Papel da Menopausa no Perfil Cardiometabólico e nas Subfrações de Lipoproteínas: Resultados do Estudo SHIP-Brazil

Role of Menopause on Cardiometabolic Profile and Lipoprotein Subfractions: Results from the SHIP-Brazil Study

Lucas R. P. Casarotto,[1] Maria E. G. Elias,[1] Livia Alvarenga,[2] Marcello R. P. Markus,[3,4,5] Henry Völzke,[6] Nágila R. T. Damasceno,[2,7] Ernani T. de Santa Helena,[8] Caroline Valente[8]

Departamento de Medicina, Universidade Regional de Blumenau (FURB),[1] Blumenau, SC – Brasil

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Departamento de Cardiopneumologia,[2] São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Medicina Interna B, University Medicine Greifswald,[3] Greifswald – Alemanha

German Centre for Cardiovascular Research, partner site Greifswald,[4] Greifswald – Alemanha

German Center for Diabetes Research, partner site Greifswald, Greifswald,[5] Greifswald – Alemanha

Institute for Community Medicine, Department SHIP-KEF - QIG, University Medicine Greifswald,[6] Greifswald – Alemanha

Universidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[7] São Paulo, SP – Brasil

Universidade Regional de Blumenau (FURB), Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública,[8] Blumenau, SC – Brasil

Resumo

Fundamento **A menopausa é caracterizada pela redução da produção de estrogênio e tem sido associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV).**

Objetivos: **Avaliar a influência da menopausa sobre o perfil lipídico e as subfrações de lipoproteínas aterogênicas associadas ao risco cardiovascular.**

Métodos: **Foram coletados dados socioeconômicos, antropométricos, clínicos e laboratoriais. A glicose foi medida utilizando kit comercial; colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e HDL-c foram analisados de forma semiautomatizada, e o LDL-c foi calculado por equação padrão. As subfrações de LDL e HDL foram avaliadas pelo sistema de eletroforese Lipoprint. O risco cardiovascular foi estimado pelo calculador PREVENT. As análises estatísticas adotaram nível de significância de $p < 0.05$.**

Resultados: **Entre 241 mulheres, 133 (55,2%) eram pós-menopáusicas. No modelo totalmente ajustado, o estado menopausal foi associado ao escore de risco cardiovascular ($\beta = 0{,}813$; $p < 0{,}001$), às concentrações de CT ($\beta = 0{,}013$; $p < 0{,}001$) e LDL-c ($\beta = 0{,}031$; $p < 0{,}001$); e foi inversamente associado ao índice de massa corporal ($\beta = -0{,}019$; $p < 0{,}001$), circunferência da cintura ($\beta = -0{,}005$; $p = 0{,}029$), PAD ($\beta = -0{,}005$; $p = 0{,}026$) e TG ($\beta = -0{,}079$; $p < 0{,}001$). Quanto às subfrações de lipoproteínas, o estado menopausal foi associado ao HDL grande ($\beta = 0{,}076$; $p < 0{,}001$), HDL intermediário ($\beta = 0{,}020$; $p = 0{,}005$), HDL pequeno ($\beta = 0{,}035$; $p < 0{,}001$), LDL pequeno ($\beta = -0{,}140$; $p < 0{,}001$) e à razão LDL grande/LDL pequeno ($\beta = 0{,}130$; $p < 0{,}001$).**

Conclusões: **O estado menopausal permaneceu associado a maior risco cardiovascular global e a remodelação qualitativa significativa das subfrações de lipoproteínas.**

Palavras-chave: **Menopausa; Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose; Saúde Pública; Saúde da Mulher.**

Abstract

Background: *Menopause is characterized by reduced estrogen production and has been associated with increased cardiovascular disease (CVD) risk.*

Objectives: *To evaluate the influence of menopause on the lipid profile and subfractions of atherogenic lipoproteins associated with cardiovascular risk.*

Methods: *Socioeconomic, anthropometric, clinical, and laboratory data were collected. Glucose was measured using a commercial kit; total*

Correspondência: Livia Alvarenga •
Av. Dr. Arnaldo, 455. CEP 01246-903, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: liviaalvarenga92@gmail.com
Artigo recebido em 19/05/2026, revisado em 14/06/2026, aceito em 29/07/2026
Editor responsável pela revisão: Ana Teresa Timóteo

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20260402

cholesterol (TC), triglycerides (TG), and HDL-c were analyzed semi-automatically, and LDL-c was calculated using a standard equation. LDL and HDL subfractions were assessed using the Lipoprint Electrophoresis System. Cardiovascular risk was estimated using the PREVENT calculator. Statistical analyses were performed adopting a significance level of $p < 0.05$.

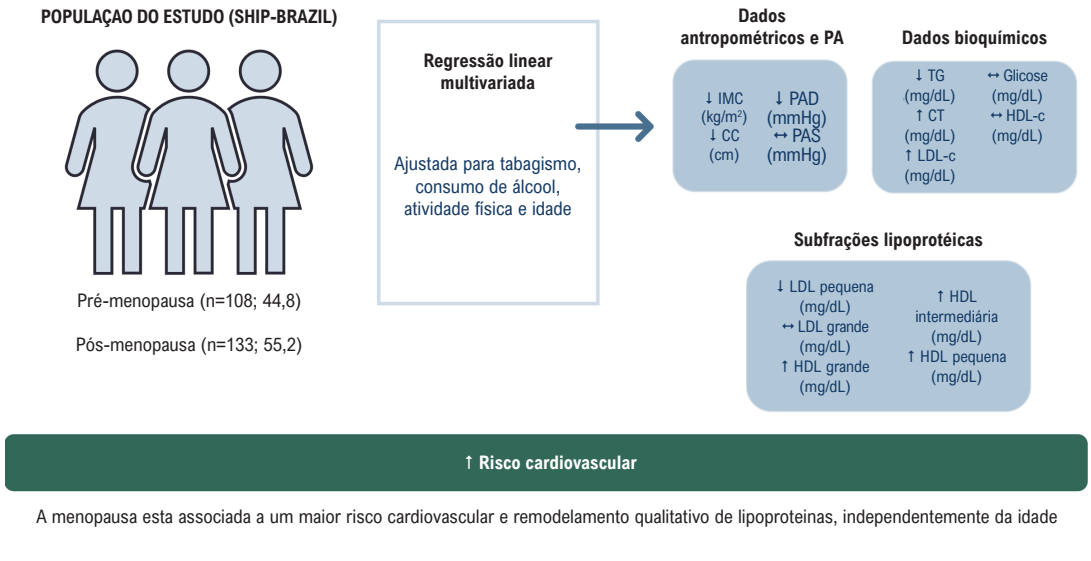
Results: *Among 241 women, 133 (55.2%) were postmenopausal. In the fully adjusted model, menopausal status was associated with cardiovascular risk score ($\beta = 0.813$; $p < 0.001$), TC ($\beta = 0.013$; $p < 0.001$), and LDL-c ($\beta = 0.031$; $p < 0.001$) concentrations; and was inversely associated with BMI ($\beta = -0.019$; $p < 0.001$), waist circumference ($\beta = -0.005$; $p = 0.029$), DBP ($\beta = -0.005$; $p = 0.026$), and TG ($\beta = -0.079$; $p < 0.001$). Regarding lipoprotein subfractions, menopausal status was associated with large HDL ($\beta = 0.076$; $p < 0.001$), intermediate HDL ($\beta = 0.020$; $p = 0.005$), small HDL particles ($\beta = 0.035$; $p < 0.001$), small LDL particles ($\beta = -0.140$; $p < 0.001$), and the large-to-small LDL ratio ($\beta = 0.130$; $p < 0.001$).*

