

Dislipidemias nas Mulheres. Aspectos Fisiopatológicos e Terapêuticos

Marco Antonio de V. Barros, Tânia Leme Da Rocha Martinez
São Paulo, SP

Nos últimos 30 anos, devido a grande importância, em saúde pública, da doença aterosclerótica, o estudo dos fatores de risco a ela associados despertou interesse dos pesquisadores, contribuindo sobremaneira para a evolução de seus conhecimentos.

Ao lado deste desenvolvimento, demonstrou-se, nos estudos epidemiológicos, que as mulheres têm incidência de cardiopatia secundária à aterosclerose bem diferente dos homens: bem menor até a idade de 50-55 anos, e praticamente equivalente a partir desta faixa etária, apesar da maior parte dos fatores de risco ter a mesma prevalência em ambos sexos.

Nos Estados Unidos, a cada ano, aproximadamente 500 mil mulheres são acometidas e morrem de doenças do coração; dentre estas, 50% são secundárias à doença arterial coronariana (DAC)¹.

Sabe-se também que apesar das taxas de incidência de DAC diferirem entre os sexos, dentre as síndromes isquêmicas agudas as mulheres apresentam mais a angina instável. Com relação ao infarto agudo, apesar de ser mais freqüente no homem, a taxa de mortalidade de mulheres é maior. Em estudo publicado recentemente (GUSTO)², foi analisada a mortalidade nos primeiros 30 dias de 40 mil pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM): foi demonstrado que as mulheres apresentaram o dobro da mortalidade da população masculina (11,3 x 5,5), tendo sido o sexo feminino, considerado um preditor de mortalidade.

No Estudo de Framingham³ foram acompanhadas 2873 mulheres num período de 30 anos: 574 mulheres desenvolveram quadro clínico de DAC, sendo que 315 desenvolveram quadros de angina estável, 195 de IAM, 51 de angina instável e 73 tiveram morte súbita. Avaliando os fatores de risco da população, mostrou-se que a incidência de DAC esteve diretamente relacionada à presença de vários fatores de risco metabólicos: dislipidemia, intolerância à glicose, níveis de ácido úrico, concentração de fibrinogênio e obesidade, sendo que a presença de dislipidemia, foi a de maior validade como índice prognóstico.

Sabe-se que níveis de colesterol e suas frações lipoprotéicas aumentam progressivamente com a idade,

até os 65 anos³; a partir daí, apresentam um decréscimo progressivo, sendo que os valores nas mulheres desta faixa etária excedem o dos homens na mesma idade. A relação colesterol total/HDL colesterol aumenta substancialmente com a idade (3,4 na faixa de 25 a 34 anos, para 4,7 na faixa etária de 75 a 89 anos). Como a incidência de DAC associa-se, entre outros fatores, a esta relação, é de se suspeitar, que este seja um dos principais motivos para explicar a proteção da mulher até a menopausa.

Análise multivariada do Estudo de Framingham³ mostrou que, para qualquer nível de colesterol total a relação colesterol total/HDL-C foi a que identificou maior risco populacional. Quando esta relação é maior que 5, o risco de DAC é aproximadamente 3 vezes maior que uma relação desejável de 3,5.

Um outro estudo, o do *Lipid Research Clinics*⁴, no qual foram acompanhadas 1405 mulheres com mais de 50 anos e menos de 69, num período médio de 14 anos, evidenciou uma forte associação entre níveis de HDL colesterol <50mg/dl com mortalidade por DAC. Os níveis de triglicérides (TG), quando >200mg/dl, correlacionaram com aumento de mortalidade por DAC, principalmente quando associado com HDL-C baixo. Observou-se, neste estudo, que mulheres com HDL <50mg/dl e TG >200mg/dl apresentaram taxa de mortalidade por DAC 8 vezes maior do que aquelas cujos valores de HDL-C eram baixos e os de TG normais. Por outro lado, pacientes com níveis elevados de HDL-C, com TG elevados, tiveram 3 vezes mais eventos coronarianos do que aqueles com TG normais. Quando se analisou a colesterolemia total, concluiu-se que, para qualquer nível de colesterol total, a mortalidade foi maior nas pacientes com HDL-C baixo e que, independente do HDL-C, um aumento na taxa de eventos foi evidenciada, apenas quando os valores de colesterol total foram >240 mg/dl.

