diversos autores indicam que além da idade existiria um fator de risco adicional que aumentaria a chance de DCV. Assim, passou-se a especular que este fator seria a deficiência estrogênica que se inicia gradualmente alguns anos antes da instalação da menopausa<sup>12</sup>. Mulheres com menopausa precoce têm aumento no risco para DCV semelhante àquelas da pós-menopausa e aquelas na pós-menopausa submetidas a TRH mostram diminuição no risco para DCV quando comparadas ao grupo não tratado<sup>13</sup>.

Os mecanismos cardioprotetores dos estrogênios são múltiplos. Ocorrem modificações favoráveis no perfil lipídico, há ações diretas sobre o músculo cardíaco, modulam o sistema adrenérgico, afetam a pressão arterial (PA), influenciam na homeostasia da glicose, liberam peptídeos vasodilatadores e melhoram o estresse<sup>14,18</sup>.

### Terapia de reposição hormonal e DCV

**Efeitos sobre o perfil lipídico** - Os lipídios plasmáticos e as lipoproteínas são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da DCV aterosclerótica na mulher na menopausa<sup>19</sup>. Várias situações que ocorrem na

Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Correspondência: Tânia Leme da Rocha Martinez

Rua Conte Ismael Guilherme, 358 - CEP 04031-120 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 16/10/94

Aceito em 30/1/95

pós-menopausa podem determinar alterações no perfil lipídico tais como, obesidade, sedentarismo e alterações hormonais. Na menopausa observam-se elevações nos níveis de colesterol, triglicérides e LDL, sendo que os níveis de HDL que mais sofre alterações durante o período de pós-menopausa é a fração HDL-2 e admite-se que ela seja a mais importante na prevenção da doença aterosclerótica<sup>21</sup>.

O tratamento com estrogênios é aceito como tendo fundamental e importante ação no metabolismo lipoprotéico, promovendo modificações favoráveis no perfil lipídico. Vários estudos têm demonstrado a influência benéfica da TRH na pós-menopausa sobre a concentração de lipídios plasmáticos. Os resultados destes estudos refletem grande número de variações que dependem da população estudada, da formulação hormonal, dos regimes de tratamento e da duração do uso. O tratamento com estrogênios promove modificações favoráveis no perfil lipídico, incluindo elevação dos níveis de HDL (e de suas frações HDL-2 e HD-3) e o decréscimo dos níveis de LDL.

Os mecanismos intra-hepáticos da ação estrogênica que explicam estas modificações incluem: 1) aumento do catabolismo e do *clearance* da LDL, por aumentar o número de receptores do mesmo nos hepatócitos e por aumentar a produção de VLDL de cadeia longa, as quais são metabolizadas diretamente do plasma<sup>22</sup>; 2) a diminuição dos receptores hepáticos para HDL e, portanto, redução de seu *clearance*, a significativa redução da atividade das lipases que contribuem para diminuir ainda mais o *clearance* da HDL<sup>22</sup> e o aumento das apoproteínas nas A-I e A-II que induzem a um aumento da produção de HDL<sup>24</sup>; 3) a inibição da produção de oxisteróides reguladores; 4) a inibição do catabolismo de colesterol; está aumentada e o efeito total é a redução do acúmulo de colesterol nos tecidos periféricos e seu aumento no fluído biliar; 5) o aumento do *clearance* de quilomicrons<sup>26</sup>.

Deve-se ressaltar que as alterações do perfil lipídico são dose-dependentes<sup>27</sup> e os efeitos estrogênicos sobre os lipídicos e lipoproteínas são maiores quando os mesmos são utilizados por via oral<sup>28</sup>.

E quais são os efeitos dos progestogênios sobre o metabolismo lipídico? Inicialmente, é importante, considerar que as mulheres na pós-menopausa tratadas com reposição estrogênica são usualmente suplementadas com progestogênios cíclicos ou contínuos, com intuito de bloquear efeito estrogênico sobre o endométrio<sup>29</sup>. Desde que progesterona e outros progestogênios são antagonistas da ação estrogênica, seu uso poderia reduzir os efeitos benéficos do estrogênio sobre o sistema cardiovascular. Assim, em relação aos níveis de lipoproteínas, os progestogênios naturais não parecem causar alterações significativas<sup>30</sup>. Por outro lado, os progestogênios sintéticos, principalmente aqueles com atividade androgênica, podem exercer significativos efei-

tos metabólicos, tais como elevação dos níveis de LDL e diminuição dos níveis de HDL, particularmente sua fração HDL-2<sup>23</sup>.

