

---

# TERAPIA HORMONAL E DOENÇA CARDIOVASCULAR

SÔNIA MARIA ROLIM ROSA LIMA<sup>1</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):474-83  
RSCESP (72594)-1812

Existem ainda muitas controvérsias envolvendo os benefícios cardiovasculares e a terapia hormonal de estrogênios isolados ou associados a progestógenos em mulheres após a menopausa. Por outro lado, evidências biológicas demonstram que os estrogênios apresentam efeitos benéficos no sistema cardiovascular. Estudos observacionais demonstram redução dos eventos coronários nas usuárias de terapia hormonal, não evidenciada em dados preliminares de estudos randomizados. Porém, recentes publicações de releitura dos achados têm demonstrado não haver aumento de eventos cardiovasculares e sim tendência a diminuição naquelas que iniciaram o uso da terapia hormonal antes dos 60 anos de idade. Assim, a idade, o tempo transcorrido após a menopausa e a presença de fatores de risco e de doença cardiovascular poderiam diminuir a eficácia da terapia hormonal ou mesmo aumentar o risco de eventos cardiovasculares. É provável que os efeitos desfavoráveis do uso de estrogênios associados aos progestógenos utilizados nos estudos randomizados não se relacionem com os hormônios *per se*, mas sim a seu emprego em mulheres mais idosas e com presença de fatores de risco. O julgamento clínico criterioso, o momento do início da terapia hormonal, a dose e o tipo de hormônios utilizados são de capital importância, visando aos efeitos benéficos comprovados que a terapia hormonal exerce na melhora significativa dos sintomas climatéricos. Neste trabalho é feita análise desses estudos, com o objetivo de demonstrar que a terapia hormonal ainda tem seu papel preventivo na doença cardiovascular.

**Descritores:** Terapia de reposição hormonal pós-menopausa. Menopausa. Climatério. Doenças cardiovasculares.

## HORMONE THERAPY AND CARDIOVASCULAR DISEASE

There are still many controversies over the cardiovascular benefits and the use of estrogen hormone therapy alone or in combination with progestogen in postmenopausal women. On the other hand, biological evidences indicate that estrogens have beneficial effects on the cardiovascular system. Observational studies show a reduction of coronary events in users of hormone therapy, which was not observed in preliminary randomized studies data. However, recent publications reinterpreting these findings have shown there is not an increase of cardiovascular events, but rather, a trend to decrease them in women starting hormone therapy before 60 years of age. Thus, age, time after menopause and the presence of risk factors and of cardiovascular disease could decrease the efficacy of hormone therapy or even increase the risk of cardiovascular events. The unfavorable results of the use of estrogens combined to progestogens in randomized studies are probably not related to the hormones, but to their use in older women and in women with risk factors. Careful clinical judgment, the time to start hormone therapy, the dose and type of hormones used are extremely important, aiming at the proven beneficial effects of hormone therapy on the significant improvement of climacteric symptoms. This paper analyses these studies to demonstrate that hormone therapy still plays a preventive role in cardiovascular disease.

**Key words:** Hormone replacement therapy, post-menopausal. Menopause. Climacteric. Cardiovascular diseases.

---

<sup>1</sup> Departamento de Obstetrícia e Ginecologia – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Sônia Maria Rolim Rosa Lima – Rua Alceu de Campos Rodrigues, 247 – cj. 81-82 – Itaim Bibi – São Paulo, SP – CEP 04544-000

---

## INTRODUÇÃO

Climatério é o período de transição da fase reprodutiva para a não-reprodutiva, ocorrendo, nessa fase, deficiência de hormônios esteroides sexuais, resultante da insuficiência ovariana secundária ao consumo de folículos primordiais que constituem o patrimônio genético de cada mulher. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também define esse período como uma fase biológica da vida e não como processo patológico, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não-reprodutivo. Menopausa é um ponto no tempo, isto é, a data da última menstruação na vida de uma mulher. É definida pela Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) como a ocorrência de doze meses de amenorreia, afastadas outras causas patológicas que poderão levar a esse quadro<sup>1</sup>.

Os hormônios produzidos pelos ovários são de capital importância para o organismo feminino. O estado de deficiência ovariana é vivenciado por todas as mulheres com maior ou menor gravidade e é no período de transição menopausal que têm início as alterações endocrinológicas, biológicas e clínicas. Assim, quando tem início o declínio hormonal, algumas manifestações podem ocorrer mesmo antes da última menstruação. Dentre essas manifestações destacam-se os distúrbios do padrão menstrual, incluindo anovulação, redução da fertilidade, diminuição ou aumento do fluxo menstrual, e instabilidade vasomotora, representada pela onda de calor ou fogacho, também conhecida como “selo do climatério”. Essa instabilidade é específica de deficiência estrogênica, que pode ou não ser acompanhada de sudorese intensa. Também são destacadas as manifestações psicológicas, que incluem ansiedade, humor depressivo, irritabilidade, insônia e diminuição da libido<sup>2</sup>.

Havendo persistência do quadro de insuficiência hormonal, podem também ocorrer atrofia do epitélio vulvovaginal, levando à formação das carúnculas uretrais, dispareunia, prurido e dificuldades urinárias, tais como incontinência, urgência, uretrites e cistites irritativas.