Conclusions: *Menopausal status remained associated with higher global cardiovascular risk and significant qualitative remodeling of lipoprotein subfractions.*

Keywords: *Menopause; Cardiovascular Diseases; Atherosclerosis; Public Health; Women's Health.*

Full texts in English - https://abccardiol.org/en/

Figura Central: Papel da Menopausa no Perfil Cardiometabólico e nas Subfrações de Lipoproteínas: Resultados do Estudo SHIP-Brazil



A menopausa esta associada a um maior risco cardiovascular e remodelamento qualitativo de lipoproteinas, independentemente da idade

Arq Bras Cardiol. 2026; 123(10):e20260402

Introdução

Está bem estabelecido que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbidade e mortalidade na população mundial.[1] A dislipidemia aterogênica é um dos principais contribuintes para esse problema de saúde. Ela consiste em baixas concentrações de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos (TG) elevados e aumento de lipoproteína de baixa densidade pequena e densa (LDL-c).[2] Revisões da literatura mostram que as mulheres apresentam um efeito hormonal protetor contra as DCVs, devido aos níveis mais elevados de estrogênio em comparação aos homens.[1-5]

À medida que o curso biológico da vida avança, a proteção cardiovascular fisiológica observada nas mulheres diminui durante o período da menopausa, que geralmente ocorre entre 48 e 50 anos. Essa transição é marcada por amenorreia nos últimos 12 meses e sintomas clássicos como ondas de calor, sudorese noturna, alterações de humor e secura vaginal.[5] Entre essas mudanças, há um declínio exponencial do estrogênio, que leva à redução dos efeitos protetores contra as DCVs observados na pré-menopausa. Como resultado, níveis mais baixos de estrogênio corroboram uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares em mulheres.[6,7]

Além das alterações quantitativas dos lipídios, a transição menopausal traz mudanças qualitativas significativas nas lipoproteínas que podem aumentar o risco de DCV. Níveis mais baixos de estrogênio estão associados a um perfil lipoproteico mais aterogênico, caracterizado por maior concentração de lipoproteínas ricas em TG, redução da funcionalidade da HDL e maior proporção de partículas pequenas e densas de LDL, mais propensas à oxidação e

à penetração endotelial, independentemente dos níveis de colesterol LDL total.[8] Estudos internacionais mostram que essas alterações nas subfrações de lipoproteínas começam durante a menopausa e se tornam mais pronunciadas posteriormente.[9,10]

No Brasil, dados populacionais sobre mudanças relacionadas à menopausa nas subfrações de lipoproteínas ainda são limitados. Estudos que integrem o estado menopausal com fenotipagem detalhada de lipoproteínas são particularmente escassos.[11,12] Essa lacuna é ainda mais evidente no sul do Brasil, onde há alta prevalência de fatores de risco cardiometabólicos e poucas análises regionais sobre menopausa e subfrações aterogênicas de lipoproteínas.

Há uma necessidade clara de mais pesquisas sobre doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como as DCVs, que são amplamente impulsionadas pela dislipidemia aterogênica em mulheres pós-menopáusicas. Essa necessidade é reforçada pela escassez de estudos conduzidos no sul do Brasil.[13] O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da menopausa sobre o perfil lipídico e as subfrações de lipoproteínas aterogênicas associadas ao risco cardiovascular.

Métodos

Desenho do estudo

Este estudo transversal, de base populacional, foi conduzido em Pomerode, Santa Catarina, Brasil, entre 2014 e 2018. A seleção dos participantes foi realizada por amostragem aleatória simples, organizada em 12 estratos de acordo com sexo e faixa etária (20-79 anos, em intervalos de 10 anos). O cálculo inicial do tamanho da amostra estimou 3678 indivíduos; no entanto, após perdas e recusas, a população final do estudo foi composta por 2488 participantes.[14]

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética nº 884946624.6.0000.5370. Os critérios de inclusão exigiam que os participantes residissem em Pomerode por pelo menos seis meses e estivessem dentro da faixa etária estabelecida. Os critérios de exclusão incluíram limitações cognitivas ou de comunicação que pudessem dificultar a aplicação dos questionários.[14]

Para a presente análise, foi selecionada uma subamostra de mulheres, incluindo aquelas que completaram o questionário de saúde da mulher e que possuíam dados biológicos disponíveis, resultando em uma amostra analítica final de 241 participantes (Figura 1).

Avaliação do perfil sociodemográfico e do estado menopausal

Foram aplicados questionários para coletar informações sobre características sociodemográficas, incluindo idade, sexo, saúde da mulher, tabagismo, atividade física, consumo de álcool, uso de medicamentos e diagnósticos médicos autorreferidos. A atividade física foi avaliada por meio do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) e categorizada conforme diretrizes estabelecidas.[14] O consumo de álcool foi avaliado pelo *Alcohol Use Disorders*

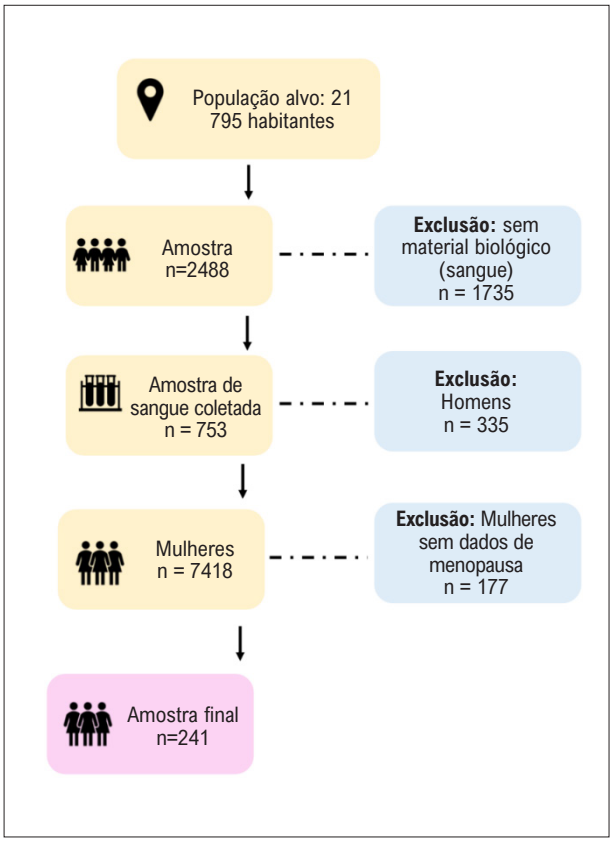


Figura 1 – *Fluxograma representando o processo de seleção dos participantes.*

Identification Test (AUDIT) e classificado como baixo risco ou risco moderado/alto/grave.[14] Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia foram definidos com base em diagnóstico médico prévio autorreferido.[14] Informações sobre o uso de medicamentos hipolipemiantes e histórico de terapia de reposição hormonal foram obtidas por autorrelato.[14] A terapia de reposição hormonal foi avaliada pela pergunta: "Você já realizou terapia de reposição hormonal?" e categorizada como "sim" ou "não".

