

Artigo Comentado

Position Statement. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE). Position Statement on Menopause-2017 Update.

Cobin RH, Goodman NF et al. *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE). Endocrine Practice. 2017. 23: 869-880.*

Prof^a Dra. Maria Alayde Mendonça Rivera

Professora Associada de Cardiologia da Universidade Federal de Alagoas

Presidente da Sociedade Norte-Nordeste de Cardiologia 2018-2019

Coordenadora do Conselho de Cardiopatias na Mulher da Sociedade InterAmericana de Cardiologia (SIAC)

Resumo

O presente posicionamento da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e do *American College of Endocrinology* (ACE), com base em estudos sobre terapia hormonal para menopausa publicados entre 2011 e 2017 mantém as recomendações prévias de que a TH deve ser utilizada em mulheres jovens, para controle dos sintomas da menopausa, levando-se em consideração além da idade, o momento do início da menopausa, não devendo ser utilizada para prevenção cardiovascular¹.

Comentários

Menopausa é uma fase biológica da mulher caracterizada pela cessação da menstruação; a pós-menopausa se inicia após um ano da última menstruação. Ambas ocorrem graças à redução e em seguida à suspensão na produção de hormônios, principalmente estrógeno e progesterona. Peri-menopausa ou climatério é o período prévio à menopausa, no qual a mulher apresenta ciclos menstruais irregulares e ocorre geralmente em torno dos 51 anos, na ausência de doenças hormonais².

A depleção hormonal desse período determina sintomas vasomotores, músculo-esqueléticos, genitais e psicológicos, além de promover danos progressivos aos sistemas ósseo (levando à osteoporose) e cardiovascular (levando à aterosclerose e ao aumento do risco de fenômenos trombo-embólicos)².

Há relatos de que 47% das mulheres apresentam calores, 46% referem suores noturnos e 26% mencionam ressecamento vaginal. Tais sintomas podem persistir por até 7 anos, afetando muito negativamente a qualidade de vida dessas mulheres².

O risco cardiovascular, que se acentua na mulher a partir da menopausa, exacerba-se na presença dos fatores de risco

cardiovascular tradicionais, presentes em mulheres e homens (Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes *mellitus*, tabagismo, LDL-colesterol elevado), bem como naqueles presentes apenas nas mulheres, como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e uso de contraceptivos orais. Essa conjunção determina que a doença cardiovascular seja, na atualidade, a causa mais frequente de morte em mulheres, na maioria dos países das regiões desenvolvidas e em desenvolvimento do mundo³.

Até o início dos anos 2000 a terapia hormonal (TH) com estrógeno (com ou sem progesterona) era utilizada para o controle dos sintomas da menopausa, bem como para a prevenção da doença cardiovascular e de outras doenças crônicas⁴.

A utilização dessa terapêutica, também denominada de Terapia de Reposição Hormonal (TRH), apesar de amplamente utilizada no mundo inteiro, não possuía, entretanto, evidências resultantes de estudos clínicos randomizados que evidenciassem que os benefícios suplantavam os riscos da sua prescrição⁴. Em 2002, o *Women Health Initiative* (WHI), estudo clínico randomizado para placebo ou estrógenos conjugados (isolados ou com medroxiprogesterona), que envolveu 27.347 mulheres, com idades de 50 a 79 anos, média de 63 anos, demonstrou que a TH aumenta a chance de ocorrência de câncer de mama, de eventos coronários e de acidente vascular cerebral, apesar do controle eficiente dos sintomas decorrentes da depleção hormonal desta etapa da vida da mulher⁵.

Esse e outros estudos, publicados na época e posteriormente, determinaram uma redução importante na prescrição mundial de TH para prevenção de doença cardiovascular e de outras doenças crônicas na menopausa⁴. Desde então, a TH tem sido prescrita para mulheres no início da menopausa, que

apresentam baixo risco de doença cardiovascular, câncer e embolia, para controle dos sintomas decorrentes da menopausa e pelo menor tempo possível⁶⁻⁸. Entretanto, permanece até o momento a dúvida quanto ao seu poder de reduzir o risco cardiovascular, quando prescrita nesse mesmo contexto (mulheres jovens, no início da menopausa)⁹.