Os trabalhos de Donolo-Tel Aviv⁵, acompanhando 2.800 homens e mulheres por um período de 20 anos, demonstraram aumento na mortalidade por DAC de 2 a 5 vezes no grupo de mulheres em que o HDL-C correspondia a menos de 23% do colesterol total.

Quanto à influência da fração LDL colesterol em predizer risco de morte por DAC no sexo feminino, os estudos de Framingham mostraram uma associação positiva, o que não foi assinalado pelo do *Lipid Research Clinics*.

Fisiopatologia

Alterações lipídicas durante o ciclo menstrual - É de se supor que, durante o ciclo menstrual, quando existem grandes alterações hormonais na mulher, haja alguma alteração no perfil lipídico. Foi demonstrado que na fase estrogênica⁶ primeiro período do ciclo, há queda progressiva do LDL-C, que continua até o final desta fase, retornando aos valores basais na fase em que a progesterona aumenta sua concentração. Não foram demonstradas alterações nos valores de HDL-C ou dos TG.

Outro estudo semelhante⁷ encontrou aumento de TG de 3% durante a fase estrogênica do ciclo, não demonstrando alterações de HDL-C ou LDL-C.

O motivo pelo qual não se identificou queda nos níveis de HDL-C na fase estrogênica não foi esclarecido; é possível que o tempo necessário para este hormônio determinar alguma alteração nesta lipoproteína seja um pouco mais longo, como quando ocorre na pós-menopausa, em que, com a reposição hormonal, a queda é esperada em torno de 4-6 meses.

Alterações lipídicas na gravidez - A concentração plasmática das todas as lipoproteínas apresenta um aumento substancial durante a gravidez em decorrência do aumento do estrógeno e da progesterona que, ao final deste período chegam, respectivamente, a 16 e 7 vezes os valores normais.

Os valores de TG podem aumentar de 2 a 3 vezes em relação aos basais, alcançando o pico na fase de termo com um retorno progressivo aos valores basais que pode demorar até o fim do 1º mês de puerpério⁵⁻¹².

A colesterolemia total tem comportamento semelhante ao dos TG: aumenta progressivamente, chegando a variar de 2 a 5 vezes os valores basais na fase de termo, com decréscimo um pouco mais lento que os níveis de TG. Sua normalização pode demorar até 6 semanas após o parto. O HDL-C comporta-se um pouco diferente do colesterol total e dos TG, com elevação progressiva, chegando ao máximo na 24ª semana, com um acréscimo de até 50% nos valores quando comparados ao período pré-g-avídico. A partir daí e até o termo, observa-se queda nesses valores, ficando até 15% acima dos apresentados antes da gravidez.

Os níveis de LDL colesterol aumentam em sincronismo com os do colesterol total, porém apresentam um decréscimo mais retardado, podendo a queda ocorrer após a 8ª semana de puerpério. Essas alterações lipoproteicas são decorrentes de múltiplas ações hormonais. Provavelmente, o que explicaria a queda do HDL-C após a 24ª semana seria o aumento da concentração plasmática de insulina, que representa um aumento da resistência à insulina.

Recomenda-se que a determinação de um perfil lipídico seja postergada em pelo menos 4 a 6 meses após a gestação, principalmente naquelas mulheres sem alterações prévias.