Para analisar o estado menopausal das mulheres, foi criada uma variável proxy, conforme a Diretriz Brasileira de Saúde Cardiovascular no Climatério e Menopausa de 2024.[7] A menopausa foi definida como ausência de menstruação por 12 meses ou mais, incluindo mulheres que haviam realizado histerectomia e/ou ooforectomia.

Avaliação antropométrica

Altura e peso foram mensurados para calcular e classificar o índice de massa corporal (IMC) de acordo com os critérios da OMS para adultos[15] e da Organização Pan-Americana da Saúde para idosos.[16] A circunferência da cintura (CC) foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca superior direita quando não havia um ponto visivelmente mais estreito. A CC foi então classificada conforme os pontos de corte da OMS.[17]

Análise bioquímica

As concentrações de colesterol total (CT), TG e HDL-c foram analisadas no plasma utilizando o sistema semiautomatizado Cobas Mira, e o LDL-c foi determinado pela fórmula proposta por Friedewald et al.[18] Também foram calculadas as razões TG/HDL-c, CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c. As subfrações de LDL e HDL foram determinadas pelo sistema Lipoprint® (Quantimetrix Inc., Redondo Beach, CA, EUA), um método de eletroforese em gel de poliacrilamida não desnaturante que separa partículas de lipoproteínas por tamanho.

As partículas de HDL foram classificadas em 10 subfrações (HDL-1 a HDL-10), organizadas das maiores e menos densas (HDL-1) às menores e mais densas (HDL-10). Essas subfrações foram agrupadas em HDL grandes (HDL-1 a HDL-3), HDL intermediárias (HDL-4 a HDL-7) e HDL pequenas (HDL-8 a HDL-10). As partículas de LDL foram separadas em sete subfrações (LDL-1 a LDL-7), sendo LDL-1 e LDL-2 partículas grandes de LDL, e LDL-3 a LDL-7 partículas pequenas e densas. Também foram calculadas a razão HDL grande/pequena [(HDL-1 + HDL-2)/(HDL-9 + HDL-10)] e a razão LDL grande/pequena [(LDL-1 + LDL-2)/(LDL-3 a LDL-7)].

A glicemia plasmática foi medida conforme instruções do fabricante utilizando o kit enzimático e colorimétrico Glucose PAP Liquiform®.

Estimativa de risco cardiovascular

O risco cardiovascular foi estimado utilizando as equações *Prediction of Risk of Cardiovascular Events* (PREVENT) para calcular o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) em 10 anos. As equações PREVENT incorporam idade (30–79 anos), sexo, CT, HDL-c, pressão arterial sistólica (PAS), uso de medicamentos anti-hipertensivos, uso de estatinas, DM2, tabagismo, IMC e taxa de filtração glomerular estimada (eGFR). A eGFR foi calculada pela equação CKD-EPI 2021, baseada em creatinina sérica, idade e sexo, sem inclusão de raça.[19,20]

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram conduzidas utilizando pesos amostrais para minimizar possível viés de seleção e preservar a representatividade populacional. Os pesos amostrais foram derivados por meio de uma abordagem de ponderação por probabilidade inversa em duas etapas. A primeira etapa considerou a probabilidade de seleção para a amostra do estudo, enquanto a segunda etapa considerou a probabilidade de inclusão na subamostra analítica. Os pesos finais foram incorporados em todas as análises descritivas e de regressão.[14]

A estatística descritiva foi realizada, com variáveis contínuas expressas como médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis, de acordo com a distribuição; variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas (n) e percentuais (%). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação de médias entre dois grupos, utilizou-se o teste t para amostras independentes para dados paramétricos, e o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. As associações entre variáveis categóricas foram verificadas pelo teste do qui-quadrado (χ^2). As análises foram realizadas com os dados disponíveis para cada variável; portanto, o número de observações pode variar ligeiramente devido a dados ausentes.

Um modelo de regressão linear múltipla foi utilizado para avaliar a associação entre menopausa (variável de exposição) e desfechos cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, medidas antropométricas, perfil lipídico, glicemia e frações de HDL e LDL. A multicolinearidade foi avaliada por meio de fatores de inflação da variância (VIF), valores de tolerância e índices de condição. Todos os preditores apresentaram VIF baixo (< 3) e índices de condição abaixo de 15, indicando ausência de multicolinearidade. Variáveis com distribuição assimétrica foram transformadas em log antes das análises de regressão, quando necessário, para melhorar a conformidade com os pressupostos de normalidade e homocedasticidade.

Foi adotada uma estratégia de ajuste hierárquico, com a idade incluída no modelo final por ser um importante potencial fator de confusão na associação entre estado menopausal e desfechos cardiometabólicos. Essa abordagem permitiu avaliar se as associações observadas persistiam após o ajuste para envelhecimento cronológico. Três modelos foram utilizados: Modelo 1, sem ajuste; Modelo 2, ajustado para tabagismo, consumo de álcool e atividade física; e Modelo 3, ajustado para tabagismo, consumo de álcool, atividade física e idade. Todas as análises foram realizadas no software estatístico SPSS versão 22.0, adotando nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Das 241 mulheres incluídas no estudo, 133 (55,2%) eram pós-menopáusicas e 108 (44,8%) eram pré-menopáusicas. A Tabela 1 apresenta os parâmetros demográficos, clínicos e bioquímicos estratificados pelo estado menopausal.

Com relação às subfrações de HDL e LDL, a análise revelou diferenças significativas entre mulheres pré-menopáusicas e pós-menopáusicas (Tabela 2). De modo geral, as mulheres pós-menopáusicas apresentaram um perfil de lipoproteínas mais aterogênico, caracterizado por menores concentrações das subfrações de HDL — incluindo HDL grandes, intermediárias e pequenas. Além disso, as mulheres pós-menopáusicas exibiram uma razão HDL grande/pequena mais baixa, indicando um perfil de HDL menos favorável. Embora as mulheres pós-menopáusicas também apresentassem concentrações mais elevadas de partículas grandes de LDL em comparação às pré-menopáusicas, a razão entre partículas grandes e pequenas de LDL foi menor nas mulheres pós-menopáusicas.