Com o passar do tempo, mantendo-se o estado de carência hormonal, alterações do metabolismo lipoproteico poderão se manifestar, levando a repercussões cardiovasculares e alterações no metabolismo ósseo com perda de massa óssea. Pode, também, ocorrer a instalação de quadros de osteopenia ou osteoporose, aumentando o risco de fraturas, especialmente do quadril, com graves repercussões para a qualidade de vida<sup>3</sup>.

Em relação às alterações hormonais, o que se destaca é o decréscimo do estradiol sérico com concomitante aumento dos hormônios folículo estimulante e luteinizante. Ocorre também aumento significativo de triglicérides, colesterol total e

colesterol de lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein* – LDL-colesterol), que pode ser observado entre três e cinco anos da menopausa natural, enquanto naquelas submetidas a ooforectomia o aumento dos níveis de colesterol total, triglicérides e lipoproteína(a) ocorre nas primeiras seis semanas após o procedimento<sup>4</sup>.

A menopausa também se associa a mudanças da forma corporal. Assim, pode ocorrer aumento do depósito de gordura abdominal, fato associado a aumento do risco de doença cardiovascular<sup>5</sup>. Observa-se também aumento da pressão arterial após a menopausa, discutindo-se se é pelo envelhecimento ou pela carência hormonal característica desse período<sup>6</sup>.

As mulheres normalmente apresentam a menopausa ao redor dos 51 anos de idade, e cerca de 95% referem ter seu último período menstrual entre 45 e 55 anos<sup>7</sup>. Assim, o período de carência hormonal tem particularidades individuais, que deverão ser levadas em consideração quando da indicação da terapia de reposição.

## EFEITOS DOS ESTEROIDES SEXUAIS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Receptores para estrogênios, progesterona e androgênios foram descritos no coração de roedores e humanos e seu potencial funcional já foi demonstrado. Os esteroides sexuais estão envolvidos na síntese da enzima óxido nítrico sintase endotelial e apresentam também papel nas vias de sinalização de receptores tanto de membrana quanto citoplasmáticos<sup>8</sup>. Estudos experimentais sugerem que o estradiol pode exercer efeitos diretos no endotélio, reduzindo a hipertrofia do miocárdio em ratas ooforectomizadas com estenose aórtica<sup>9</sup>. Os estrogênios induzem vasodilatação, melhoram a vasodilatação dependente de endotélio e modulam a proliferação ou a apoptose das células da musculatura lisa e endotélio vascular<sup>10</sup>. Os estrogênios endógenos também reduzem a expressão das moléculas de adesão e aumentam a síntese do fator de crescimento vascular, que, por sua vez, promove a angiogênese e estimula a reendotelização após a ocorrência de injúria<sup>11</sup>. Além do mais, inibem a síntese do angiotensinogênio no fígado e a expressão do receptor de angiotensina no miocárdio, levando ao aumento da inibição do sistema renina-angiotensina, que pode contribuir para a proteção cardiovascular das mulheres observadas na pré-menopausa<sup>12</sup>. Na Figura 1 estão descritos, esquematicamente, os efeitos dos estrogênios na célula endotelial<sup>13</sup>.

## MENOPAUSA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalida-

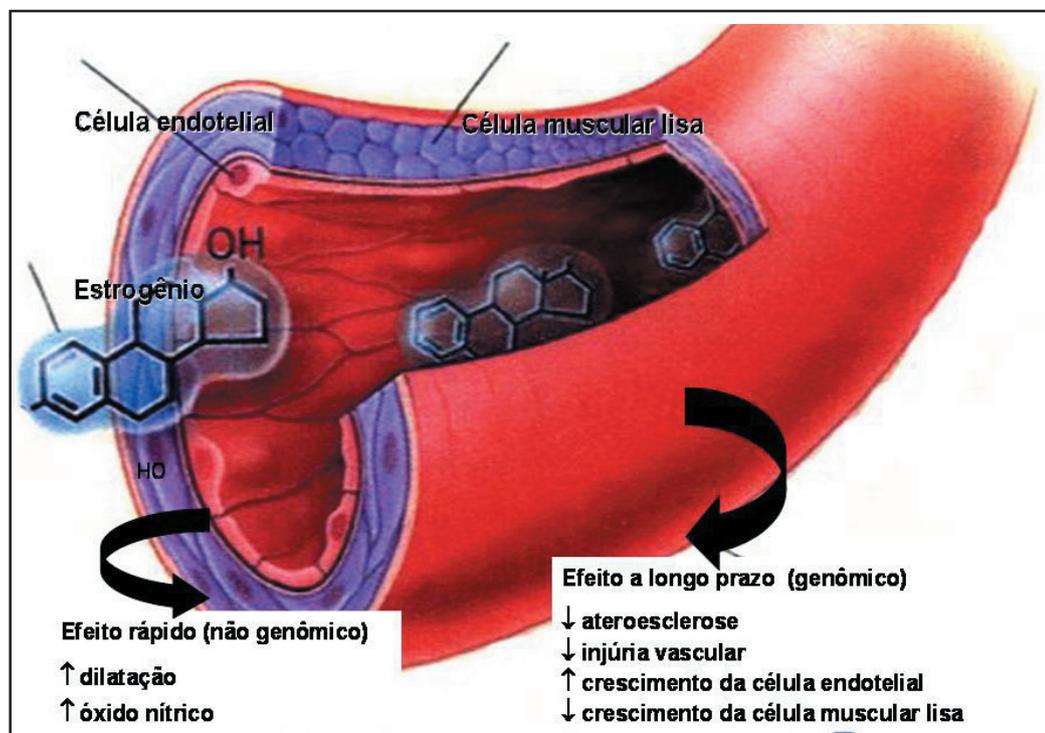


Figura 1. Efeitos dos estrogênios na célula endotelial<sup>13</sup>.

de nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, tanto para os homens quanto para as mulheres<sup>14</sup>. A doença cardíaca coronária representa a maior causa de morte em ambos os sexos, enquanto o acidente vascular cerebral é relativamente mais frequente em mulheres, comparativamente aos homens<sup>15</sup>. No Brasil, a mortalidade do sexo feminino por doença cardiovascular é de 36,7%, enquanto para todas as formas combinadas de câncer é de 17,6%. Nos Estados Unidos, essas cifras são de 38% e 22%, respectivamente<sup>16</sup>.

A partir dos anos 80 houve decréscimo da mortalidade cardiovascular graças ao desenvolvimento de ferramentas diagnósticas e terapêutica eficazes. No entanto, o decréscimo foi mais acentuado para o sexo masculino. A partir de 1984, nos Estados Unidos, o número absoluto de mortes anuais por doença cardiovascular do sexo feminino superou aquele verificado para o sexo masculino em cerca de 60 mil mulheres, correspondendo a 52,8% do total de óbitos. Depois de 2000, começou-se a observar declínio, que culminou com diferença negativa de 17 mil mortes entre 2003 e 2004. Esse fato foi atribuído mais à combinação de redução e controle dos fatores de risco e aplicação bem-sucedida de tratamentos baseados nas evidências científicas das terapias clínicas e cirúrgicas que propriamente à redução da incidência da doença, segundo relatório do National Heart, Lung and Blood Institute

(NHBLI)<sup>17</sup>.

As mulheres desenvolvem a doença em geral dez anos mais tarde que os homens, com acentuado aumento após a menopausa, o que induz à hipótese de que mudanças hormonais nesse período favoreçam o aumento do risco cardiovascular<sup>15</sup>. Essa hipótese se apoia no fato de que mulheres com menopausa cirúrgica têm maior risco cardiovascular e por estudos com autópsia, que mostram doença aterosclerótica mínima antes da menopausa<sup>18</sup>.

Além da menopausa, outros fatores de risco para doença cardiovascular são listados,

tais como hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes melito, obesidade, sedentarismo, tabagismo e antecedentes familiares de infarto do miocárdio<sup>19,20</sup>. As concentrações séricas de triglicérides, colesterol total, LDL e lipoproteína(a) aumentam rapidamente após seis meses da parada da menstruação, enquanto as concentrações de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein* – HDL) diminuem gradualmente<sup>21</sup>.

Muitas mulheres aumentam de peso durante o primeiro ano após a menopausa e apresentam mudança em sua distribuição de gordura corporal, outrora ginecoide para androide. Essa relação causal entre ganho de peso e deprivação estrogênica é sugerida diante da evidência observada em mulheres que utilizam terapia hormonal, as quais apresentam controle de seu índice de massa corpórea (IMC) de seu padrão ginecoide de distribuição de gordura<sup>5,22</sup>. O risco de eventos cardiovasculares aumenta especialmente em mulheres com obesidade central, em decorrência da concomitância com outros fatores de risco presentes com frequência em mulheres obesas, destacando-se aumento da pressão arterial, resistência à insulina e dislipidemias, componentes da síndrome metabólica. Além dos efeitos metabólicos, a menopausa pode também contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose, que favorece ainda mais a disfunção endotelial<sup>23</sup>.

## TERAPIA HORMONAL E MENOPAUSA

O tratamento hormonal das queixas do climatério é tão antigo quanto o início das primeiras preparações hormonais. Relatos datados de 1896 já descrevem serem utilizados na Clínica Landau, em Berlim (Alemanha), preparados a partir de extratos ovarianos crus e fontes urinárias animais para o tratamento das queixas de pacientes climatéricas<sup>24</sup>. Caracterizou-se em 1923, pela primeira vez, o estrogênio como o principal hormônio sexual ovariano, dando importante passo no desenvolvimento dos primeiros preparados comerciais<sup>25</sup>. Com a síntese do dietilestilbestrol, em 1938, e a introdução dos estrogênios conjugados equinos naturais, em 1942, houve a disponibilidade de prescrição de uma terapia hormonal efetiva para os sintomas decorrentes da carência estrogênica, mas a ideia da prevenção dos sintomas do climatério por meio da administração de estrogênios já havia sido mencionada pela primeira vez em 1932, por Geist e Spielman<sup>26</sup>.

Em 1963, Wilson et al.<sup>27</sup> reconheceram que o decréscimo da função ovariana levava não somente às queixas climatéricas clássicas, mas também à série de processos degenerativos, os quais poderiam ser evitados pela administração preventiva de estrogênios. Esse mesmo autor, em 1966, causou grande impacto com a publicação de um livro destinado ao público leigo (*Feminine forever*), em que relatava que todos os aspectos do envelhecimento decorriam do decréscimo da produção dos estrogênios pelos ovários, o que poderia ser evitado ou retardado com a administração desse hormônio. Esse livro foi muito bem recebido pelas publicações leigas, a princípio nos Estados Unidos e posteriormente na Europa, em particular na Alemanha. A publicação teve impacto positivo entre as mulheres, resultando em grande adesão à terapia de suplementação com estrogênios<sup>28</sup>.

O primeiro encontro de especialistas em terapia hormonal ocorreu em Genebra (Suíça), em 1971, realizado pela International Health Foundation. Esse encontro reuniu clínicos e cientistas, resultando em publicação que visava à orientação e ao esclarecimento dos médicos do Velho Continente.

Nos Estados Unidos, no início da década de 1970, calculou-se que um terço das mulheres com mais de 50 anos de idade utilizava estrogênios. A partir do final da década de 1970 e durante a década de 1980, houve crescimento contínuo do número de prescrições de terapia hormonal após a menopausa e em 1990 seu uso foi estendido, particularmente nos Estados Unidos, para vários anos após a menopausa<sup>29</sup>. Nessa ocasião, havia a crença de que, sendo a deficiência hormonal associada a mudanças desfavoráveis nos fatores de risco para doença cardiovascular, a terapia hormonal levaria à melhora desses fatores, promovendo, assim, a cardi-

oproteção<sup>30</sup>.

De fato, nas três últimas décadas, dezenas de estudos de observação sugeriram que as mulheres que receberam estrogênios apresentavam probabilidade de desenvolver cardiopatia coronária 35% a 50% menor, comparativamente a mulheres que não haviam recebido esse hormônio<sup>31</sup>. Essa crença foi embasada em estudos randomizados e dados observacionais, que descreviam que a terapia hormonal seria indicada para prevenção de muitos problemas de saúde associados ao envelhecimento, destacando-se, entre eles, a doença cardiovascular<sup>32</sup>. Assim, durante muitos anos, a terapia hormonal foi prescrita para a prevenção de doença cardiovascular. Essa recomendação tinha como fundamento a demonstração dos efeitos benéficos biológicos dos estrogênios nos fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular e na função vascular, com suporte nos resultados de muitos estudos clínicos epidemiológicos de grande representatividade<sup>33</sup>. Vale lembrar que a terapia hormonal não tinha indicação específica de seu uso para a prevenção de doença cardiovascular, porém era considerada benefício adicional quando prescrita para melhora dos sintomas vasomotores ou para prevenção da osteoporose após a menopausa.

A diferença entre os estudos observacionais e os estudos randomizados é definida pelas características da população recrutada. Para mulheres incluídas nos estudos observacionais, eram prescritos hormônios em decorrência de suas queixas, principalmente vasomotoras, ao contrário daquelas incluídas nos estudos randomizados, em que a maioria não apresentava tais queixas.

Um dos estudos mais citados na literatura é o *Nurses Health Study* (NHS), por ser o maior e mais importante estudo observacional prospectivo. Esse estudo incluiu 70.533 participantes, observadas durante vinte anos, em período após a menopausa, sem história de doença cardiovascular. O uso corrente de terapia hormonal, comparativamente às mulheres sem uso dessa terapia, associou-se a risco relativo de eventos coronários de 0,61 (intervalo de confiança de 95%: 0,52-0,71) após ajuste para idade, índice de massa corpórea, diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, idade da menopausa, tabagismo e história de cardiopatia prematura nos pais. Efeito protetor semelhante também foi encontrado em mulheres com coronariopatia estabelecida. Observou-se, porém, aumento do risco de acidente vascular cerebral naquelas que utilizavam esquema hormonal contínuo combinado em altas doses<sup>34</sup>.

Um estudo de meta-análise que incluiu os estudos observacionais conduzidos desde 2000 também demonstrou os benefícios do uso da terapia hormonal em termos de mortalidade por doença cardiovascular (RR = 0,75) e de sua incidência

(RR = 0,74). Entretanto, os benefícios não foram claros após ajuste para os fatores de risco socioeconômicos e outros fatores de risco (RR = 1,07)<sup>35</sup>.

Para tentar definir os riscos e os benefícios das estratégias que poderiam potencialmente prevenir a doença cardiovascular nas mulheres após a menopausa, o US National Institutes of Health iniciou série de estudos randomizados envolvendo 73.743 mulheres após a menopausa com idade de 50 a 79 anos, conhecido como *The Women's Health Initiative* (WHI). Esse estudo incluiu grupos de mulheres utilizando estrogênio e progestógenos naquelas com útero intacto e estrogênios isolados nas histerectomizadas<sup>36</sup>. O objetivo principal do estudo era determinar se a terapia hormonal teria de fato efeito na diminuição do risco de eventos cardiovasculares. Vale lembrar que o WHI não foi desenhado para estudar os efeitos da terapia hormonal nos sintomas vasomotores, haja vista a idade da população estudada.

Os dados preliminares do WHI foram publicados em 2002, após seguimento de 5,2 anos, e causaram grande impacto ao se constatar que o grupo de mulheres que utilizaram estrogênios conjugados equinos associados a acetato de medroxiprogesterona, em esquema combinado contínuo (cerca de 16 mil mulheres), apresentou aumento dos eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso, assim como do câncer de mama. Concluíram que esse esquema de terapia hormonal poderia ser recomendado somente para uso a curto prazo em mulheres com sintomas vasomotores significativos<sup>36</sup>.

Nessa ocasião, houve importante mudança no comportamento das mulheres e dos médicos. De fato, a prescrição anual da terapia hormonal sofreu decréscimo de 38% após a primeira publicação do WHI, e a prescrição do regime de estrogênios conjugados equinos associados a acetato de medroxiprogesterona utilizado no estudo sofreu decréscimo de 74%<sup>37</sup>.

Posteriormente, porém, quando os resultados finais do WHI foram publicados, observou-se que não houve, na realidade, diferença significativa entre as mulheres que utilizaram terapia hormonal combinada contínua (estrogênio + progestógeno) e aquelas que utilizaram placebo no que se refere a eventos cardiovasculares<sup>38</sup>. O outro grupo de mulheres histerectomizadas, que utilizaram estrogênios conjugados equinos isolados, isto é, sem a associação com o progestógeno, apresentou resultados sugestivos de redução dos eventos cardiovasculares quando comparado ao grupo placebo, sendo as incidências de infarto do miocárdio e intervenções coronárias significativamente menores em mulheres que iniciaram a terapia hormonal com menos de 60 anos de idade<sup>39</sup>. Além do mais, as mulheres que utilizaram terapia com estrogênios isolados apresentaram diminuição significativa do escore de cal-

cificação coronária quando comparadas às do grupo controle<sup>40</sup>.

Publicação recente trouxe dados importantes relacionados à terapia hormonal, em análise agora dos dois grupos de mulheres [terapia hormonal (TH) combinada contínua com estrogênio (E) + progestógeno (P) e TH-E]. Nesse estudo, em que foi considerado o tempo transcorrido após a menopausa, assim como a idade das mulheres, constatou-se que o início da terapia hormonal é de capital importância, pois mulheres jovens que iniciaram a terapia hormonal por ocasião da menopausa apresentaram taxas menores de eventos cardiovasculares<sup>41</sup>, demonstrando os efeitos benéficos da terapia hormonal quando prescrita antes dos 60 anos ou com intervalo menor que dez anos da data da última menstruação. Assim, a terapia hormonal iniciada antes da idade de 60 anos não leva ao aumento do risco da doença cardiovascular; pelo contrário, diminui. Essa é a recomendação que está sendo atualmente apregoada pelas diferentes sociedades médicas internacionais.

Assim, vale salientar que o tempo de início da terapia hormonal é muito importante para a explicação da diferença de resultados obtidos pelos estudos observacionais e randomizados. Esse tempo de início da terapia hormonal é conhecido como janela de oportunidade e é justamente nesse período que ocorre efeito máximo protetor cardiovascular<sup>42</sup>.

As evidências clínicas e experimentais sugerem que a proteção cardiovascular e os efeitos antiaterogênicos dos hormônios ovarianos são mediados por receptores e endotélio dependentes; de fato, estudos em animais demonstraram que os estrogênios diminuem a progressão da placa aterosclerótica quando administrados logo após a menopausa. Uma das possíveis explicações para esse fato é que a diminuição dos estrogênios leva ao aumento da metilação da região promotora do receptor de estrogênio no endotélio, diminuindo ou abolindo o efeito protetor dos estrogênios na parede vascular<sup>43</sup>.

A expressão dos receptores em artérias coronárias com aterosclerose apresenta grande redução dependente do tempo transcorrido após a menopausa. Assim, mulheres que tiveram sua menopausa há vários anos já estiveram expostas a longo período de privação hormonal e apresentam redução do número e da atividade dos receptores vasculares de estrogênios. Além disso, apresentam placas ateroscleróticas extensas, com desenvolvimento de disfunção endotelial resultando em diminuição da resposta vascular aos estrogênios<sup>44</sup>. Foi demonstrado que o tempo de início da terapia hormonal (> 5 anos) tem influência direta na resposta vascular ao estrogênio e em mulheres com mais de 60 anos a terapia hormonal (TH-E/TH E + P) poderia aumentar a resposta vascular inflamatória<sup>45</sup>.

Na Figura 2 está esquematizada a hipótese do tempo para início da terapia hormonal nos estádios iniciais e tardios da doença aterosclerótica: a aterosclerose é caracterizada pela perda gradual dos mecanismos protetores vasculares e pela emergência de lesões instáveis. Os efeitos benéficos dos estrogênios no endotélio e suas funções protetoras nas células musculares lisas e células inflamatórias dependem do estágio da aterosclerose já existente nos vasos, do LDL-colesterol, das moléculas de adesão, da proteína derivada dos monócitos, do fator de necrose tumoral alfa, da célula do músculo liso vascular, da metaloproteinase da matriz, e da ciclo-oxigenase 2.

### TERAPIA HORMONAL E REGIMES UTILIZADOS

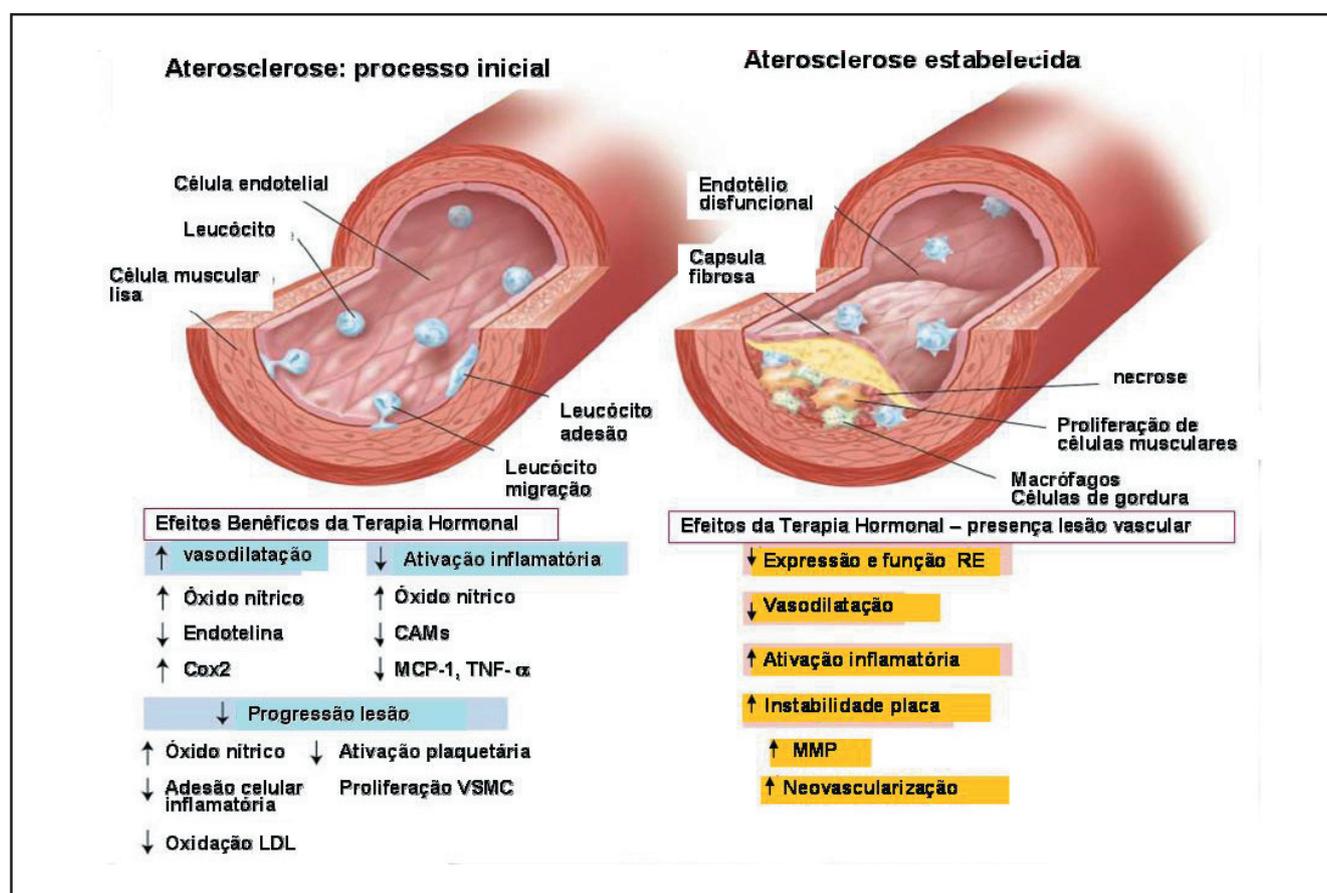
A adição dos progestógenos reduz o risco de hiperplasia endometrial que ocorre quando os estrogênios isolados são administrados a mulheres com útero<sup>46</sup>, mas tal fato leva a im-

portante implicação, pois os progestógenos podem causar efeitos adversos nas concentrações lipoproteicas, cefaleia, inchaço e aumento da densidade mamária<sup>47</sup>.

Os progestógenos utilizados em terapia hormonal incluem derivados sintéticos da progesterona, da testosterona e da progesterona natural derivada de plantas. Apresentam diferentes propriedades metabólicas e ações, dependendo da molécula da qual são derivados. Assim, os efeitos adversos potenciais devem ser analisados em termos de risco/benefício.

Na terapia hormonal combinada, os progestógenos podem ser utilizados de modo contínuo (todos os dias), sequencial (parte do mês) ou em intervalos mais prolongados. A terapia hormonal contínua parece ser a mais protetora, no que se refere à prevenção da hiperplasia endometrial, que o esquema sequencial a longo prazo.

Muitos resultados divergentes observados nos dois grupos do estudo WHI (terapia com estrogênios isolados e tera-



**Figura 2.** Hipótese da janela do tempo para início da terapia hormonal no climatério<sup>8</sup>.

CAMs = moléculas de adesão; COX2 = ciclo-oxigenase 2; LDL = lipoproteína de baixa densidade; MCP-1 = proteína derivada dos monócitos; MMP = metaloproteinase da matriz; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa; VSMC = célula do músculo liso vascular (*vascular smooth muscle cell*).

pia com estrogênios associados ao progestógeno, em esquema combinado contínuo) levantaram a hipótese da importância do regime utilizado, do tipo do progestógeno e da dose utilizada. Os efeitos desfavoráveis observados no esquema estrogênio/progestógeno combinado contínuo utilizado nos estudos randomizados parecem estar relacionados não aos hormônios propriamente, mas ao uso de regimes terapêuticos em mulheres assintomáticas e com tempo transcorrido após a menopausa superior a dez anos.

Já está bem estabelecido que os efeitos vasculares dos esteroides sexuais podem diferir na dependência das características clínicas individuais. Em mulheres portadoras de hipertensão arterial inadequadamente tratada, o uso dos progestógenos com atividade mineralocorticoide pode levar ao aumento dos níveis pressóricos e esse fato ser responsabilizado pelos efeitos negativos observados, tais como aumento dos quadros de acidente vascular cerebral relatado nas mulheres com idade superior a 60 anos.

Na Europa, novas formulações com estrogênios associados aos novos progestógenos, com destaque para a drospirenona, têm demonstrado efeitos favoráveis, com redução da pressão arterial em mulheres após a menopausa com hipertensão arterial sob controle<sup>48</sup>.

## NOVAS PERSPECTIVAS

Dois novos estudos estão em andamento e trarão novos esclarecimentos sobre o papel da terapia hormonal e a proteção de eventos cardiovasculares: o *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS)<sup>49</sup> e o *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE)<sup>50</sup>.

O estudo ELITE, com patrocínio do National Institute on Aging (NIA), tem como objetivo primário verificar se o 17 beta-estradiol (1 mg/dia vs. placebo) administrado a mulheres logo após a menopausa reduziria a progressão da aterosclerose, visto que nessa ocasião o endotélio está relativamente saudável, diferentemente daquele que já perdeu sua capacidade de responder aos estrogênios. No total, 504 mulheres após a menopausa foram randomizadas de acordo com o tempo transcorrido após o episódio de sua última menstruação (menos de seis anos e dez anos ou mais). Naquelas com útero intacto foi utilizado gel vaginal de progesterona a 4% (ou placebo) nos últimos dez dias de cada mês. A medida da espessura da carótida foi avaliada por meio do exame ultrassonográfico no início do tratamento e a cada seis meses por dois a cinco anos (média de três anos). Como critérios de inclusão, foram observadas mulheres com concentrações séricas de estradiol de 25 pg/ml ou menos, com menopausa há seis meses ou mais e período transcorrido após a menopausa

inferior a seis anos ou superior a dez anos. Constituíram critérios de exclusão: sinais clínicos, sintomas ou história pessoal de doença cardiovascular; mulheres histerectomizadas sem ooforectomia; diabetes melito ou glicemia de jejum  $\geq 140$  mg/dl; hipertensão arterial, com diastólica  $\geq 110$  mmHg; tireoidopatia não-tratada; creatinina  $> 2$  mg/dl; triglicérides plasmáticos  $> 500$  mg/dl; cirrose ou doença hepática; expectativa de vida inferior a cinco anos; história de tromboembolismo venoso ou pulmonar; câncer de mama ou uso atual de terapia hormonal.

O KEEPS é um estudo multicêntrico, com duração de cinco anos, cujo objetivo é avaliar a ação e a efetividade de 0,45 mg de estrogênios conjugados equinos ou de 50  $\mu$ g de estradiol transdérmico (ambos combinados com a administração cíclica de progesterona micronizada durante 12 dias/mês) e placebo na prevenção da progressão da espessura da camada íntima média da carótida e o *accrual* de cálcio coronário em mulheres com 42 anos a 58 anos de idade, com até 36 meses após sua última menstruação. Foram recrutadas 720 mulheres em 2005, que serão estudadas até o ano de 2010, quando então teremos os resultados finais do estudo.

## CONCLUSÕES

A menopausa associa-se a várias alterações hormonais, metabólicas e vasculares, que contribuem para aumentar o risco cardiovascular. A perda gradativa dos estrogênios endógenos contribui para o aparecimento de disfunção endotelial, aumentando ainda mais o risco. A terapia hormonal constitui tratamento efetivo, contribui para a melhora dos sintomas vasomotores e resulta em melhor qualidade de vida.

A despeito dos resultados dos estudos randomizados, o uso de terapia hormonal para a prevenção da doença cardiovascular permanece ainda sob investigação: quais seriam as mulheres que deveriam receber com segurança e quais aquelas que apresentam risco para a terapia hormonal? Atualmente sabe-se que o tempo do início da terapia hormonal assim como o estado da saúde vascular podem determinar os efeitos dos estrogênios no sistema cardiovascular.

O início da terapia hormonal em mulheres jovens saudáveis com sintomas climatéricos, próximas à transição menopausal, reverte a disfunção endotelial e provavelmente desacelera a progressão da aterosclerose em seus estádios iniciais. Pesquisas estão sendo desenvolvidas com o objetivo de averiguar se uma avaliação inicial dos fatores de risco para doença cardiovascular e testes não-invasivos para diagnóstico precoce de aterosclerose poderiam revelar um subgrupo de mulheres com alto risco para complicações cardiovasculares, caso fizessem uso da terapia hormonal.

Novos trabalhos estão sendo desenvolvidos, tanto clínicos como de ciências básicas, com a finalidade de se obter mais informações sobre o papel do envelhecimento e o tempo transcorrido após a menopausa, o mecanismo de ação dos

esteroides sexuais, as alterações genéticas, o tipo e a dose de hormônios utilizados, assim como a via de administração, objetivando os efeitos benéficos dos esteroides sexuais no sistema cardiovascular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. 2001 Dec;4(4):267-72.
- North American Menopause Society. Menopause Core Curriculum Study Guide. 3rd ed. Cleveland (Ohio): The North American Menopause Society; 2007. p. 336.
- Lima SMRR, Botogoski SR. Conceitos. In: Lima SMRR, Botogoski SR, org. Menopausa, o que você precisa saber: abordagem prática e atual do período do climatério. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 3.
- Graff-Iversen S, Thelle DS, Hammar N. Serum lipids, blood pressure and body weight around the age of the menopause. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:83-8.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone L, Genazzani AR. Climacteric modifications in bodyweight and fat tissue distribution. *Climacteric*. 1999;2:37-44.
- Lima SMRR, Aldrighi JM, Colombo FC, Giorgi DMA. Hipertensão arterial e climatério. *Hypertension (Dallas)*. 2001;4(2):51-4.
- Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1994;330:1062.
- Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308:1583-7.
- van Eickels M, Grohe C, Cleutjens JP, Janssen BJ, Wellens HJ, Doevendans PA. 17 $\beta$ -estradiol attenuates the development of pressure overload hypertrophy. *Circulation*. 2001;104:1419-23.
- Lima SMRR, Aldrighi JM, Colombo FMC, Mansur AP, Rubira MC, Krieger EM, et al. Acute administration of 17 $\beta$ -estradiol improves endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Maturitas (Amsterdam)*. 2005;50:266-74.
- Rubanyi GM, Kauser K, Johns A. Role of estrogen receptors in the vascular system. *Vascul Pharmacol*. 2002;38:81-8.
- Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:425-38.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999 Jun 10;340(23):1801-11.
- Heart Disease and Stroke Statistics 2008 – Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-e146.
- Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:994-1005.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2006: uma análise da situação de saúde no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 620 p. (Série G. Estatística e Informação em Saúde)
- Heart diseases deaths in American Women declines. New York National Heart, Lung and Blood Institute Feb 2007. Disponível em: [www.public.nhlbi.nih.gov/newsroom/hom](http://www.public.nhlbi.nih.gov/newsroom/hom).
- Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril*. 1987;47:94.
- Alexandre ERG, Armaganijan D, Rolim-Lima SMR, Aldrighi JM. Prevalence of classic risk factors in climacteric women with coronary artery disease. Program and abstract book of 11th Annual Meeting. NAMS 2000.
- Alexandre ERG, Armaganijan D, Rolim-Lima SMR, Aldrighi JM. Correlation between clinical symptoms and angiographic findings in climacteric women with coronary artery disease. Abstract Book. 4<sup>th</sup> International Symposium Women's Health and Menopause. Washington, DC, May 19-23; 2001.
- De Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Modena AB, Bolis PF, et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. *Atherosclerosis*. 1999;147:147-53.
- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-8.
- Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;114:413-9.
- Servringhaus EL. The relief of menopausal symptoms by estrogenic preparations. *JAMA*. 1935;104:624-8.
- Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81:819-21.
- Geist SH, Spielman F. The therapeutic value of amniotin in the menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 1932;32:697-701.
- Wilson RA, Brevetti RE, Wilson TA. Specific procedures for the elimination of the menopause. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1963;71(1):110-21.

28. Stadel BV, Weis N. Characteristics of menopausal women: a surgery of King and Pierce counties in Washington, 1973-1974. *Am J Epidemiol.* 1975;102(3):209-16.
29. Gass MLS. Hormone Therapy: When and How? In: Liu JH, Gass MLS, editors. *Management of the perimenopause.* Columbus: McGraw Hill; 2006. p. 411-27.
30. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38:199-210.
31. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation.* 2000;101:2572-8.
32. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:933-41.
33. Stenvenson JC. Menopausal hormone therapy. In: Wenger NK, Collins P, editors. *Women & Heart Disease.* London: Taylor & Francis; 2005. p. 375-90.
34. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:933-41.
35. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2002;137:273-84.
36. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
37. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med.* 2004;140:184-8.
38. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349:523-34.
39. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2006;166:357-65.
40. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al.; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007;365:2591-602.
41. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297:1465-77.
42. Stevenson JC. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease revisited. *Menopause Int.* 2009;15:55-7.
43. Kim J, Kim JY, Song KS, Lee YH, Seo JS, Jelinek J, et al. Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and in-vitro vascular senescence. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772:72-80.
44. Nakamura Y, Suzuki T, Miki Y, Tazawa C, Senzaki K, Moriya T, et al. Estrogen receptors in atherosclerotic human aorta: inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by estrogens. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;219:17-26.
45. Vitale C, Mercurio G, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Pelliccia F, et al. Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:348-52.
46. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). *The Cochrane Library.* 2004; Issue 3.
47. McKinney KA, Thompson W. A practical guide to prescribing hormone replacement therapy. *Drugs.* 1998;56(1):49-57.
48. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy drospirenone and 17 beta estradiol in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension.* 2006;48:246-53.
49. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric.* 2005;8:3-12.
50. National Institutes of Health [on line]. ELITE: Early versus Late Intervention Trial with Estradiol. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114517> [2009 Aug 9]

**Anúncio  
Roche  
4 cores**

---