Alterações lipídicas com uso de contraceptivo oral - Diversos estudos¹³⁻¹⁶ têm demonstrado os efeitos adversos do uso de contraceptivos orais nos níveis séricos dos lipídios. Sabe-se também que a interferência no perfil lipídico depende muito da quantidade, tipo e dose das diferentes apresentações de hormônio, que existem na composição dos contraceptivos. Atualmente, é consenso que as modificações lipídicas induzidas pelos contraceptivos não são isoladamente responsáveis pelo aumento de risco de um evento cardiovascular, a não ser quando em associação com alterações nos parâmetros da coagulação, pressão arterial (PA) e presença de outros fatores de risco.

Dos estudos realizados com relação às alterações do perfil lipídico secundárias ao uso de contraceptivos, os mais conceituados são aqueles cujo acompanhamento foi mais longo, com diferentes composições hormonais e com maior número de pacientes.

No Estudo de Framingham¹⁵, foram acompanhadas 1.930 mulheres de qualquer faixa etária. Destas, 992 estavam na pré-menopausa, e 57 estavam em uso de contraceptivos orais. Avaliando o perfil lipídico, evidenciou-se, para qualquer dosagem hormonal, aumento nos níveis séricos de colesterol total e TG. Demonstrou-se aumento em torno de 10% nos níveis de HDL-C nas mulheres usuárias das várias formas de contraceptivo oral, achado este concordante com alguns estudos e discordante de outros. Ao avaliarem as alterações lipídicas em relação à composição hormonal, esse estudo demonstrou que as alterações estão relacionadas com a quantidade de estrógeno e progestágenos. As mulheres em uso de contraceptivo com maior quantidade de estrógeno, tinham níveis séricos menores de LDL-C e apo-B, e aquelas com dosagem de progestágenos maior, níveis menores de HDL e apo A-1. Porém, analisando a relação colesterol total/HDL colesterol, foi verificado, para qualquer dosagem hormonal, que não houve alteração nesta relação que poderia ser considerada aterogênica, ficando esta relação sempre entre 3 e 4.

Em estudo comparativo¹⁶, 190 mulheres foram divididas em dois grupos: mulheres em uso de contraceptivo oral e mulheres que não dele se utilizaram, demonstrando que as mulheres pertencentes ao 1º grupo tiveram um aumento significativo nos níveis de TG (95x73 mg/dl), com uma diferença não-significante com relação ao colesterol total (198x189mg/dl) e ao HDL (47x50mg/dl) p=0,08.

Meade e col¹⁷, durante 12 meses, acompanharam mulheres em uso de várias formas de contraceptivos orais. Verificaram associação de várias composições, porém com a mesma dose de estradiol (0,05mg), com aumento de 10 a 15% nos níveis de LDL-C e, quando esta dosagem de estradiol foi associada ao progestágeno levonogestrel na dose de 0,25mg, uma queda nos níveis séricos de HDL-C de 13%. Quando se utilizou a associação com o progestágeno, acetato de etinodiol na dose de

1mg, verificou-se um decréscimo de 1% nos níveis de HDL. Usando a associação com o noretindrona na dose de 1,0mg, verificou-se aumento nos níveis séricos de HDL de 3%. O norgestrel, por ser o mais androgênico dos progestágenos, exerce forte efeito na captação e metabolismo lipoproteico do fígado, sendo o maior responsável pelas alterações.

Vem sendo demonstrado experimental e clinicamente que o uso de contraceptivos interfere de maneira deletéria na coagulação. Verificou-se uma associação positiva¹⁷ entre dose administrada de estrógeno, com elevação dos níveis séricos de fator VII- C e fibrinogênio, e estes, por sua vez, têm sido associados com maior incidência de cardiopatia isquêmica. Por outro lado, associou-se uso de contraceptivo com níveis elevados de plasmina, que ativa o plasminogênio, tendo um efeito contrário ao efeito pré-coagulante. Isto poderia ser uma alteração adaptativa às alterações pro-coagulantes descritas no início.