A Tabela 3 apresenta as associações entre o estado menopausal e os fatores de risco cardiovascular nos três modelos hierárquicos de regressão. No modelo totalmente ajustado (Modelo 3), a menopausa foi inversamente associada ao IMC, à CC e à PAD, mas não à PAS. As associações com glicose e HDL-c não foram significativas, enquanto a menopausa permaneceu independentemente

Tabela 1 – Parâmetros demográficos, clínicos e bioquímicos das participantes do sexo feminino

Variáveis	Total (n=241)	Pré-menopausa (n=108)	Pós-menopausa (n=133)	Valor p
Idade (anos)	44 (15)	36 (9)	58 (11)	<0,001
IMC (Kg/m²)	27,70 (24,01 – 32,74)	26,45 (23,18 – 31,29)	29,75 (25,79 – 34,15)	<0,001
CC (cm)	84 (74 - 95)	80,30 (71 – 90,80)	90 (82,80 - 98)	<0,001
PAS (mmHg)	115,50 (108 – 125)	113,50 (104 – 122,50)	123 (113,50 - 132,50)	<0,001
PAD	73 (66,50 – 79,50)	72 (65,50 – 78,50)	74 (70 – 80,50)	<0,001
Risco de ASCVD pelo PREVENT (%)	0,82 (0,30 - 2,33)	0,40 (0,24 - 0,77	3,65 (1,68 - 6,96)	<0,001
Inatividade física, n/N (%)	166/223 (74,4)	73/103 (70,9)	93/120 (77,5)	<0,001
Consumo de álcool, n/N (%)	41/235 (17,4)	30/106 (28,3)	11/129 (8,5)	<0,001
Tabagismo, n/N (%)				0,027
Nunca fumou	179/236 (75,8)	80/106 (75,5)	99/130 (76,2)	
Ex-fumante	43/236 (18,2)	19/106 (17,9)	24/130 (18,5)	
Fumante atual	14/236 (5,9)	7/106 (6,6)	7/130 (5,4)	
Hipertensão, n/N (%)	79/216 (36,6)	18/96 (18,8)	61/120 (50,8)	<0,001
Dislipidemia, n/N (%)	68/232 (29,3)	10/104 (9,6)	58/127 (45,7)	<0,001
DM2, n/N (%)	23/238 (9,7)	1/108 (0,9)	22/130 (16,9)	<0,001
Uso de hipolipemiantes, n/N (%)	6/161 (3,7)	0/60 (0,0)	6/101 (5,9)	0,058
História de TRH, n/N (%)	29/189 (15,3)	12/87 (13,8)	17/102 (16,7)	
Variáveis Bioquímicas				
Glicose (mg/dL)	88 (73 - 107)	85 (71 - 97)	99 (77 - 118)	<0,001
TG (mg/dL)	106 (77 - 147)	97 (69 - 127)	106 (78 - 146)	<0,001
CT (mg/dL)	175 (155 - 197)	172 (153 - 193)	182 (157 - 207)	<0,001
LDL-c (mg/dL)	113,20 (92,40 - 140)	106,20 (88,20 - 124)	113,80 (94 - 139,60)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	42 (36 - 53)	44 (37 - 54)	41 (35 - 49)	<0,001
CT/HDL-c	4,04 (3,29 – 4,81)	3,78 (3,11 – 4,56)	4,51 (3,75 – 5,28)	<0,001
LDL-c/HDL-c	2,46 (1,99 – 3,18)	2,32 (1,79 – 2,95)	2,93 (2,28 – 3,40)	<0,001
TG/HDL-c	2,53 (1,70 - 4,01)	2,02 (1,35 - 3,08)	2,66 (1,63 - 3,86)	<0,001

Os dados são apresentados como média (DP), mediana (IIQ) ou n/N (%). As porcentagens foram calculadas utilizando o número de participantes com dados disponíveis para cada variável. As diferenças entre os grupos foram testadas usando o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas; teste t para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney, dependendo da distribuição. O nível de significância adotado foi p < 0,05; ASCVD: doença cardiovascular aterosclerótica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; CT: colesterol total; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol de lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; TRH: terapia de reposição hormonal.

associada a níveis mais elevados de CT e LDL-c. Em contraste, os níveis de TG apresentaram uma associação inversa com o estado menopausal.

O estado menopausal foi positivamente associado às partículas de HDL grandes, intermediárias e pequenas. Nenhuma associação significativa foi observada para a razão HDL grande/HDL pequena após o ajuste completo. Em relação às subfrações de LDL, o estado menopausal foi inversamente associado às partículas pequenas de LDL e positivamente associado à razão LDL grande/LDL pequena, enquanto nenhuma associação significativa foi observada para as partículas grandes de LDL (Figura Central).

Tabela 2 – Subfrações de HDL e LDL das participantes do estudo SHIP-Brazil

Variáveis	Total (n=241)	Pré-menopausa (n=108)	Pós-menopausa (n=133)	Valor p
HDL 1 (mg/dL)	4,27 (2,33)	4,72 (2,46)	3,64 (1,97)	<0,001
HDL 2 (mg/dL)	5,29 (2,56)	5,84 (2,73)	4,5 (2,04)	<0,001
HDL 3 (mg/dL)	3,32 (1,59)	3,66 (1,70)	2,84 (1,3)	<0,001
HDL 4 (mg/dL)	4,34 (2,48)	4,80 (2,93)	3,7 (1,37)	<0,001
HDL 5 (mg/dL)	4,40 (1,55)	4,64 (1,79)	4,06 (1,00)	<0,001
HDL 6 (mg/dL)	7,60 (1,67)	7,82 (1,55)	7,3 (1,8)	<0,001
HDL 7 (mg/dL)	2,85 (0,64)	2,82 (0,61)	2,9 (0,7)	0,168
HDL 8 (mg/dL)	3,45 (0,84)	3,51 (0,90)	3,38 (0,73)	0,007
HDL 9 (mg/dL)	2,86 (0,85)	2,89 (0,91)	2,82 (0,75)	0,963
HDL 10 (mg/dL)	5,38 (2,42)	5,42 (2,55)	5,33 (2,22)	0,216
HDL grande (mg/dL)	12 (8 - 17)	13 (9 – 18)	10 (7 - 13)	<0,001
HDL intermediário (mg/dL)	19 (16 - 21)	20 (16 - 23)	17,87 (14 - 20)	<0,001
HDL pequena (mg/dL)	11 (10 - 14)	11 (10 - 14)	11 (10 - 13)	0,009
HDL grande/HDL pequena	1 (1 – 1,54)	1 (0,81 – 1,72)	1 (0,68 – 1,36)	<0,001
LDL 1 (mg/dL)	18,13 (8,44)	17,87 (8,68)	18,53 (8,08)	<0,001
LDL 2 (mg/dL)	12,05 (6,41)	11,17 (6,53)	13,37 (6,0)	<0,001
LDL 3 (mg/dL)	4 (2 - 6)	4 (3 - 8)	3 (2 - 7)	<0,001
LDL 4 (mg/dL)	1 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0,769
LDL 5 (mg/dL)	0,33 (1,25)	0,42 (1,40)	0,20 (1,0)	0,001
LDL 6 (mg/dL)	0,54 (0,34)	0,06 (0,34)	0,04 (0,35)	0,012
LDL 7 (mg/dL)	0,07 (0,37)	0,06 (0,34)	0,09 (0,41)	0,081
LDL grande (mg/dL)	28 (20 - 35)	25 (20 - 33)	31 (26 - 40)	<0,001
LDL pequena (mg/dL)	5 (3 - 9)	4 (2 - 6)	4 (2 - 8)	0,001
LDL grande /LDL pequena	6 (3,75 – 11,83)	5,89 (4,67 – 13,1)	5,84 (3,21 – 11,87)	0,001