Os progestogênios C-21 derivados, como acetado de medroxi-progesterona representam a melhor escolha, pois têm um menor impacto sobre o perfil lipídico do que os derivados da 19-nor-testosterona que apresentam significantes efeitos adversos sobre os lipídicos plasmáticos, chegando a neutralizar os efeitos benéficos dos estrogênios<sup>31</sup>. Os mecanismos pelos quais os progestogênios podem alterar o perfil lipídico ainda não são bem conhecidos, porém se sabe que estão relacionados com o aumento da lipase hepática<sup>23</sup>.

Deve-se considerar que os efeitos dos progestogênios sobre o perfil lipídico são dose-dependentes, ou seja, quanto maior a dose, maior o impacto sobre as lipoproteínas; em relação aos efeitos metabólicos da adição de progestogênios a TRE são dependentes da dose concomitante de estrogênios<sup>32</sup>.

**Impacto sobre as artérias** - Os mecanismos pelos quais a TRH resulta em uma redução do risco de DCV são ainda pouco conhecidos. Entre as múltiplas possibilidades incluem-se a ação direta sobre as artérias, impedindo a formação da aterosclerose e os benefícios sobre a função vasomotora arterial.

**Inibição da aterosclerose** - Estudos clássicos<sup>33</sup> que relatavam pacientes com diversos graus de estenose coronariana por aterosclerose através de angiografias, verificaram que após o uso de estrogênios ocorrem reduções de 56 a 63% nas taxas de mortalidade das mulheres. Há evidências de que os estrogênios podem influenciar o metabolismo lipídico que ocorre exclusivamente nas paredes arteriais, bem como em outros processos moleculares e celulares associados à aterogênese; demonstrou-se que o estrogênio pode reduzir a quantidade de colesterol nas paredes arteriais, independente das concentrações de colesterol e de VLDL séricos<sup>34</sup>; outro mecanismo pelo qual os estrogênios exercem seu efeito protetor seria a redução do fluxo de ésteres de colesterol e a diminuição da hidrólise dos mesmos, para a parede do vaso<sup>35</sup>.

**Função vasomotora** - A doença coronariana desenvolve-se quando o fluxo sanguíneo, através das coronárias, não é suficiente para suprir as demandas metabólicas do coração. O desenvolvimento de uma placa oclusiva aterosclerótica ou um trombo mural oclusivo pode reduzir o fluxo sanguíneo, resultando em uma isquemia miocárdica ou infarto. Entretanto, alterações dinâmicas no tônus das células musculares lisas, que resultam em vasoespasmos, também, podem ser responsáveis pela diminuição da luz do vaso. É evidente que o endotélio tem papel importante na reatividade das células musculares lisas<sup>36</sup>. As células endoteliais liberam substâncias vasodilatadoras (prostaciclina e EDRF) e vasoconstrictoras (trioxane A<sub>2</sub> e endotelina) as quais

se difundem entre as células musculares lisas e modulam a resposta vascular das artérias aos vários estímulos neuro-hormonais.

Receptores para estrogênios e progestogênios têm sido encontrados no endotélio arterial e em células musculares lisas<sup>15</sup>. Estes achados explicam o papel dos esteróides sexuais na regulação da função das células endoteliais.

Além disso, os estrogênios afetam o sistema adrenérgico, pois influenciam a atividade das monoaminoxidases e potencializam a ação das catecolaminas<sup>16</sup>. Estrogênios e catecol-estrogênios também sensibilizam os vasos arteriais aos efeitos constritores dos agentes a e b-adrenérgicos, pois modulam seus receptores<sup>37</sup>. Assim, os estrogênios, além de poder inibir a aterogênese, apresentam outro papel importante na regulação do tônus vascular, impedindo os fenômenos de vasoespasm.