O atual posicionamento da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e do *American College of Endocrinology* (ACE) propõe uma atualização das diretrizes publicadas em 2011 e baseia-se em resultados de estudos sobre TH publicados entre 2011 e 2017¹.

Entre esses estudos são mencionados: A) o *KEEPS Trial* – estudo clínico randomizado, com 728 mulheres, idades de 42 a 58 anos, de 9 centros, com 6 a 36 meses pós-menopausa, com boa saúde, baseada em inúmeros critérios de exclusão (com doença cardiovascular prévia; fumante de mais de 10 cigarros/dia; Índice de Massa Corporal acima de 35 Kg/m²; LDL-colesterol acima de 90 mg/dL e triglicérides acima de 400 mg/dL; Hipertensão Arterial Sistêmica não-controlada com pressão sistólica acima de 150 mmHg e/ou pressão diastólica acima de 95 mmHg; glicemia acima de 126 mg/dL) – tratadas com estrógenos conjugados por via oral ou placebo, com progesterona micronizada por 12 dias ou placebo (mulheres com útero); seguimento de 7 anos. Desfechos primários: progressão da calcificação coronária e da espessura médio-intimal da carótida. Os resultados demonstraram que não houve piora na espessura médio intimal da carótida e houve uma tendência de menor progressão da calcificação nas mulheres tratadas com estrógeno¹⁰. B) *ELITE Trial* – estudo clínico randomizado, com 643 mulheres, com menos de 6 anos (idade - mediana de 55,5 anos) ou mais de 10 anos do início da menopausa (idade - mediana de 63,6 anos), com boa saúde (sem sinais/sintomas ou história pessoal de DCV; histerectomia sem ooforectomia; Diabetes *mellitus*; Hipertensão Arterial Sistêmica não-controlada; doença tireoidiana não-tratada; Insuficiência Renal Crônica; dislipidemia; cirrose; história prévia de TVP/EP, câncer mama; em Terapia Hormonal; portadora de doença grave com sobrevida esperada abaixo de 5 anos) - tratadas com 17β Estradiol, oral, 1 mg/dia; progesterona 4% gel vaginal 10 dias/mês (mulheres com útero) ou placebo; seguimento de 5 anos. Desfecho primário: progressão da aterosclerose definida pelo espessamento médio-intimal da carótida. Os resultados demonstraram que a progressão do espessamento médio-intimal foi menor no grupo mais jovem tratado com estrógeno, que nos demais¹¹.

Também foram avaliados os resultados do *Danish Osteoporosis Study*, de uma análise post-hoc do WHI:

Cardiovascular Diseases Outcomes, bem como de estudos sobre o efeito da TH nos eventos tromboembólicos, acidente vascular cerebral, diabetes e intolerância à glicose, além de outros acerca de desfechos igualmente importantes como o câncer de mama e a função cognitiva¹.

Na opinião do Comitê Científico do AACE/ACE apesar dos estudos acima sugerirem um efeito clínico benéfico do início precoce do estrógeno na menopausa sobre a saúde cardiovascular, eles não são suficientemente consistentes para modificar a recomendação anterior sobre a sua utilização na prevenção da doença cardiovascular da mulher nessa fase da vida¹.

Assim, a análise dos resultados de todos esses trabalhos determinou a manutenção, no posicionamento em análise, de recomendações prévias quanto à TH no período pós-menopausa: 1. a TH pode ser utilizada em mulheres no início da menopausa, para o controle dos sintomas, levando-se em consideração a presença de fatores de risco cardiovascular; 2. quando prescrita, a TH por via transdérmica determina menor risco de eventos tromboembólicos e, provavelmente, menor risco de AVC e DAC; 3. quando necessária, a progesterona micronizada é considerada uma alternativa mais segura.

O documento chama ainda a atenção para o fato de que a TH não está recomendada para a prevenção do Diabetes mellitus (e enfatiza que em diabéticas o seu uso deve ser individualizado) e de que em mulheres com contra-indicação para TH os inibidores de recaptação da serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram) podem ser utilizados para o controle dos sintomas da menopausa, com sucesso¹. Mas lembra que em pacientes com câncer de mama a fluoxetina e a paroxetina não devem ser prescritas, pois inibem o efeito do tamoxifeno¹.

Assim, a prescrição da TH para prevenção da DCV na menopausa permanece como Classe III (não recomendada)¹.

Considerando-se que o estudo longitudinal *Nurse's Health Study* demonstrou que há redução acima de 80% do risco de eventos coronários em mulheres que não fumam, mantem Índice de Massa Corporal abaixo de 25 Kg/m², consomem uma dieta saudável, praticam atividade física de moderada a vigorosa durante 30 minutos por dia e têm consumo moderado de álcool, essas devem ser as recomendações para as mulheres, de todas as idades, que precisam ser orientadas para a manutenção da saúde cardiovascular¹²⁻¹³.

E como a maior parte das mulheres ainda tem a crença de que o câncer (de mama e do útero) e não a doença cardiovascular é a causa de morte mais frequente no sexo feminino¹⁴⁻¹⁶, é igualmente necessária a disseminação desse

Artigo Comentado

conhecimento e da importância da prevenção cardiovascular para todos, homens e mulheres, para que se possa avançar na redução da elevada mortalidade cardiovascular hoje

observada, responsável no Brasil por 30% da mortalidade anual, em ambos os sexos¹⁷ (a doença cardiovascular determinou 349.938 mortes em 2016)¹⁸.

Referências

1. Cobin RH, Goodman NF et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE). *Endocrine Practice*. 2017. 23: 869-880.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Menopause. Clinical Guidelines. NCC.WCH. 2015. 283 pages.
3. Bassuk SS & Manson JE. The timing hypothesis: Do coronary risks of menopausal hormone therapy vary by age or time since menopause onset? *Metabolism*. 2016 May ; 65(5): 794-803.
4. Pickar JH, Archer DF, Kagan R, Pinkerton JV, Taylor HD. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy. *Drug Safety*. 2017. 16:8, 941-954.
5. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the WHI randomized controlled trial. Writing Group for the WHI investigators. *JAMA*. 2002; 288:321-333.
6. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19 (3): 257-271.
7. Mosca L, Benjamin EL, Berra K, Bevançon JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of CVD in women-2011 update: a guideline from the AHA. *Circulation*. 2011;123:1243.
8. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement of Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 1545-1588.7.
9. McSwenney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: 1302-1331.
10. Wolff EF, He Y, Black DM et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification and carotid intima-media thickness in recent menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *Fertil Steril*. 2013; 99: 1385-1391.
11. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1221-1231.
12. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med*. 2000; 343: 530-537.
13. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N. Engl J Med*. 2000; 343: 16.22.
14. Mosca L, Hammond C, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association National Survey. *Circulation*. 2013; 127: 1254-1263.
15. Rolando F, Grinfeld L, Liprandi MIS, Tambussi A, La Bruna C, Natale ME et al. Women survey on awareness of cardiovascular disease. *Rev Argent Cardiol*. 2013; 81: 308-314.
16. Artucio C, Giambruno M, Duro I, Michelis V, Korytnicki D, Barranco D et al. Encuesta de percepción, conocimiento y conducta de prevención de enfermedades cardíacas en la mujer por la mujer. *Rev Urug Cardiol* 2017; 32:42-51.
17. Ministério da Saúde do Brasil. Saúde Brasil 2014. Uma análise da situação de saúde e das causas externas. Brasília. DF. 2015. 464 páginas.
18. Sociedade Brasileira de cardiologia. *Cardiômetro*. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/anteriores.asp>. Acessado em 27 de fevereiro de 2018.