Os dados são apresentados como média (DP) ou mediana (IIQ). As diferenças entre os grupos foram testadas utilizando o teste t para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney, dependendo da distribuição. O nível de significância adotado foi p < 0,05; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidade; HDL grande: subfração de HDL grande (HDL-1 a HDL-3): HDL intermediária, subfração de HDL intermediária (HDL-4 a HDL-7): HDL pequena, subfração de HDL pequena (HDL-8 a HDL-10): LDL-c, colesterol de lipoproteína de baixa densidade: LDL grande, subfração de LDL grande (LDL-1 e LDL-2): LDL pequena, subfrações de LDL pequenas e densas (LDL-3 a LDL-7).

Discussão

O presente estudo fornece evidências específicas de que a vulnerabilidade cardiometabólica observada após a menopausa é impulsionada principalmente por alterações qualitativas no metabolismo lipídico, e não por aumentos na massa corporal ou na adiposidade central entre mulheres brasileiras. Embora as mulheres pós-menopáusicas apresentassem valores mais elevados de IMC, CC e pressão arterial nas análises não ajustadas, essas associações foram substancialmente atenuadas após o ajuste por idade. Em contraste, o estado menopausal permaneceu independentemente associado a escores mais altos de risco cardiovascular e a alterações marcantes na composição das lipoproteínas.

Conforme destacado pela OMS, está em curso uma transição epidemiológica na qual as doenças transmissíveis vêm diminuindo em prevalência, enquanto as DCNT emergem como as principais causas de mortalidade nas populações contemporâneas. Nesse contexto, as DCVs ocupam posição de destaque, sendo amplamente impulsionadas por fatores metabólicos, como a dislipidemia. Essa condição – caracterizada por baixos níveis de HDL-c, hipertrigliceridemia e aumento de partículas pequenas e densas de LDL – constitui um dos principais mecanismos

Tabela 3 – Associação entre menopausa e fatores de risco cardiovascular

Variáveis	Modelo 1 β (95% IC)	Valor p	Modelo 2 β (95% IC)	Valor p	Modelo 3 β (95% IC)	Valor p
IMC (Kg/m²)	0,043 (0,039; 0,048)	<0,001	0,030 (0,025; 0,035)	<0,001	-0,019 (-0,026; -0,013)	<0,001
CC (cm)	0,046 (0,041; 0,048)	<0,001	0,037 (0,034; 0,041)	<0,001	-0,005 (-0,010; -0,001)	0,029
PAS (mmHg)	0,036 (0,034; 0,039)	<0,001	0,032 (0,029; 0,034)	<0,001	-0,001 (-0,004; 0,003)	0,711
PAD (mmHg)	0,017 (0,014; 0,020)	<0,001	0,015 (0,012; 0,018)	<0,001	-0,005 (-0,009; -0,001)	0,026
Risco de ASCVD pelo PREVENT (%)*	0,843 (0,815; 0,870)	<0,001	0,813 (0,785; 0,841)	<0,001	-	-
Variáveis bioquímicas						
Glicose (mg/dL)	0,062 (0,057; 0,068)	<0,001	0,066 (0,060; 0,072)	<0,001	0,005 (-0,004; 0,014)	0,245
TG (mg/dL)	0,050 (0,040; 0,060)	<0,001	0,045 (0,035; 0,056)	<0,001	-0,079 (-0,094; -0,064)	<0,001
CT (mg/dL)	0,024 (0,020; 0,029)	<0,001	0,035 (0,030; 0,039)	<0,001	0,013 (0,007; 0,020)	<0,001
LDL-c (mg/dL)	0,038 (0,032; 0,045)	<0,001	0,054 (0,047; 0,061)	<0,001	0,031 (0,021; 0,041)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	-0,031 (-0,037; -0,026)	<0,001	-0,024 (-0,030; -0,018)	<0,001	0,003 (-0,006; 0,012)	0,469
Subfrações						
HDL grande (mg/dL)	-0,097 (-0,114; -0,080)	<0,001	-0,046 (-0,064; -0,027)	<0,001	0,076 (0,051; 0,101)	<0,001
HDL intermediária (mg/dL)	-0,049 (-0,059; -0,040)	<0,001	-0,008 (-0,018; 0,002)	0,108	0,020 (0,006; 0,035)	0,005
HDL pequena (mg/dL)	-0,225 (-0,541; 0,091)	0,162	0,041 (0,028; 0,054)	<0,001	0,035 (0,017; 0,054)	<0,001
HDL grande/ HDL pequena	-0,095 (-0,115; -0,075)	<0,001	-0,084 (-0,106; -0,062)	<0,001	0,039 (-0,009; 0,069)	0,060
LDL grande (mg/dL)	0,058 (0,041; 0,074)	<0,001	0,045 (0,028; 0,063)	<0,001	0,017 (-0,009; 0,042)	0,197
LDL pequena (mg/dL)	0,044 (0,008; 0,081)	0,016	-0,019 (-0,057; 0,020)	0,346	-0,140 (-0,198; -0,083)	<0,001
LDL grande / LDL pequena	-0,059 (-0,809; 0,014)	0,225	0,061 (0,021; 0,100)	0,003	0,130 (0,069; 0,190)	<0,001

Os resultados são apresentados como coeficientes de regressão não padronizados (B), intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e valores de p. Variáveis com distribuição assimétrica foram transformadas em log antes das análises de regressão. Para essas variáveis, os coeficientes de regressão devem ser interpretados como diferenças relativas entre os grupos; Modelo 1: não ajustado; Modelo 2: ajustado para tabagismo, consumo de álcool e atividade física; Modelo 3: ajustado para tabagismo, consumo de álcool, atividade física e idade. No Modelo 2 para o risco cardiovascular, não foi realizado ajuste para tabagismo, pois esse fator já está incluído na fórmula do ACC/AHA. Além disso, o Modelo 3 ajustado para idade também não foi considerado para essa variável. IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol de lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; ASCVD: doença cardiovascular aterosclerótica.

fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e na progressão da doença cardiovascular.[21]

Os resultados deste estudo reforçam que a transição hormonal vivenciada por mulheres na menopausa contribui para um ambiente mais aterogênico e pró-DCV do que aquele observado em mulheres pré-menopáusicas.[22] Os achados estão alinhados com evidências anteriores que mostram que a redução dos níveis de estrogênio compromete a proteção cardiovascular,[1,3] resultando na piora de indicadores como IMC, CC, PAD, risco cardiovascular, TG, CT, LDL-c e HDL-c.