Analisando estes estudos podemos afirmar que as alterações no perfil lipídico induzidas pelos estrógenos e progestágenos são bem diferentes (quadro I). Os efeitos dependem do tipo, da dose e composição dos diferentes preparados. O uso de contraceptivos orais relaciona-se com alterações lipoproteicas por efeito direto no fígado. O desenvolvimento de novas formulações, em que as doses de progestágeno sejam menos androgênicas e que não afetem o perfil lipídico negativamente, tornam a contracepção muito segura.

Antes de iniciar a contracepção, a mulher deve ser submetida a uma análise do perfil lipídico. Devemos ficar atentos a níveis de HDL abaixo de 35mg/dl, e também a níveis elevados de TG, principalmente quando existir associação com outros fatores de risco tais como tabagismo, história familiar e hipertensão arterial (HA). Recomenda-se uma dosagem antes de iniciar a contracepção e, após seu início uma dosagem semestral, no 1º ano, e a partir do 2º ano de uso, dosagens anuais.

Quadro I - Alterações lipídicas induzidas por estrógeno e progestágeno		
	Estrógeno	Progestágeno
VLDL	↑	↓
Triglicérides	↑	↓
Apo-B	↓	↑
LDL-C	↓	↑
HDL-C	↑	↓
Colesterol total	= / ↓	= / ↑

Modificado de Miller VT¹

Alterações lipídicas na pós-menopausa - Após os 50 anos de idade, a freqüência de eventos cardiovasculares nas mulheres é praticamente equivalente a dos homens, apesar destes continuarem apresentando uma discreta predominância. Atribui-se esta proteção cardiovascular, à presença do hormônio feminino estrogênio. Diversos autores^{18,19} demonstraram que após a menopausa ocorre uma modificação no perfil lipídico sanguíneo das mulheres, que favorece a aterogênese. Estas alterações são caracterizadas por: aumento de colesterol total, LDL e VLDL colesterol, e redução da fração HDL colesterol.

Por outro lado a reposição hormonal desempenha papel fundamental na melhora do perfil lipídico²⁰⁻²⁴ tornando-se importante e de valor na abordagem terapêutica na mulher na menopausa e dislipidêmica.

Hipotireoidismo - A incidência de hipotireoidismo aumenta com a idade, sendo mais comum em mulheres. Aproximadamente 45% das mulheres após 60 anos apresentam algum grau de tireoidite. Speroff e col²⁵ demonstraram que aproximadamente 17% das mulheres nesta faixa etária apresentam níveis de TSH elevados. É recomendada, diante destes dados, avaliação da função tireoidiana nas mulheres com idade superior a 55 anos, pois o quadro clínico pode muitas vezes passar despercebido. Estas pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos: alterações menstruais, sangramentos, obstipação, sonolência, fadiga, dentre outros. Já na propedêutica complementar, um dos achados pode ser alterações dos lipídios séricos, às custas de aumento de colesterol total e LDL colesterol. O mecanismo que explica tal alteração é uma diminuição do clearance do LDL colesterol conseqüente a uma diminuição dos receptores de LDL da membrana celular.

Em mulheres na menopausa ou no período pré-menopausa, que apresentem alterações lipídicas, é conveniente uma avaliação da função da tireóide com dosagem de TSH. Recomenda-se, ainda, avaliação rotineira aos 45 anos e, a partir dos 60, uma dosagem a cada dois anos.

Obesidade - Indivíduos obesos são caracterizados por possuírem um aumento no número de células adiposas (>20%) com excesso de TG. A importância da obesidade é traduzida pela sua alta freqüência, particularmente nas mulheres, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, que vem sempre acompanhado por uma constelação de outros que são: HA, dislipidemia, sedentarismo, diabetes e resistência à insulina²⁶.