**Fluxo sanguíneo** - A deficiência dos hormônios ovarianos, principalmente do estrogênios, associa-se à uma série de disfunções vasculares, sendo a principal delas a instabilidade vasomotora responsável pelas "ondas de calor". A TRH é comprovadamente efetiva no restabelecimento da estabilidade vasomotora e eficaz no controle das "ondas de calor".

Atualmente, considera-se que os efeitos hemodinâmicos dos estrogênios contribuem para a redução do risco de doença cardiovascular, e estes são conseguidos através de ações nos mecanismos arteriais e cardíacos que controlam o fluxo sanguíneo. Os hormônios têm efeitos sobre o tônus arterial, capacidade cardíaca, resposta compensatória arterial e a velocidade do fluxo sanguíneo<sup>38</sup>. Os mecanismos pelos quais os estrogênios e progestogênios atuam sobre o fluxo sanguíneo são dependentes da presença de receptores dos mesmos na parede vascular.

Os principais parâmetros hemodinâmicos que são afetados pelos hormônios ovarianos e determinam alterações no fluxo sanguíneo incluem a velocidade do fluxo, a instabilidade vasomotora e a resposta compensatória arterial.

**Velocidade de fluxo sanguíneo** - Estudos realizados sobre o fluxo sanguíneo uterino demonstram que ocorrem alterações rítmicas durante o ciclo menstrual normal<sup>39</sup>, com elevação durante a fase proliferativa e decréscimo na fase secretória, sendo que o fluxo sanguíneo torna-se máximo imediatamente após a ovulação. Estes estudos foram realizados com ultra-sonografia Doppler, e demonstraram diminuição do índice de pulsabilidade (PI) (decrécimo da resistência muscular e, portanto, aumento do fluxo sanguíneo) com níveis elevados de estrogênio e aumento dos PI com níveis baixos<sup>40</sup>. O fluxo sanguíneo na fase proliferativa é 3 a 4 vezes maior do que na fase secretória.

Estudos recentes demonstram os efeitos da TRH sobre o fluxo sanguíneo. Verificou-se que os estrogênios

induzem a um significativo decréscimo no PI, indicando redução hormonal na resistência muscular<sup>41-44</sup>. Na maioria desses estudos, a introdução de progestogênios não ocasionou alterações significativas nos resultados. As alterações que os hormônios ovarianos acarretam sobre o fluxo sanguíneo não se restringem às artérias periféricas, mas incluem também as artérias cerebrais, aorta e outras. Uma outra ação importante dos estrogênios sobre o fluxo sanguíneo é a atuação direta sobre o músculo cardíaco, tendo efeito inotrópico positivo, incrementando o volume sistólico e a pressão diastólica final. Os mecanismos pelos quais esse efeito ocorre seriam o aumento do potencial de ação e a modulação da atividade da ATPase no miocárdio<sup>16</sup>.

**Instabilidade vasomotora** - A instabilidade vasomotora, usualmente referida como "ondas de calor" é o sintoma mais comum da menopausa, bem como de situações onde haja um déficit de estrogênios. Os episódios de "ondas de calor" são acompanhados por vasodilatação periférica, taquicardia e freqüentemente sudorese. Uma atividade noradrenérgica central com liberação cíclica de norepinefrina sem mediação adequada do hipotálamo é o responsável pela início do fenômeno de instabilidade vasomotora<sup>45</sup>. Mudanças na concentração de várias substâncias têm sido ligadas aos episódios de "ondas de calor", como por exemplo, GnRH, LH, b-endorfinas, b-lipotrofinas, ACTH, cortisol e androstenediona. Porém, o que mais interessa às alterações do fluxo sanguíneo são as mudanças que ocorrem nas catecolaminas séricas durante os episódios de "ondas de calor"<sup>46</sup>. Os autores concordam que a ocorrência de "ondas de calor" na menopausa indica uma alteração no controle vascular periférico, o que alteraria a responsividade vascular determinada pelos fatores adrenérgicos<sup>47-49</sup>.

**Resposta compensatória arterial** - Em condições normais, o tônus vascular representa o produto do balanço entre os fatores vasoconstritores e vasodilatadores físicos e químicos. Os vasos sanguíneos podem se dilatar o suficiente para que promovam um aumento do fluxo sanguíneo capaz de suprir a demandas fisiológicas, que uma determinada situação exigir e essa função é conhecida como resposta compensatória arterial. A liberação de EDRF (fator relaxante derivado do endotélio) é tida como determinante primário da vasodilatação induzida pelo estresse físico e mental. Uma redução na resposta compensatória arterial coronária, ou mesmo uma resposta paradoxal, é encontrada na síndrome de angina de peito. Os estrogênios parecem modular a resposta EDRF induzida das artérias<sup>50</sup>.

Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar a ação dos hormônios ovarianos sobre a reatividade arterial. Existem evidências de que estas seriam mediadas por receptores hormonais que existiriam nas paredes arteriais, bem como no coração. Dessa forma, os

efeitos sobre o fluxo sanguíneo refletem as ações dos hormônios ovarianos sobre os canais iônicos das membranas celulares, na liberação arterial de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras e na liberação de neurotransmissores, os quais por sua vez influenciaram o tônus muscular e o fluxo sanguíneo<sup>51-53</sup>.

### Metabolismo dos carboidratos

Os esteróides sexuais, endógenos ou exógenos, podem modular o metabolismo dos carboidratos. Sugere-se que os efeitos protetores da TRH sobre o risco da DCV podem ser explicados, em parte, através dos efeitos da TRH sobre o metabolismo glicídico. Tanto a disfunção das células  $\beta$  quanto a resistência insulínica são responsáveis pela intolerância à glicose com o aumento da idade, ao passo que a obesidade e as alterações no *clearance* insulínico parecem ter papel menos importante<sup>54</sup>.

Hiperglicemia acompanhada de hiperinsulinomia acarretam danos ou alterações na barreira endotelial, permitindo à insulina interagir com as células musculares lisas. Como resultado, ocorre proliferação e migração de células musculares lisas, podendo acumular lipídios devido o aumento da lipogênese<sup>55</sup>.

A maioria dos conhecimentos sobre o impacto dos esteróides sexuais sobre o metabolismo glicídico têm sido obtidos dos estudos realizados com os contraceptivos orais, onde a hiperinsulinemia é freqüentemente observada após testes de tolerância à glicose, indicando aumento da resistência insulínica<sup>56</sup>. Em contraste, a TRH com estrogênios naturais não parece influenciar o teste de tolerância à glicose, podendo até melhorá-lo<sup>57</sup>. Convém lembrar que o efeito da administração oral do estrogênio na sensibilidade insulínica pode ser neutralizado pelo aumento da síntese de hormônios do crescimento, devido à 1ª passagem do estrogênio pelo fígado<sup>58</sup>. Também a adição de progestogênios pode diminuir os efeitos da TRH sobre a resistência insulínica<sup>59</sup>.

Mais estudos específicos dos efeitos da TRH sobre a sensibilidade insulínica são necessários para esclarecer a ligação entre a TRH, a insulina e o risco da DCV. Estes estudos devem enfatizar a via de administração, os tipos de esteróides e outros fatores, como a obesidade, a pressão sanguínea, os níveis lipoprotéicos, os exercícios e a dieta antes de propor conclusões.

**Pressão arterial e hemostasia** - *Pressão arterial* - Sabe-se que a PA aumenta com a idade e este aumento é maior nas mulheres após a menopausa<sup>60</sup>. Vários mecanismos etiopatogênicos têm sido postulados. Admite-se que um hormônio denominado peptídeo natriurético atrial explicaria o processo de hipertensão diastólica na mulher em menopausa; o peptídeo exerce ação sobre o néfron distal, prevenindo a hipertensão. Na pós-menopausa há suspeitas de que sua produção esteja diminuída e que a deprivação estrogênica tenha um importante papel neste fenômeno<sup>61</sup>.

A elevação da pressão sistólica, por sua vez, é explicada pela presença da aterosclerose nos grandes vasos, e este processo é também relacionado com a carência de estrogênios como já mencionado<sup>61</sup>.

A administração de estrogênios teoricamente diminui a PA pois, impede a perda do peptídeo natriurético atrial e diminui a instalação da aterosclerose nos vasos. Porém, vários autores demonstram que os estrogênios possuem uma ação hipertensiva, enquanto outros referem quedas nos níveis da PA<sup>62</sup>.

Na verdade, ao se utilizar estrogênios naturais não se observa qualquer aumento da pressão sanguínea<sup>63</sup> e, em alguns casos, constata-se até um decréscimo na mesma<sup>64</sup>. Entretanto, quando os estrogênios utilizados são os sintéticos ou os conjugados, pode ocorrer aumento nos níveis de PA, pois eles estimulam o angiotensinogênio hepático e, portanto, aumentam o substrato de renina, condição necessária para que apareça a hipertensão arterial<sup>65</sup>.

Os progestogênios sintéticos, por sua vez, também podem induzir elevação da PA e os derivados da 19-nortestosterona provocam também elevações no substrato de renina bem como em sua atividade<sup>66</sup>.

Resumidamente e do ponto de vista prático, é importante considerar que atualmente existem várias evidências de que os estrogênios são vasodilatadores, cuja ação é direta na célula muscular da parede arterial ou através da produção pelo endotélio de prostaciclina ou EDRF. Essas ações ocorrem tanto em mulheres normo quanto hipertensas e, por isso, os estrogênios podem exercer efeitos anti-hipertensivos, sendo que as mulheres hipertensas não representam contra-indicação para a TRH. Se, no entanto, a mulher desenvolver elevação importante dos níveis pressóricos durante a TRH, deve-se cessar o tratamento até que se estabilize a PA, podendo-se, contudo, utilizar-se concomitante os agentes hipotensores. Ao se reiniciar o tratamento, deve-se dar preferência a via transdérmica com o intento de se evitar a 1ª passagem hepática e, portanto, diminuir a produção de substratos de renina. Além do mais, deve-se utilizar um progestogênio não-androgênico, como o acetato de medroxiprogesterona em baixas doses, para evitar qualquer alteração de resposta da parede dos vasos induzida pelos mesmos.

*Hemostasia* - Com o evoluir da idade - independente da ação dos hormônios sexuais - ocorrem alterações no processo hemostático. Assim, há um aumento da adesividade plaquetária<sup>67</sup> e na concentração dos fatores de coagulação V, VII, XI e XII<sup>68</sup>. Por outro lado, a anti-trombina III e a atividade do plasminogênio se elevam<sup>69</sup>. Disto tudo se depreende que o processo de envelhecimento pode redundar em alterações na hemostasia que podem tanto proteger quanto desencadear o risco de tromboembolismo.

Em relação TRH, recentes estudos demonstram diferenças básicas com aqueles primeiros resultados<sup>70</sup>. Do-

ses usuais de estrogênios prescritos para sintomas menopausais e para a proteção óssea e cardiovascular são menores do que aquelas prescritas no início da anticoncepção hormonal oral. A influência dos estrogênios sobre a hemostasia é dose-dependente e os estrogênios sintéticos têm maior impacto hepático, pois não são oxidados pela 17- $\beta$ -desidrogenase. Assim, quando se deseja uma proteção contra os fenômenos de trombose, deve-se indicar os estrogênios naturais e via transdérmica com o intuito de se evitar a 1ª passagem hepática<sup>71</sup>.

Os estrogênios provocam aumento dos fatores de coagulação II, VIII, IX e X e redução na atividade da anti-trombina III<sup>72</sup>. Entretanto, se forem usadas doses baixas não ocorre qualquer impacto sobre a hemostasia<sup>69</sup>. Quanto aos progestogênios sabe-se que eles provocam aumento na atividade do plasminogênio e, portanto, elevação da fibrinólise; efeitos que são, também, dose-dependentes<sup>69</sup>.

### Referências

- Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al - The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406-16.
- Kalin MF, Zumoff B - Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids* 1990; 55: 330-52.
- American Heart Association - 1993 Heart and Stroke Facts. Dallas: American Heart Association National Center 1993.
- Advance report of final mortality statistics, 1989. *Monthly Vital Stat Rep* 1992; 40: 1-47.
- La Vecchia C, Franceschi S, Decarb A et al - Risk factors for myocardial infarction in young women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 832-43.
- Bain C, Willett WC, Hennekens CH et al - Use of postmenopausal hormones and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 42-6.
- Steingart RM, Packer M, Hamm P et al - Sex differences in the management of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 226-30.
- Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD - Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1992; 152: 972-6.
- Tofler G, Stone P, Muller J et al - Effect of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473-82.
- Moss AJ, Benhorin J - Prognosis and management after a first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 743-51.
- Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt I, Behar S - In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83: 484-91.
- Kannel WB, Hjortlad MC, McNamara PM, Gordo T - Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-52.
- Stampfer MJ, Colditz J - Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- Barrett-Connor E, Bush TL - Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-7.
- Lin AL, Gonzalez R Jr, Caroy KD et al - Estradiol-17 beta affects estrogen receptor distribution and elevates progesterone receptor content in baboon aort. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 495-504.
- Altura BM, Altura BT - Influence of sex hormones, oral contraceptives and pregnancy on vascular muscle and its reactivity. In: Carrier O, Shibata S. eds - *Factors Influencing Vascular Reactivity*. Tokyo-New: Igaku-Shoin 1977: 221-54.
- Schaible TS, Malhotra A, Ciambrone G et al - The effects of gonadectomy on left ventricular function and cardiac contractile proteins in male and female rats. *Circ Res* 1984; 58: 38-49.
- Ganger KS, Vyas S, Whitehead M et al - Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839-42.
- Kannel WB - Metabolic risk factors for coronary artery disease in women: perspective from the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 114: 413-19.
- Rifkind BM, Tamir I, Heiss G. et al - Distribution of high density and other lipoproteins in selected LRC. Prevalence study populations. *Lipids* 1979; 14: 105-112.
- Kuller LH, Gutai JP, Meilahn E et al - Relationship of endogenous sex steroid hormones to lipids and apoproteins in postmenopausal women. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1058-66.
- Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL - Increased binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17- $\alpha$ -ethinyl estradiol. *J Biol Chem* 1979; 254: 11367-73.
- Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T et al - High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1113-17.
- Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al - Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
- Everson GT, McKinley G, Fern F - Mechanisms of gallstone formation in women. *J Clin Invest* 1991; 87: 2374-6.
- Wagner JD, Clarkson TB, ST Clair RW et al - Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88: 1995-2002.
- Wahl P, Walden C, Knopp R et al - Effect of estrogen/progestin potency on lipid lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308: 862-7.
- Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L - Lipoprotein during oral and cutaneous administration of estradiol-17-beta to menopausal women. *Acta Endocrinol Copenh* 1982; 101: 597-602.
- Padwick ML, Pryse-Davis J, Whitehead MI - A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986; 315: 930.
- Jensen J, Riis BJ, Strom V et al - Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 66-71.
- Crook D, Stevenson JC - Progestogens, lipid metabolism and hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 749-50.
- Dorfingler LJ - Relative potency of progestins used in oral contraceptives. *Contraception* 1985; 31: 557-70.
- Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP et al - Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-62.
- Haarbo J, Leth-Espensen P, Stender S et al - Estrogen mono-therapy and combined estrogen-progesterone replacement therapy attenuate aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 1991; 87: 1274-9.
- Hough JL, Zilvermit DB - Effect of 17-beta estradiol on aortic cholesterol content and metabolism in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1986; 6: 57-63.
- Vanhoutte PM - Endothelium and responsiveness of vascular smooth muscle. *J Hyperten* 1987; 5(suppl 5): S1 15-S120.
- Barone S, Panek D, Bennett L, Stitzel RE, Head RJ - The influence of oestrogen and oestrogen metabolites on the sensitivity of the isolated rabbit aorta to catecholamines. *Arch Pharmacol* 1987; 335: 513-20.
- Magness RR, Rosenfeld CR - Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol* 1989; 256 (Endocrinol Metab 19): E536-42.
- Prill HJ, Gotz F - Blood flow in the myometrium and endometrium of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1961 82:102-108.
- Steer CV, Campbell S, Davies M et al - Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. *Hum Reprod* 1990; 5: 391-5.
- Bourne T, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campbell S - Oestrogens, arterial status, and postmenopausal women. *Lancet* 1990; 335:1470-1.
- de Ziegler D, Bessis R, Frydman R - Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991; 55: 775-9.
- Semmens JP, Wagner G - Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248: 445-8.
- Sarrel PM - Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 26S-32S.
- Meldrum DR - Neuroendocrine aspects of the menopausal hot flash. In: Givens JR. ed - *The Hypothalamus in Health and Disease*. Chicago: Year Book Publishers 1984:229-43.
- Kronenberg F, Cote LJ, Linkie DM et al - Menopausal hot flushes: thermoregulatory, cardiovascular and circulating catecholamine and LH changes. *Maturitas* 1984; 6: 31-43.
- Caspar RF, Yen SSE, Welkes MM - Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979; 205: 823-5.
- Rees M, Barlow D - Absence of sustained reflex vasoconstriction in women with menopausal flushes. *Hum Reprod* 1988; 3: 823-5.

49. Ginsburg J, Swinhoe J, O'Reilly B - Cardiovascular responses during the menopausal hot flushes. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 925-30.
50. Williams JK, Adams MR, Klapfenstein S - Estrogen modulate responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-7.
51. Nakao J - Estradiol-binding sites in rat aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 1981; 38: 75-80.
52. Campisi D - Oestrogen binding sites in fresh human aortic tissue. *Int J Tissue React* 1987; 9: 393-8.
53. Padwick ML - Demonstration of oestrogen receptor related protein in female tissues. In: Studd JWW, Whitehead MI. eds - *The Menopause*. Oxford: Blackwell Scientific Press; 1988: 227-33.
54. Chen M, Bergman RN, Pacini G, Porte D Jr - Pathogenesis of age - related glucose intolerance man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:13-21.
55. Falholt K, Cutfield R, Alejandro R, Heding L, Mimitz D - The effects of hyperinsulinemia on arterial wall and peripheral muscle metabolism in dogs. *Metabolism* 1985;12: 1146-9.
56. Walton C, Godsland I, Proudler A, Wynn V, Stevenson JC - The effects of the menopause on carbohydrate metabolism in healthy women. *J Endocrinol* 1991; 129(suppl): 97.
57. Luotola H, Pyörälä T, Löikkanen M - Effects of natural oestrogen/progestogen substitution therapy on carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1986; 245-253.
58. Weissberger AJ, Ho KKY, Lazarus L - Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24 hours growth hormone (GH) secretion, insulin like growth factor I and GH binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 172-8.
59. Godsland IF, Gangar K, Walton C et al - Insulin resistance, secretion and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846-53.
60. Roberts WC - *Cardiology* 1986. New York: York Medical Books 1986.
61. Nachtigall LE.: Cardiovascular disease and hypertension in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14: 89-105.
62. Von Euff AV - Blood pressure and estrogens. En Vann Keep P, Lauritzen C. *Estrogens in the post-menopause*. *Front Hormone Res Karger* 1973; 3: 177.
63. Tikkaanen M - Metabolic changes risks of site effects during sex hormone therapy. *Acta Obstet Gynecol* 1987;140(suppl): 74.
64. Lind T, Cameron EC, Hunter WM et al - A prospective controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86 (suppl): 1-29.
65. Pallas KG, Holzworth GJ, Stern MP, Lucas CP - The effect of conjugated estrogens on the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 1061-8.
66. Rozenbaum H - Menopause et risque vasculaire. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1985; 80:231.
67. Roncaglione MC, Di Minno G, Reyers I et al - Increased prostacyclin-like activity in vascular tissue from rats on long-term treatment with an estrogen-progestagen combination. *Thromb Res* 1979;14: 793-6.
68. Notelovitz M, Kitchens CS, Ware MD - Coagulation and fibrinolysis in estrogen-treated surgically castrated women. *Obstet Gynecol*. 1983; 63: 596-9.
69. Notelovitz M, Kitchens CS, Rappaport V et al - Menopausal status associated with increased inhibition of blood coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141: 149-53.
70. Lobo RA - Estrogen and the risk of coagulopathy. *Am J Med* 1992; 92: 283-5.
71. Young RL, Goepfert AR, Goldzieher HW - Estrogen replacement therapy is not conducive of venous thromboembolism. *Maturitas* 1991;13: 189-92.
72. Notelovitz M, Kitchens CS, Ware MD - Coagulation and fibrinolysis in estrogen-treated surgically menopausal women. *Obstet Gynecol* 1984.