Poehlman e Tchernof[23] afirmaram que o ganho de peso e o aumento da distribuição de gordura central ocorrem nos primeiros anos após a menopausa. Além disso, acredita-se que a redução do gasto energético metabólico durante a menopausa seja um dos principais mecanismos que promovem o aumento da massa de gordura, com acúmulo preferencial de gordura visceral. Nesse sentido, Mao et al.[24] sugeriram que níveis elevados de hormônio folículo-estimulante após a menopausa podem contribuir para o ganho de peso independentemente da queda do estrogênio, embora os autores enfatizem a necessidade de estudos adicionais para isolar esses efeitos. Nossos achados acrescentam nuances a essa discussão ao mostrar que, após o ajuste por idade, o estado menopausal não está independentemente associado a valores mais elevados de IMC ou CC, apoiando a hipótese de que alterações metabólicas relacionadas ao envelhecimento desempenham um papel predominante.

Em relação à pressão arterial, Alhawari et al.[25] relataram que a perda de estrogênio pós-menopausa contribui para o risco cardiovascular, demonstrando que mulheres em terapia de reposição hormonal apresentam melhor função vascular e menor estresse oxidativo. No presente estudo, embora níveis mais elevados de PAS e PAD tenham sido observados nas análises não ajustadas, apenas a PAD mostrou uma associação modesta após o ajuste completo. Esses achados estão alinhados com evidências que sugerem que a transição menopausal acelera o envelhecimento vascular, aumentando a rigidez arterial e prejudicando a função endotelial – processos fortemente influenciados pelo próprio envelhecimento.[26-28]

Em relação às alterações na glicemia, Dugani et al.[29] observaram que o aumento dos níveis de glicose durante o período pós-menopausa está associado à incidência de DM2 e resistência à insulina, ambos fatores determinantes para o desenvolvimento precoce de DCV. Em nosso estudo, as associações entre estado menopausal e glicemia de jejum foram evidentes nos modelos sem ajuste por idade, mas se tornaram não significativas após o controle por idade, destacando ainda mais a forte influência do envelhecimento cronológico sobre o metabolismo da glicose.

No que diz respeito aos TG e ao colesterol, Bittner et al.[30] enfatizam que a dislipidemia é um preditor independente de risco cardiovascular e representa um fator de risco mais significativo para mulheres do que para homens, especialmente no período pós-menopausa. Em consonância com essas evidências, nossos resultados mostraram que o estado menopausal permaneceu independentemente associado a níveis mais elevados de CT e LDL-c após o ajuste completo, reforçando a relevância das alterações no metabolismo lipídico nessa população. Assim, a menopausa está associada a mudanças substanciais no metabolismo dos lipídios, favorecendo a ocorrência de eventos cardiovasculares entre mulheres.[31] Mulheres na menopausa apresentam um aumento considerável de LDL-c, que está intimamente ligado a um risco elevado de formação de placa carotídea.[10]

Além da já bem estabelecida deterioração dos mecanismos cardioprotetores mediados por HDL, a transição menopausal também é caracterizada por alterações qualitativas nas partículas de LDL que podem contribuir ainda mais para a vulnerabilidade cardiovascular. Embora a concentração de LDL-c permaneça um parâmetro clinicamente relevante, evidências crescentes sugerem que o tamanho e a distribuição das partículas de LDL oferecem informações complementares sobre o risco aterogênico, particularmente para aprimorar o controle do risco residual em mulheres. As partículas pequenas e densas de LDL apresentam menor afinidade pelos receptores hepáticos de LDL, maior tempo de circulação e maior suscetibilidade à modificação oxidativa, facilitando a penetração endotelial e a formação de células espumosas.[32-34]

Investigações populacionais demonstraram que o estado menopausal está associado a mudanças nas subfrações de LDL que ocorrem independentemente do envelhecimento cronológico. Dados do SWAN Heart Study revelaram uma redução nas partículas grandes de LDL e uma transição para um perfil de LDL mais aterogênico durante a transição menopausal, especialmente no final da perimenopausa e no início da pós-menopausa.[35] De forma consistente, análises da coorte ELSA-Brasil identificaram aumentos nas lipoproteínas ricas em TG e padrões desfavoráveis de subfrações de LDL após a menopausa, embora essas associações tenham sido parcialmente atenuadas após o ajuste por idade e variáveis relacionadas ao estilo de vida.[34]

No presente estudo, as alterações nas subfrações de LDL após a menopausa foram modestas e amplamente dependentes do ajuste por idade e fatores de estilo de vida. Embora as análises não ajustadas sugerissem concentrações mais elevadas de partículas grandes e pequenas de LDL entre mulheres pós-menopáusicas, essas associações foram substancialmente atenuadas no modelo totalmente ajustado. Notavelmente, o estado menopausal foi inversamente associado às partículas pequenas de LDL e positivamente associado à razão LDL grande/LDL pequena, enquanto nenhuma associação independente foi observada para as concentrações de LDL grande. Esses achados sugerem que os aumentos previamente relatados no risco cardiovascular relacionado ao LDL entre mulheres pós-menopáusicas podem estar mais relacionados ao envelhecimento e ao contexto cardiometabólico mais amplo do que à menopausa em si.

A disponibilidade limitada de estudos nacionais que integrem estado menopausal, subfrações de LDL e determinantes sociais e de estilo de vida – particularmente no Sul do Brasil – evidencia uma lacuna importante na literatura atual. De fato, a relevância clínica da análise de subfrações de LDL, além do perfil lipídico tradicional, amplia a compreensão atual do risco de DCV durante o período menopausal. Segundo Qi et al., a menopausa modifica a relação entre medidas de saúde vascular e subfrações de lipoproteínas, como observado pela associação positiva entre LDL pequeno-médio e a espessura

íntima-média carotídea (cIMT).[35] Por outro lado, um grande estudo populacional brasileiro não identificou a subfração densa de LDL como um marcador importante de doença aterosclerótica subclínica, medida pelo escore de cálcio em mulheres menopáusicas.[36] Em conjunto, essas controvérsias destacam a necessidade de investigar fatores adicionais de risco cardiovascular durante a menopausa.

