

# Efeito da Terapia de Reposição Hormonal nos Eventos Cardiovasculares em Mulheres na | Menopausa de Início Recente: Estudo Clínico Randomizado 1

Maria Alayde Mendonça Rivera

Disciplina de Cardiologia - Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Serviço de Cardiologia - Hospital Universitário - UFAL

## *Effect of Hormone Replacement Therapy on Cardiovascular Events in Recently Postmenopausal Women: Randomised Trial*

*BMJ 2012;345:e6409 doi: 10.1136/bmj.e6409 (Published 9 October 2012)*

*Louise Lind Schierbeck<sup>1</sup>, Lars Rejnmark<sup>2</sup>, Charlotte Landbo<sup>1</sup>, Lis Stilgren<sup>3</sup>, Pia Eiken<sup>4</sup>, Leif Mosekilde<sup>2</sup>, Lars Køber<sup>5</sup>, Jens-Erik Beck Jensen<sup>1</sup>. 1Department of Endocrinology, Hvidovre Hospital, Hvidovre, Denmark; 2Department of Medicine and Department of Endocrinology and Internal Medicine, Århus University Hospital, Århus, Denmark; 3Department of Endocrinology, Svendborg Hospital, Svendborg, Denmark; 4Department of Cardiology, Nephrology, and Endocrinology, Hillerød Hospital, Hillerød, Denmark; 5Department of Cardiology, Rigshospitalet*

### Objetivo

Investigar o efeito em longo prazo da terapia de reposição hormonal (TRH) nos desfechos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa de início recente.

### Desenho

Estudo clínico aberto, randomizado, controlado.

### Recrutamento

Dinamarca, 1990-1993.

### Participantes

1006 mulheres saudáveis, idades entre 45 e 58 anos, menopausa de início recente; 502 mulheres foram aleatoriamente alocadas para receber TRH e 504 para não receber tratamento. Foram incluídas mulheres histerectomizadas, com idade entre 45-52 anos e com dosagem de FSH compatível com o período pós-menopausa.

### Intervenções

No grupo tratado, mulheres com útero receberam 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona (em esquema mensal trifásico); mulheres histerectomizadas receberam 2 mg/dia de estradiol. O tratamento foi interrompido após 11 anos devido aos relatos de efeitos cardiovasculares

adversos da TRH em outros estudos, mas as participantes foram seguidas por 16 anos para análise de morte, doença cardiovascular e câncer. Análises foram realizadas com mulheres que receberam mais de 80% do tratamento prescrito, por 5 anos.

### Desfecho Primário

Composição de morte, admissão hospitalar por insuficiência cardíaca (IC) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).

### Resultados

No momento da inclusão, em média, a idade foi de 50 anos, após 7 meses do início da menopausa. Após 10 anos da intervenção, 16 mulheres no grupo tratado e 33 no grupo sem tratamento apresentaram o desfecho primário (razão de risco 0.48, 95% Intervalo de Confiança 0.26 to 0.87;  $P=0.015$ ) e 15 morreram comparadas a 26 (0.57, 0.30 a 1.08;  $P=0.084$ ). A redução dos eventos cardiovasculares não foi associada ao aumento da frequência de nenhum tipo de câncer (36 no grupo tratado x 39 no grupo controle; 0.92, 0.58 a 1.45;  $P=0.71$ ) ou câncer de mama (10 no grupo tratado x 17 no grupo controle; 0.58, 0.27 a 1.27;  $P=0.17$ ). A razão de risco para trombose venosa profunda (2 no grupo tratado x 1 no controle) foi 2.01 e para AVC (11 no grupo tratado x 14 no grupo controle) foi 0.77. Após 16 anos de seguimento, a redução do risco do desfecho primário no

## Artigo Comentado

grupo tratado foi mantida, sem elevação na frequência de qualquer tipo de câncer.

### Conclusão

Após 10 anos de tratamento randomizado, mulheres que receberam TRH com início precoce após a menopausa apresentaram redução significativa do risco de mortalidade, de IC ou de IAM, sem elevação aparente do risco de câncer (qualquer tipo), de tromboembolismo venoso ou de AVC.

### Comentário

É sabido que a chance de uma mulher morrer atualmente de doença cardiovascular (DCV) está em torno de 45%, enquanto a chance da mesma mulher morrer de câncer de mama é de 4%. Ou seja, o risco de uma mulher morrer de câncer de mama é um décimo do risco de morrer de DCV<sup>2</sup>. No Brasil, o AVC e a DAC são, em sequência, as principais causas de morte em mulheres<sup>3</sup>.