A principal alteração nos lipídios séricos que se evidencia nos pacientes obesos é um aumento nos TG e de LDL colesterol. Essa pode ser explicada por um aumento na quantidade de adipócitos ricos em TG, levando ao desenvolvimento de resistência a insulina por alteração nos seus receptores periféricos, afetando o metabolismo de carboidratos, ácidos graxos livres e das protef-

nas. A resistência à insulina provoca diminuição do catabolismo dos TG levando a diminuição de HDL colesterol e aumento de LDL colesterol. Esta associação, pelos diversos estudos realizados e com o conhecimento atual, é a que melhor se correlaciona com o aumento no risco de eventos cardiovasculares, independente do sexo²⁷.

Lembramos ainda, que a localização da gordura é importante, principalmente a do tipo abdominal que está relacionada com maior risco cardiovascular²⁸.

Tratamento

Ao mesmo tempo que se demonstrou uma relação direta entre níveis de colesterol com risco de morte por DAC, estudos foram realizados para demonstrar que a terapêutica da dislipidemia reduziria a mortalidade geral. Os trabalhos que incluíram apenas mulheres foram os de reposição hormonal, estudos coorte, populacionais, caso controle, prospectivos²⁹⁻³³, que demonstraram estar a reposição hormonal associada com redução de mortalidade por DAC de 40-50%. Vale lembrar que nenhum destes estudos foi randomizado e delineado com objetivo de avaliar alteração na mortalidade cardiovascular; pesquisas com este objetivo estão em andamento.

O tratamento das dislipidemias é realizado através de diversas formas; dieta, drogas e tratamentos especiais em casos de dislipidemias familiares de extrema gravidade.

O primeiro passo no tratamento de um paciente com dislipidemia, após uma confirmação diagnóstica, é a dieta. A depender do risco deste paciente e da presença de outros fatores de risco associados, imprimi-se ou não um rigor maior. Deve-se ainda afastar causas secundárias de dislipidemias em que o tratamento da doença base habitualmente melhora o perfil lipídico, como exemplos, hipotireoidismo e obesidade. De maneira geral, recomenda-se uma dieta pobre em colesterol e gorduras saturadas, devendo-se estimular o consumo de alimentos ricos em fibras e ácidos graxos insaturados. Para uma mulher sem outros fatores de risco, e na pré-menopausa, por exemplo, o valor ideal de colesterol total é abaixo de 200. Valores limítrofes de 200 a 239mg/dl, passam a ser considerados altos quando associado a dois fatores de risco como, por exemplo, a hipertensão e a pós-menopausa. Nas mulheres devemos dar especial atenção aos níveis de HDL-C, pois, como relatamos anteriormente, níveis baixos desta lipoproteína pode significar, principalmente quando associados a TG acima do normal (200mg/dl), um risco elevado de desenvolvimento de DAC. A primeira fase da dieta ou fase 1, deve ser seguida por pelo menos 3 meses e, geralmente, em pacientes responsivos pode-se alcançar reduções nos níveis de colesterol total e LDL colesterol em torno de 10 a 20%. Esta fase baseia-se na redução da ingestão de alimentos ricos em colesterol e ácidos graxos saturados³⁴⁻³⁶.

Nos casos em que não se alcança um resultado desejável após 3 meses de tratamento, principalmente quan-

do se trata de portadoras de coronariopatia, pode-se lançar mão da fase 2 da dieta, cuja diferença principal em relação à fase 1 está na redução do conteúdo de colesterol e gorduras saturadas. Associado à dieta é importante uma orientação para realização de exercícios físicos, que ajudam na diminuição de peso, através da queima de gorduras, ajudando também a diminuir os níveis de LDL-C, TG e a aumentar os níveis de HDL-C. Nas mulheres, é necessário enfatizar a importância dos exercícios, pois como já vimos, HDL-C abaixo de 35mg/dl é o mais importante fator de risco para desenvolvimento de DAC, e que a prática de exercícios é um método eficaz para aumentar o HDL-C e baixar os TG. Em idosos é importante a ingestão de fibras que ajudam no controle da colesterolemia e, ao mesmo tempo, exerce efeito estimulante na motilidade intestinal, sendo benéfica na prevenção de câncer de cólon e da diverticulose. Em mulheres dislipêmicas, em dietoterapia e que engravidam, a dieta não deve ser alterada.

Tratamento medicamentoso

O tratamento com drogas em mulheres com dislipidemia é eficaz, porém comprovação científica de que este tratamento reduz a mortalidade por DAC é provável, mas ainda não comprovado^{37,38}. O único estudo³⁹ que demonstrou queda significativa de mortalidade geral (*4-Scandinavian Simvastatin Survival Study*) até a atualidade, dos 4.444 pacientes arrolados, apenas 800 foram mulheres, o que não permitiu demonstrar uma queda significativa de mortalidade geral ou coronariana no grupo tratado. Vale lembrar que o 4-S foi um estudo de prevenção secundária. Em se falando do LRC (*Lipid Research Clinics*)⁴⁰ e do Helsinki⁴⁰⁻⁴², ambos de prevenção primária, 100% dos pacientes foram homens.

Antes da menopausa - A) Em pacientes com possibilidade de engravidar, devem ser usadas as resinas sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol) além do incremento de fibras na dieta; B) em mulheres sem possibilidade de engravidar, podem ser usados, os derivados do ácido fibrato (clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato, fenofibrato e ciprofibrato), mais indicados quando existe associação de hipercolesterolemia com hipertrigliceridemia, podendo ou não aumentar o HDL-C. Outra opção o probucol, tem mecanismos de ação pouco conhecido, sendo que estudo recente³⁴ demonstrou seu efeito benéfico sobre a resposta endotelial, não sendo droga de primeira escolha na abordagem das mulheres por reduzir o HDL-C em torno de 30%. As vastatinas (lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina) são bastante eficazes na redução da colesterolemia com poucos efeitos colaterais, facilitando com isso a aderência ao tratamento. Recentemente demonstrou-se^{37,38} que a lovastatina em pacientes dislipidêmicos e coronarianos atenuou a resposta vasoconstrictora de artérias coronárias à acetilcolina.

Gestação - Pacientes dislipêmicas em tratamento dietético, que engravidam, devem manter a mesma orientação durante a gestação.

Como na gravidez as alterações lipídicas que ocorrem secundárias às mudanças hormonais têm um comportamento conhecido e na grande maioria das vezes representam um baixo risco de DAC, a terapêutica neste caso, deve ser limitada a casos de gravidade maior devendo-se usar drogas do grupo das resinas seqüestran-tes de ácidos biliares.

Pós-menopausa - Alguns autores consideram a pós-menopausa um fator de risco para DAC. Como a incidência de doença coronariana aumenta neste período devemos dar atenção especial às mulheres nesta faixa etária.

Quando o tratamento dietético não for eficaz para determinar uma queda suficientemente satisfatória nos lípides séricos, podemos usar as drogas hipolipemiantes. Do arsenal disponível devemos lembrar as vantagens dos fibratos e das vastatinas, já citadas.

A reposição hormonal, seja associada ou não a hipolipemiantes, tem múltiplos efeitos positivos na mulher podendo ser a primeira escolha em muitos casos como: presença de osteoporose, histerectomia prévia e presença de coronariopatia.

Terapêutica de reposição hormonal

Este assunto é considerado um dos mais importantes para abordar no campo da terapêutica das dislipidemias nas mulheres, principalmente após a menopausa. Seus efeitos benéficos comprovados valorizam o seu uso.

Estudos demonstraram 18919 alterações indesejáveis no perfil lipídico das mulheres em menopausa. Por outro lado foi demasiadamente demonstrado que, a reposição hormonal para este grupo de mulheres atuaria positivamente neste perfil, levando a menor risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. A reposição hormonal provoca diminuição nos níveis de colesterol total e de LDLC, e o aumento de HDL-C²⁹⁻³³. Entretanto a reposição de estrógeno, a longo prazo, pode elevar a incidência de hiperplasia endometrial. A terapêutica de reposição hormonal com estrógenos mostrou benefícios na redução (50%) de eventos coronarianos e morte por DAC^{31,33,43}.

Em investigação recente⁴⁴ 875 mulheres foram randomizadas em 5 grupos de tratamento, (I-placebo; II-estrógeno equiino conjugado (EEC) - 0,625mg/dia contínuo; III- EEC - 0,625mg/dia/contínuo associado a acetato de medroxiprogesterona (AMP) - 10mg dia/12 dias; IV-EEC - 0,625mg/dia/contínuo associado a AMP 2,5mg contínuo; V - EEC - 0,625mg/dia/contínuo associado a progesterona micronizada 200mg dia durante 12 dias do ciclo). Foram acompanhadas durante 3 anos, com o objetivo principal de, ao final deste período, estudar-se a

interferência da reposição hormonal sobre 4 fatores de risco: colesterol total, fibrinogênio sérico, insulinemia e PA. Ficou demonstrado que, quando a mulher é histerectomizada a melhor forma de reposição é com o estrógeno isoladamente (EEC-0,625mg/dia) levando a aumento de 10 a 15% nos níveis de HDL-C. Já nas pacientes não histerectomizadas, o melhor esquema seria, associação de estrógeno com um progestágeno, seja a progesterona micronizada 200mg/dia durante 12 dias do ciclo, ou AMP 10mg dia, durante os primeiros 10 dias do ciclo. Esta associação tem o objetivo de diminuir o risco da instalação de cancer de útero. Recomenda-se portanto, para estas pacientes em terapia de reposição hormonal um seguimento estreito por parte do ginecologista, com o objetivo de controle e prevenção de alterações deste tipo.

A reposição hormonal no estudo PEPI⁴⁴ demonstrou ser eficaz na redução de colesterol total (20%), LDLC (20%), aumentando o HDL-C (10%), não alterando insulinemia ou glicemia de jejum, e, também, não levando a alterações nos níveis de PA ou provocando ganho de peso. Pacientes em pós-menopausa, com alterações de lípidos séricos, outros fatores de risco para DAC, risco para desenvolver osteoporose ou portadoras de coronariopatia, devem ser as maiores beneficiadas da reposição hormonal tanto profilática como terapêutica. Nas pacientes em reposição hormonal as alterações lipídicas descritas são esperadas após 4-6 meses de uso. Nos casos em que com a reposição hormonal a colesterolemia não tenha alcançado níveis desejáveis, associa-se drogas hipolipemiantes, conforme o caso.

Estudos estão em andamento com o objetivo de demonstrar, que a reposição hormonal na mulher em pós-menopausa será capaz de reduzir as taxas de morte por DAC.

Referências

1. Miller VT - Dyslipoproteinemia in women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 381-98.
2. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al - Predictors of mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1659-68.
3. Kannel WB - Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: Perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 114: 413-19.
4. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ et al - Plasma lipoprotein levels as predictor of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 2209-16.
5. Brunner D, Weisbort E, Meshulam N et al - Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: twenty year follow-up of the Donolo-Tel-Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1271-76.
6. Kim HJ, Kalcoff RK - Changes in lipoprotein composition during the menstrual cycle. *Metabolism* 1979; 38: 663-9.
7. Woods M, Schaefer EJ, Morrill A et al - Effect of menstrual cycle phase on plasma Uplids. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 321-5.
8. Desoye G, Schweditsch M, Pfeffer MJ et al - Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 704-9.
9. Potter JM, Nestel PJ - The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1449-53.
10. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallein L - Plasma lipoprotein including high density lipoprotein subfractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 468-73.
11. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, et al - Population based lipoprotein lipid

- reference values for pregnant women compared to non-pregnant women classified by sex hormone usage. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 826-31.
12. Knopp RH, Montes A, Childs M et al - Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 124: 121-5.
 13. Lipson A, Stoy DB, La Rosa JC et al - Progestins and oral contraceptives-induced lipoprotein changes: A prospective study *Contraception* 1986, 34: 121-8.
 14. Eurkman RT, Kruszson-Moran D et al - Lipid and lipoproteins changes associated with oral contraceptive use: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 33-7.
 15. Vaziri SM, Evans JC, Larson MG et al - The impact of female hormone usage on the lipid profile. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2200-4.
 16. Hennekens CH, Evans DA, Castelli WP et al - Oral contraceptive use and fasting triglyceride, plasma cholesterol and HDL Cholesterol. *Circulation* 1979; 60: 486-90.
 17. Meade TW, Chakrabati R, Haines AP et al - Haemostatic, lipid and blood pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50ng or 30ng oestrogen. *Lancet* 1977; 2: 948-51.
 18. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH et al - Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
 19. Campos H, Mc Namara JR, Wilson PW et al - Differences in low density lipoproteins subfractions and apolipoproteins in premenopause and postmenopause women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 30-5.
 20. Hirvonen E, Malkonen M, Maninnen V - Effects of different progestens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med*. 1981; 304: 560-3.
 21. Nabulsi AA, Folsom AR, White A et al - Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328:1069-75.
 22. Miller VT, Muesing RA, La Rosa JC et al - Effects of conjugated equine estrogen with and without three different progestogens on lipoproteins, high-density lipoprotein sub-fractions and apolipoprotein A-I. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 235-46.
 23. Jensen J, Nilas L, Christiansen C - Cyclic changes in serum cholesterol and lipoproteins following different doses of combined postmenopausal hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 613-18.
 24. Campos H, Wilson P, Jimenez D - Differences in apolipoproteins and low-density lipoprotein sub-fractions in postmenopausal women on and off estrogen therapy: results from the Framingham Offspring Study. *Metabolism* 1990;10: 1033-8.
 25. Speroff L, Glass R, Kase N - *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*. 5th ed. William and Wilkins, 1994; 665-677.
 26. Manson JE, Tosteson H, Ridker P - The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406-16.
 27. National Institutes of Health Consensus Development Panel on the Health Implications of Obesity. Health Implications of Obesity: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1073-7.
 28. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R et al - Relation of fat body distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 256-60.
 29. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, et al - Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988;115: 954-63.
 30. Wilson P, Garrison RJ, Castelli WP - Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. *N Engl J Med* 1985; 313:1038-43.
 31. Sullivan JM, Zwaag RV, Lemp GF et al - Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-63.
 32. Hong MK, Romm PA, Reagam K et al - Effects of estrogen replacement therapy on angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992; 69: 176-9.
 33. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA et al - A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-9.
 34. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) - Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
 35. TikKannen MJ, Helve E, Nikkila EA - Cholesterol and cardiovascular disease. Current pharmacologic treatment of elevated serum cholesterol. *Circulation* 1987; 76:529.
 36. Schwartz CJ - Introduction the probucol experience: A review of the past and a look at the future. *Am J Cardiol* 1988; 64: 75-8.
 37. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC et al - The effect of cholesterol and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93.
 38. Trasare CB, Klein JL, Weintraub WS et al - Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-7.
 39. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group - Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
 40. Lipid Research Clinics Program - The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. Reduction on the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1985; 253: 2080-6.
 41. Maninnen V, Elo MO, Prick MH et al - Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641-51.
 42. Levine GN, Keaney JF, Vita JA - Medical progress: cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512-21.
 43. Barrett-Connor E, Bush T - Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265:1861-7.
 44. Postmenopausal estrogen and progestin interventions trial. *JAMA* 1995; 278: 199-208.