Em contraste, as subfrações de HDL apresentaram remodelação consistente e significativa em todos os modelos. Nas análises não ajustadas e ajustadas por estilo de vida, mulheres pós-menopáusicas exibiram concentrações menores de partículas grandes e intermediárias de HDL e uma razão HDL grande/HDL pequena reduzida, refletindo um perfil de HDL menos favorável. No entanto, após o ajuste por idade, o estado menopausal passou a estar associado a concentrações mais elevadas de partículas de HDL em todas as subfrações, acompanhadas por uma mudança em sua distribuição relativa. Esse padrão sugere uma remodelação qualitativa do HDL, em vez de uma simples redução das partículas cardioprotetoras. Considerando que partículas grandes e intermediárias de HDL estão intimamente ligadas à capacidade de efluxo de colesterol, atividade antioxidante e proteção endotelial, mudanças no equilíbrio entre as subfrações de HDL podem ter importantes implicações funcionais, mesmo quando as concentrações de partículas de HDL estão preservadas ou aumentadas.[9,32] Essas partículas são reconhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e promotoras do efluxo de colesterol, essenciais para a proteção endotelial. Portanto, a redução dessas subfrações implica uma perturbação da capacidade cardioprotetora funcional do HDL.[32]

O estudo SWAN relatou reduções nas partículas grandes e intermediárias de HDL, juntamente com aumentos nas partículas pequenas de HDL após a menopausa,[34] enquanto análises da coorte ELSA-Brasil não identificaram mudanças significativas após o ajuste por idade e fatores de estilo de vida.[34] Por outro lado, El Khoudary et al.[37,38] observaram aumentos nas partículas grandes de HDL entre mulheres pós-menopáusicas. Em conjunto, essas discrepâncias sugerem que os efeitos da menopausa sobre as subfrações de HDL são altamente dependentes do contexto e podem ser modulados pelo envelhecimento, adiposidade e saúde metabólica, em vez de refletirem um padrão uniforme de deterioração do HDL. Assim, as medidas de subfrações de HDL adicionam múltiplas dimensões relacionadas à funcionalidade do HDL que vão além do simples conteúdo de colesterol nas partículas de HDL. Em consonância com isso, um estudo recente identificou o papel preditivo das subfrações de HDL como marcadores de indicadores não tradicionais relacionados ao conteúdo lipídico da dieta e ao tecido adiposo visceral.[39]

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela. Primeiro, trata-se de um estudo transversal, o que não permite estabelecer relações de causalidade. Além disso, o tamanho da amostra foi reduzido devido à indisponibilidade de todas as informações necessárias para classificar o estado menopausal das mulheres. Para reduzir o potencial viés de seleção decorrente de perdas de participantes e da disponibilidade de dados biológicos, todas as análises incorporaram pesos amostrais derivados de um procedimento de ponderação por probabilidade inversa em duas etapas. Adicionalmente, as informações sobre terapia de reposição hormonal foram obtidas por autorrelato e não incluíram detalhes sobre o tipo, duração, dose ou formulação do tratamento (por exemplo, tibolona), o que limitou análises mais detalhadas sobre seus possíveis efeitos nos parâmetros lipídicos.

Apesar dessas limitações, este estudo oferece uma contribuição importante para a literatura atual sobre risco cardiovascular em mulheres menopáusicas. Ele fornece informações robustas sobre parâmetros bioquímicos envolvidos na saúde cardiovascular e amplia a análise para aspectos qualitativos relacionados às lipoproteínas, ao avaliar subfrações de LDL e HDL por meio de um método validado.

Conclusão

O estado menopausal associou-se independentemente a escores mais elevados de risco cardiovascular, CT, LDL-c e alterações qualitativas nas subfrações de lipoproteínas após o ajuste por fatores de estilo de vida e idade. Embora associações positivas com IMC, CC e pressão arterial tenham sido observadas em modelos não ajustados, essas associações foram revertidas após o ajuste por idade, indicando que o perfil antropométrico e hemodinâmico desfavorável observado em mulheres pós-menopáusicas é amplamente atribuível ao envelhecimento cronológico, e não ao estado menopausal em si.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Casarotto LRP, Elias MEG, Alvarenga L, Helena ETS, Valente C; Obtenção de dados: Alvarenga L, Helena ETS; Análise e interpretação dos dados: Casarotto LRP, Elias MEG, Alvarenga L,; Análise estatística: Alvarenga L; Obtenção de financiamento: Damasceno NRT, Helena ETS; Redação do manuscrito: Casarotto LRP, Elias MEG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Casarotto LRP, Elias MEG, Alvarenga L, Markus MRP, Völzke H, Damasceno NRT, Helena ETS, Valente C.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (nº 2023/10413-2), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 303771/2023-2 e 309480/2021-3, respectivamente) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Proc. 88887.937017/2024-00). O SHIP-Brazil contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC-TO-20130578).

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Regional de Blumenau (FURB) sob o número de protocolo 884946624.6.0000.5370. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Durante a preparação deste trabalho, o(s) autor(es) usaram ChatGPT para melhorar a legibilidade e a clareza do manuscrito, de maneira supervisionada pelos autores. Após o uso desta ferramenta/serviço, o(s) autor(es) revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo do artigo publicado.

Disponibilidade de Dados

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo está disponível mediante solicitação ao autor correspondente.