Como a terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na menopausa tem implicações sobre o risco de câncer de mama e sobre o risco de DCV, a decisão de indicá-la ou não continua apresentando um enorme impacto na saúde pública, principalmente após a publicação do *Women Health Initiative* (WHI, 2002), considerado até agora o único grande estudo clínico randomizado controlado de mulheres pós-menopáusicas em uso de TRH. Neste estudo, que envolveu 16.608 mulheres entre 50 e 79 anos, em prevenção primária de DCV, o uso de estrógeno conjugado, isolado ou associado à progesterona, comparado ao placebo determinou um excesso de risco para eventos cardiovasculares (IAM não fatal, AVC, mortalidade cardiovascular), embolia pulmonar e câncer de mama invasivo no grupo de mulheres em TRH<sup>4</sup>.

O WHI (2002) e outros estudos da época chamaram à atenção, entretanto, para o fato de que o início da TRH próximo à menopausa (“janela de oportunidade”) apresentava uma tendência à redução do risco futuro de DAC enquanto havia aumento desse risco com o início da TRH em mulheres mais distantes da menopausa. Porém, não havendo uma forte evidência em relação à redução desse risco, a TRH passou, desde então, a ser indicada apenas para o controle dos sintomas da menopausa, com a menor dose e pelo menor tempo possível (até 5 anos, no máximo)<sup>5</sup>.

Em março de 2012, a *North American Society of Menopause* (NAMS) com o objetivo de esclarecer o risco/benefício da estrogoterapia (ET) comparada à Terapia com Estrógeno+Progesterona (EPT), publicou um novo posicionamento, à luz da melhor evidência científica disponível

até aquele momento<sup>6</sup>. Resumidamente, as orientações foram as seguintes: a) individualizar sempre a indicação da TRH, baseando-a na saúde da mulher, em sua qualidade de vida e em seu risco individual para trombose venosa, doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e câncer de mama; b) considerar a TRH (ET ou EPT) como o melhor tratamento para sintomas vasomotores e alterações vulvo-vaginais decorrentes da menopausa; c) que quando indicada, a duração da EPT não deveria exceder 3 a 5 anos, em função do risco aumentado de câncer de mama e da mortalidade a ele associada; a duração da ET poderia se estender em média por 7 anos; d) a TRH não é recomendada para proteção coronária em mulheres em qualquer idade<sup>6</sup>.

Os autores mencionaram as evidências emergentes de que quando a TRH é iniciada em mulheres com 50 a 59 anos ou no período de até 10 anos do início da menopausa, para o tratamento de sintomas determinados pela menopausa, não parecia haver aumento associado do risco de doença coronária, que o início precoce de ET poderia inclusive reduzir esse risco e sugeriram que alguns trabalhos em andamento (KEEPS, ELITE) poderiam, com seus resultados, responder a essas questões.

Recentemente foram divulgados os resultados de dois importantes estudos clínicos randomizados e controlados sobre esse assunto.

Um deles, o KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study), foi apresentado durante o 23<sup>o</sup> *Annual Meeting of North American Society of Menopause* (3-6 de outubro de 2012, Orlando, Flórida, EUA), não havendo artigos publicados com esses resultados (o que significa que os mesmos serão ainda submetidos à revisão por pares)<sup>7</sup>.

O KEEPS (2005-2012) é um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, envolvendo 720 mulheres saudáveis, com idades entre 42 e 58 anos (média 52 anos), que estavam entre 6 e 36 meses do início da menopausa. Os tratamentos foram: a) Placebo; b) conjugado de estrógenos oral (0,45 mg) + progesterona oral (200 mg; ciclicamente por 12 dias em cada mês); c) estradiol transdérmico (50 µg) + progesterona oral (200 mg; ciclicamente por 12 dias em cada mês). Desfecho primário: progressão da aterosclerose, definida pelo espessamento médio-intimal da carótida. Desfechos secundários: escore de cálcio coronário pela Tomografia Computadorizada; perfil lipídico; fatores de coagulação; fatores de inflamação; níveis hormonais; testes psicométricos (cognição e afetividade); qualidade de vida.

Esse estudo demonstrou que a TRH com baixa dose de estrógeno oral ou transdérmico e a administração mensal cíclica de progesterona iniciada precocemente após o início

da menopausa melhora a depressão, ansiedade, função cognitiva e a saúde da mulher, sem que ocorra aumento do risco cardiovascular associado (não ocorreu progressão da aterosclerose ou acúmulo de cálcio coronário). Dentre outros achados cardiovasculares, também foi observado que nenhuma forma de administração da ET (oral, transdérmica) afetou a pressão arterial sistólica ou diastólica de forma significativa, diferentemente do que foi observado com a dose elevada de estrógeno usada no WHI; que o estrógeno oral eleva o HDL-colesterol, mas eleva também os triglicerídeos, enquanto o estrógeno transdérmico tem efeito neutro nessas variáveis e melhora a sensibilidade à insulina. Na discussão dos resultados, o fato do estudo lidar com marcadores de aterosclerose e não com desfechos clínicos foi considerada uma fragilidade quanto ao impacto dos mesmos.

O segundo trabalho foi publicado no *British Medical Journal* em 09 de outubro de 2012 e seu resumo se encontra no topo desta seção <sup>1</sup>. Seus resultados demonstraram que o uso precoce da TRH (ET ou EPT) na pós-menopausa, em mulheres saudáveis, reduz o risco de mortalidade, de IC ou de IAM, sem elevação aparente do risco de câncer (de qualquer tipo), de tromboembolismo venoso (TEV) ou de AVC.

Os dois estudos acima mencionados diferem de estudos anteriores sobre o tema em relação ao menor número de participantes, ao fato de iniciar a TRH em mulheres no início da menopausa, utilizando nova dosagem de estrógeno conjugado (0,45 ao invés de 0,625 mg) ou diferentes hormônios (estradiol, acetato de noretisterona), incluindo a via transdérmica de administração. Os estudos diferem entre si no desenho, nos hormônios escolhidos para a TRH e nos desfechos primários. Em ambos, foram utilizados critérios de exclusão tais como uso prévio de TRH, doenças crônicas não controladas, tabagismo e câncer no presente ou no passado, dentre outros, que asseguraram a seleção de mulheres saudáveis.

Apesar das limitações que foram apontadas (o uso de marcadores de aterosclerose e não de desfechos clínicos no KEEPS; desenho aberto, ter a osteoporose como desfecho

primário inicial no estudo dinamarquês), o conjunto dos seus resultados demonstra, de forma significativa, que a utilização da TRH em mulheres saudáveis, no início da menopausa, para o controle de sintomas (Indicação Classe I, Nível A, nas diretrizes atuais sobre o assunto), pode apresentar além desse benefício a possibilidade de reduzir a progressão da aterosclerose e a ocorrência de eventos cardiovasculares (mortalidade, IC, IAM) sem que haja aumento na frequência de câncer, TEV ou AVC. A menopausa pode ser devastadora à qualidade de vida da mulher, em função dos sintomas vasomotores e das alterações vulvo-vaginais, da função sexual e do trato urinário, bem como da depressão, que ela geralmente ocasiona. Além disso, a menopausa demarca uma nova etapa da vida feminina na qual os fatores de risco cardiometabólicos aparecem com mais frequência ou pioram a sua expressão, na qual o processo aterosclerótico sofre aceleração e os eventos cardiovasculares acontecem mais frequentemente, na qual aumenta a incidência de câncer e há perda crescente da cognição. Tudo isso ocorre enquanto a mulher vai atingindo a plenitude das suas competências, em toda a sua abrangência humana (pessoal, familiar, profissional, social), almejando usufruir o que já foi construído, conquistado, apreendido e incorporado e mantendo o desejo de continuar crescendo em todos os aspectos da sua vida.

Nesse contexto, poder tratar (com a TRH) os sintomas limitantes da menopausa (mantendo uma boa e prazerosa qualidade de vida), reduzindo a chance de eventos cardiovasculares (primeira causa de mortalidade), sem aumentar a chance de câncer (já incorporado ao imaginário como o grande inimigo), parece um grande presente para as mulheres e para os profissionais que cuidam de mantê-la viva, saudável e sem limitações de qualquer natureza.

É urgente e necessário colocar essas novas evidências nas nossas discussões científicas, aguardando o momento em que as mesmas se incorporem às diretrizes, passando delas ao mundo real em que vivemos e fazemos a prática médica, baseados na melhor evidência científica disponível.

## Referências

1. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. Louise Lind Schierbeck 1, Lars Rejnmark 2, Charlotte Landbo 1, Lis Stilgren 3, Pia Eiken 4, Leif Mosekilde 2, Lars Køber 5, Jens-Erik Beck Jensen 1. *BMJ* 2012;345:e6409 doi: 10.1136/bmj.e6409 (Published 9 October 2012).
2. Estrogen replacement in menopausal women: recent and current prospective studies, the WHI and the KEEPS. Harman SM. *Gend Med*. 2006; 3: 254-269.
3. Saúde Brasil 2009 - Uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Ministério da Saúde do Brasil. Brasília, 2010.

## Artigo Comentado

---

4. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women. Principal results from the WHI randomized controlled trial. Writing Group for the WHI investigators. *JAMA*.2002; 288:321-333.
5. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol*.2008; 91(1 supl.1):1-23.
6. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19 (3): 257-271.
7. Miller VM, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hodis HN et al. Kronos Early Estrogen Prevention Study. 23<sup>o</sup> Annual Meeting of North American Society of Menopause (3-6 de outubro de 2012, Orlando, Flórida, EUA).