Referências

1. Maciel ELSR, Mota ACA, Borges AD, Costa GE, Alencar JKT, Evangelista JM, et al. Estrogen's Effect on Cardiovascular Risk: A Integrative Review. REAMed. 2021;1(1):1-10. doi: 10.25248/REAMed.e8527.2021.
2. Carbonel AAF, Simões RS, Girão MJBC, Soares JM Jr, Baracat EC. Cardiovascular System and Estrogen in Menopause. Rev Assoc Med Bras. 2020;66(2):97-8. doi: 10.1590/1806-9282.66.2.97.
3. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-Associated Risk of Cardiovascular Disease. Endocr Connect. 2022;11(4):e210537. doi: 10.1530/EC-21-0537.
4. Nascimento GB, Marques AS, Vaz MTB Filho, Viana LRP, Augusto YS, Silveira OAG, et al. Hormonal Replacement and Cardiovascular Risk in Menopause: A Literature Review. Braz J Health Rev. 2024;7(1):4692-706. doi: 10.34119/bjhrv7n1-379.
5. Lui JF Filho, Baccaro LF, Fernandes T, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto AM Neto. Factors Associated with Menopausal Symptoms in Women from a Metropolitan Region in Southeastern Brazil: A Population-Based Household Survey. Rev Bras Ginecol Obstet. 2015;37(4):152-8. doi: 10.1590/SO100-720320150005282.
6. van Oortmerssen JAE, Mulder JWCM, Kavousi M, van Lennep JER. Lipid Metabolism in Women: A Review. Atherosclerosis. 2025;405:119213. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119213.
7. Oliveira GMM, Almeida MCC, Valério CM, Giuffrida F, Espíndola L Neto, Izar MCO, et al. Position Statement on Cardiometabolic Health Across the Woman's Life Course - 2025. Arq Bras Cardiol. 2025;122(9):e20250615. doi: 10.36660/abc.20250615.
8. Mackey RH, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Holubkov R, Matthews KA. Lipoprotein Subclasses and Coronary Artery Calcium in Postmenopausal Women from the Healthy Women Study. Am J Cardiol. 2002;90(8A):71i-76i. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02636-x.
9. El Khoudary SR, Chen X, Nasr AN, Billheimer J, Brooks MM, McConnell D, et al. HDL (High-Density Lipoprotein) Subclasses, Lipid Content, and Function Trajectories Across the Menopause Transition: SWAN-HDL Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(2):951-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315355.
10. El Khoudary SR, Chen X, Wang Z, Brooks MM, Orchard T, Crawford S, et al. Low-Density Lipoprotein Subclasses Over the Menopausal Transition and Risk of Coronary Calcification and Carotid Atherosclerosis: The SWAN Heart and HDL Ancillary Studies. Menopause. 2023;30(10):1006-13. doi: 10.1097/GME.0000000000002245.
11. Zimmermann FB, Zimmermann SL, Zimmermann MB, Beraldi EK, Rocha MCFD, Zabot BPO, et al. Association between Cardiovascular Risk Factors and Carotid Plaques in a Population-Based Study - The SHIP-Brazil Study. Arq Bras Cardiol. 2025;122(3):e20240546. doi: 10.36660/abc.20240546.
12. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. Am J Epidemiol. 2012;175(4):315-24. doi: 10.1093/aje/kwr294.
13. Boese AC, Kim SC, Yin KJ, Lee JP, Hamblin MH. Sex Differences in Vascular Physiology and Pathophysiology: Estrogen and Androgen Signaling in Health and Disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;313(3):H524-45. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2016.
14. Helena ETS, Sousa CA, Silveira JLGC, Nunes CRO, Azevedo LC, Nilson LG, et al. Study of Health in Pomerode (SHIP-Brazil): Aims, Methodological Issues and Descriptive Results. SciELO Preprints. 2023. doi: 10.1590/SciELOPreprints.7276.
15. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1995 [cited 2026 Sep 8]. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/37003.
16. Pan American Health Organization. Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin America and the Caribbean (SABE): preliminary report [Internet]. Washington: Pan American Health Organization; 2001 [cited 2026 Sep 8]. Available from: http://www.paho.org/English/HDP/HDR/ACHR-01-05.PDF.
17. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2026 Sep 8]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, without Use of the Preparative Ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499-502.
19. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, et al. British Hypertension Society Guidelines for Hypertension Management 1999: Summary. BMJ. 1999;319(7210):630-5. doi: 10.1136/bmj.319.7210.630.
20. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. Circulation. 2024;149(6):430-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626.
21. Koch VHK, Furusawa EA. Pediatric Hypertension as an Early Manifestation of Cardiovascular Disease in Children. J Bras Nefrol. 2024;46(4):e20230159. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-0159en.
22. Pardini D. Hormone Replacement Therapy in Menopause. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(2):172-81. doi: 10.1590/0004-2730000003044.
23. Poehlman ET, Tchernof A. Traversing the Menopause: Changes in Energy Expenditure and Body Composition. Coron Artery Dis. 1998;9(12):799-803.

24. Mao L, Wang L, Bennett S, Xu J, Zou J. Effects of Follicle-Stimulating Hormone on Fat Metabolism and Cognitive Impairment in Women During Menopause. Front Physiol. 2022;13:1043237. doi: 10.3389/fphys.2022.1043237.

25. Alhawari H, Alzoubi O, Alshelleh S, Alfaris L, Abdulelah M, AlRyalat SA, et al. Blood Pressure Difference between Pre and Post-Menopausal Women and Age-Matched Men: A Cross-Sectional Study at a Tertiary Center. J Clin Hypertens. 2024;26(12):1368-74. doi: 10.1111/jch.14801.

26. Darvish S, Murray KO, Ludwig KR, Avalani KH, Craighead DH, Freeberg KA, et al. Preservation of Vascular Endothelial Function in Late-Onset Postmenopausal Women. Circ Res. 2025;136(5):455-69. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325639.

27. Somani YB, Moore DJ, Kim DJ, Gonzales JU, Barlow MA, Elavsky S, et al. Retrograde and Oscillatory Shear Increase Across the Menopause Transition. Physiol Rep. 2019;7(1):e13965. doi: 10.14814/phy2.13965.

28. Visniauskas B, Kilanowski-Doroh I, Ogola BO, Mcnally AB, Horton AC, Sugi AI, et al. Estrogen-Mediated Mechanisms in Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. J Hum Hypertens. 2023;37(8):609-18. doi: 10.1038/s41371-022-00771-0.

29. Dugani SB, Moorthy MV, Li C, Demler OV, Alsheikh-Ali AA, Ridker PM, et al. Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers with Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. JAMA Cardiol. 2021;6(4):437-47. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7073.

30. Bittner V, Johnson BD, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, et al. The Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predicts All-Cause Mortality in Women with Suspected Myocardial Ischemia: A Report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Am Heart J. 2009;157(3):548-55. doi: 10.1016/j.ahj.2008.11.014.

31. Vargas BR, Burg MR, Santos AMPV, Morgan-Martins MI. Association between Cardiovascular Diseases and Signs/Symptoms of Climacteric in Women Treated at a Basic Health Unit. Rev Kairós. 2022;24(1):651-67. doi: 10.23925/2176-901X.2021v24i1p651-667.

32. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142(25):e506-32. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.

33. El Khoudary SR, Nasr A, Billheimer J, Brooks MM, McConnell D, Crawford S, et al. Associations of Endogenous Hormones with HDL Novel Metrics Across the Menopause Transition: The SWAN HDL Study. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(1):e303-14. doi: 10.1210/clinem/dgab595.

34. Fonseca MIH, Almeida-Pititto B, Bensenor IM, Toth PP, Jones SR, Blaha MJ, et al. Changes in Lipoprotein Subfractions Following Menopause in the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Maturitas. 2019;130:32-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.09.005.

35. Qi M, Chen X, Krauss RM, Matthews K, Janssen I, Brooks MM, et al. Lipoprotein Subfractions and Subclinical Vascular Health in Middle Aged Women: Does Menopause Status Matter? Menopause. 2022;29(8):911-9. doi: 10.1097/GME.0000000000001998.

36. Fonseca MIH, Almeida-Pititto B, Bittencourt MS, Bensenor IM, Lotufo PA, Ferreira SRG. Menopause Per se is Associated with Coronary Artery Calcium Score: Results from the ELSA-Brasil. J Womens Health. 2022;31(1):23-30. doi: 10.1089/jwh.2021.0182.

37. El Khoudary SR, Hutchins PM, Matthews KA, Brooks MM, Orchard TJ, Ronsein GE, et al. Cholesterol Efflux Capacity and Subclasses of HDL Particles in Healthy Women Transitioning Through Menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(9):3419-28. doi: 10.1210/jc.2016-2144.

38. El Khoudary SR, Wang L, Brooks MM, Thurston RC, Derby CA, Matthews KA. Increase HDL-C Level Over the Menopausal Transition is Associated with Greater Atherosclerotic Progression. J Clin Lipidol. 2016;10(4):962-9. doi: 10.1016/j.jacl.2016.04.008.

39. Sergi D, Sanz JM, Trentini A, Bonaccorsi G, Angelini S, Castaldo F, et al. HDL-Cholesterol Subfraction Dimensional Distribution is Associated with Cardiovascular Disease Risk and is Predicted by Visceral Adiposity and Dietary Lipid Intake in Women. Nutrients. 2024;16(10):1525. doi: 10.3390/nu16101525.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons