

Artigo de
Revisão

4

Alterações cardiovasculares na menopausa: dificuldades no manejo dos fatores de risco

Cynthia Karla Magalhães

Mestre em Cardiologia pela UFRJ,

Cardiologista do INCLUDE, Cardiologista do Total Care-Amil

"A woman's life can really be a succession of lives, each revolving around some emotionally compelling situation of challenge, and each marked off by some intense experience."

W allis Simpson

Introdução

A maioria das doenças cardiovasculares, inclusive a coronariopatia, são tanto altamente prevalentes quanto preveníveis. As evidências disponíveis sugerem que o processo aterosclerótico possa ser desacelerado e suas consequências acentuadamente reduzidas através de medidas preventivas.

Em 1990 as taxas de Doença Arterial Coronariana (DAC) ajustadas à idade por 100.000, segundo sexo e raça eram:

Homens negros	147
Homens brancos	145
Mulheres negras	89
Mulheres brancas	69

De 1985 a 1990 aumentos substanciais no uso da terapia trombolítica, tratamento clínico e percutâneo acompanharam as melhoras a curto e longo prazo na sobrevivência após Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). No mesmo período, corrigidas a idade e ocorrência de IAM prévio, a sobrevida em 3 anos nos pacientes hospitalizados por IAM aumentou em 24 % nos homens e 16 % nas mulheres⁽¹⁾.

Nas mulheres o estrogênio confere efeitos benéficos tanto no endotélio vascular quanto nas lipoproteínas séricas, benefícios perdidos após a menopausa.

Segundo a Sociedade americana de Cardiologia, um programa de modificação de fatores de risco para

pacientes portadores de doença coronariana estabelecida deve incluir: manejo das cifras tensionais e lipídeos, atividade física regular, interrupção do tabagismo e controle de peso⁽¹⁾.

A DAC é a principal causa de óbito nos EUA, tanto em homens quanto em mulheres. Embora a neoplasia de mama possa ser mais temida, as taxas de óbito ajustadas à idade por doença cardiovascular em mulheres são 4 vezes maiores em mulheres brancas e 6 vezes maiores em mulheres negras, em relação àquelas para a neoplasia mamária⁽¹⁾.

Os níveis de LDL colesterol tendem a ser mais baixos e os níveis de HDL colesterol mais altos em mulheres antes da menopausa. Até a menopausa há retardo de 10 a 15 anos no aparecimento de coronariopatia em relação ao sexo masculino⁽¹⁾.

Embora as mulheres possuam taxas mais baixas de hipertensão arterial e tabagismo do que os homens, as taxas de obesidade e diabetes são mais altas. O diabetes mellitus é um fator de risco para aterosclerose particularmente importante no sexo feminino⁽¹⁾.

As taxas de mortalidade por IAM e cirurgia de revascularização miocárdica também são superiores no sexo feminino em relação ao masculino e as mulheres apresentam também menor patência de enxertos e maior prevalência de reoperação em 5 anos. Importantes fatores relacionados aos piores resultados dos procedimentos de revascularização miocárdica no sexo feminino incluem percentual

elevado de procedimentos de urgência ou emergência, idade mais avançada no momento da indicação cirúrgica e prevalência significativa de comorbidades como diabetes e hipertensão arterial. Mulheres admitidas em hospitais com dor torácica compatível com síndrome isquêmica têm recebido abordagem diagnóstica e terapêutica mais conservadora do que os homens e uma das explicações para o fato é a demora destas pacientes em procurar as unidades de emergência⁽²⁾.

Exceto pela Terapia de Reposição Hormonal (TRH), o manejo dos fatores de risco e a cardioproteção parecem ser igualmente eficazes em homens e mulheres. A redução de lipídeos tem demonstrado eficácia similar em ambos os sexos nos ensaios de progressão da doença. Embora o estudo 4 S não tenha demonstrado redução de mortalidade global no sexo feminino, os eventos cardiovasculares foram reduzidos igualmente em homens e mulheres⁽¹⁾.

Agentes vasoprotetores como AAS, beta bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antioxidantes parecem ter eficácia similar nos dois sexos⁽¹⁾.

O estudo CARE sugeriu eficácia aumentada na redução de lipídeos após IAM no sexo feminino, em relação ao masculino. Apesar disso, a compreensão sobre como modificar os fatores de risco nas mulheres tem sido prejudicada pela inclusão de número reduzido de mulheres nos ensaios clínicos⁽¹⁾.

Em geral, as taxas de tratamento dos fatores de risco no sexo feminino tendem a ser ainda mais baixas que no masculino, assim como são as taxas de coronariografia e revascularização miocárdica seguindo-se à apresentação de dor torácica⁽¹⁾.

Douglas e colaboradores subdividiram os fatores de risco para DAC em mulheres em 3 grupos: maiores, intermediários e menores⁽³⁾:

- Fatores maiores: menopausa sem TRH, Diabetes mellitus e doença vascular periférica.
- Fatores intermediários: Hipertensão arterial, tabagismo e dislipidemia.
- Fatores menores: idade > 65 anos, obesidade, sedentarismo, história familiar e outros.

Estudo publicado em 1999 demonstrou que conforme observado no IAM, a letalidade hospitalar da angina instável também é superior no sexo feminino. Na tabela 1 observa-se o perfil de

distribuição dos fatores de risco de acordo com o sexo em tais pacientes⁽⁴⁾:

Tabela 1

FR	Sexo feminino (%)	Sexo masculino (%)
Hipertensão arterial	87,3	69,7
Diabetes	35,7	29,5
Dislipidemia	55,8	36,4
História familiar	31,8	21,2
Sedentarismo	68,2	57,6
Tabagismo	17,8	37,1
3 ou + FR	65,9	50,8

Hu e colaboradores reportaram o efeito de mudanças de hábitos de vida sobre a incidência de DAC em mulheres participantes do Nurses' Health Study (NHS). Tal estudo avaliou 85941 enfermeiras de 30 a 55 anos sem doença cardiovascular conhecida durante 14 anos. Neste período, a taxa de tabagismo caiu 41%, a TRH aumentou 175% e houve melhora considerável de hábitos alimentares. Em conjunto, tais mudanças foram responsáveis por decréscimo de 21% na incidência de DAC. Entretanto, durante o mesmo período, a proporção de mulheres acima do peso (IMC >= 25) aumentou em 38%. Tal achado foi desapontador, à despeito do melhor controle dos demais fatores de risco⁽⁵⁾.

Estes achados complementam outra recente publicação do NHS. Em tal sub estudo que envolveu 84129 mulheres do mesmo grupo, os investigadores examinaram o efeito combinado dos Fatores de risco (principalmente tabagismo, obesidade, sedentarismo e dieta inadequada) e o risco de desenvolvimento de DAC⁽⁶⁾.

As mulheres que não apresentaram qualquer fator de risco (3% da amostra) tiveram risco de eventos 83% inferior em relação ao restante do grupo. 82% dos eventos coronarianos na população estudada poderiam ser atribuídos à falta de aderência às mudanças do estilo de vida⁽⁶⁾.

Os dados destes dois sub estudos reforçam a importância do controle adequado dos fatores de risco e mudanças de hábitos como medidas de prevenção de DAC no sexo feminino. Devem ser estimulados e desenvolvidos programas que auxiliem as mulheres à adquirir hábitos de vida mais saudáveis.

Quando avaliou-se o número de morte súbita por causa coronariana em pacientes do Estudo

Framingham, em período de 28 anos, 171 homens e 80 mulheres apresentaram tal evento. A incidência no sexo feminino foi menor em todas as faixas etárias e se manteve após ajuste para fatores de risco. Em análise multivariada, no sexo feminino, apenas presença de tabagismo, alterações de ST-T ao eletrocardiograma e pressão arterial sistólica foram estatisticamente significativos como preditores de morte súbita coronariana⁽⁶⁾.

Tabagismo

O hábito de fumar está frequentemente associado a outros fatores relacionados à aterosclerose e suas complicações como níveis mais baixos de HDL colesterol, elevação da viscosidade sanguínea, hiperfibrinogenemia, maior agregação plaquetária e efeito anti estrogênico⁽²⁾.

Mulheres cada vez mais jovens estão aderindo à esse hábito e além disso, dados recentes revelam que o tabagismo é mais prevalente entre as mulheres de menor nível sócio econômico e cultural⁽²⁾.

O risco cardiovascular associado ao tabagismo se acentua com a adição do uso de anticoncepcional oral. Além disso, o risco de primeiro IAM atribuído ao cigarro é significativamente maior no sexo feminino do que no masculino e o tabagismo faz com que a idade do primeiro IAM seja cada vez menor, principalmente nas mulheres⁽²⁾.

Dados do NHS indicam que o número de cigarros fumados se relaciona à risco de óbito por DAC, IAM não fatal e angina de peito. A menopausa mais precoce, em média 2 anos entre as mulheres fumantes, também pode induzir a aumento do risco coronariano⁽²⁾.

A interrupção do tabagismo confere benefício mesmo nas mulheres com coronariopatia estabelecida, e o controle de peso é adjuvante importante do programa de interrupção do tabagismo em pacientes do sexo feminino⁽²⁾.

Hipertensão arterial, obesidade e sedentarismo

51 % das mulheres brancas e 79 % das negras acima de 45 anos possuem hipertensão arterial sistêmica (HAS). Tal discrepância racial é mais pronunciada no sexo feminino, em relação ao masculino⁽²⁾.

A obesidade está associada a risco de dislipidemia, intolerância à glicose e HAS⁽²⁾.

No acompanhamento de 16 anos do NHS, a menor taxa de mortalidade foi aquela observada entre as mulheres que apresentavam Índice de massa corporal (IMC) 15 % abaixo da média americana, nunca fumaram e mantinham peso estável⁽²⁾.

A pressão arterial tende a se elevar com a progressão da idade e mais pronunciadamente após a menopausa. Na menopausa há redução dos níveis de hormônio peptídeo natriurético atrial com consequente elevação das cifras tensionais⁽⁷⁾.

É importante considerar que o efeito da menopausa sobre a pressão arterial (PA) é difícil de ser avaliado, visto que a menopausa e a PA sofrem influência de diversos fatores tais como IMC e tabagismo. Entretanto, há estudos que mostram aumento da incidência de HAS pós menopausa⁽⁷⁾.

Em relação à Terapia de Reposição Hormonal (TRH) com estrogênios, há discordâncias na literatura. Alguns autores reportam pequeno aumento de PA de usuárias de estrogênios orais, enquanto outros não constataram qualquer alteração ou até mesmo redução das PA sistólica. O que se pode concluir é que estrogênios em altas doses são capazes de provocar elevação das cifras tensionais, porém nas doses convencionais como aquelas preconizadas na TRH, não alteram a PA ou até mesmo podem determinar queda tensional⁽⁷⁾.

A distribuição andróide da gordura corporal que está ligada à predominância de deposição de gordura visceral é considerada como fator de risco cardiovascular independente. Além disso, mulheres portadoras de obesidade abdominal apresentam mais frequentemente outras alterações associadas como HAS, dislipidemia e intolerância à glicose⁽⁸⁾.

No NHS, durante os 16 anos de acompanhamento foram documentados 3300 novos casos de diabetes melitus tipo 2. Sobrepeso ou obesidade foi considerado o maior preditor para o surgimento de diabetes no referido estudo⁽⁹⁾.

Existe frequente associação entre HAS, obesidade e sedentarismo. Particularmente o sexo feminino é mais refratário à prática regular de atividade física e tal refratariedade é mais pronunciada nas mulheres obesas e na menopausa, sub grupo que mais se beneficiaria de medidas de prevenção de aterosclerose.

Estudos epidemiológicos demonstram que a prática regular de atividade física reduz o risco coronariano mesmo em mulheres idosas. O estilo de vida que conte com exercícios físicos e alimentação saudável

tem sido destacado como aspecto essencial na prevenção e tratamento da cardiopatia isquêmica. Quanto ao impacto isolado do exercício sobre o lipidograma, a literatura tem evidenciado modificações variáveis após programas aeróbios com mais de 4 semanas de duração em indivíduos sem sobrepeso, com os estudos ainda sendo insuficientes para uma posição definitiva em relação a subgrupos, como o caso de obesos e idosos. O impacto dos programas regulares de treinamento físico aeróbico tem sido mais expressivo em homens com baixo HDL colesterol, elevada trigliceridemia e obesidade abdominal do que em mulheres⁽¹⁰⁾.

Tanto a implementação de exercícios de alta como de baixa intensidade, realizados em faixas de 85 a 90 % e em torno de 50 a 70 % do consumo máximo de oxigênio, respectivamente, podem reduzir os triglicerídeos e aumentar o HDL colesterol. Além disso, há melhora da condição cardiorespiratória, melhora da composição corporal, redução da obesidade, do estresse e do nível de catecolaminas e também efeito benéfico na pressão arterial⁽¹⁰⁾.

Devem ser adotadas com frequência de 3 a 6 vezes por semana, sessões de em média 40 minutos de atividade física aeróbica. A zona alvo do exercício deve ficar na faixa de 60 a 80% da frequência cardíaca máxima, observada em teste ergométrico realizado na vigência dos medicamentos de uso corrente⁽¹⁰⁾.

Diabetes Mellitus

As mulheres diabéticas podem exteriorizar a doença aterosclerótica mais jovens que as não diabéticas⁽¹¹⁾. A frequência de eventos cardiocirculatórios em mulheres portadoras de diabetes mellitus é semelhante ou até superior àquela observada em homens diabéticos, em todas as faixas etárias⁽¹¹⁾.

Como no NHS, mulheres que mantinham atividade física regular apresentaram menor prevalência de diabetes, recomenda-se combater o sedentarismo em mulheres com história familiar de diabetes. O diabetes é também responsável por evolução indesejável de DAC já manifesta^(2,12).

Diabetes e baixo HDL colesterol estão associados a maior risco de DAC, particularmente no sexo feminino. Além disso, ambos estão frequentemente associados à obesidade.

No Estudo de Framingham, baixo HDL associado à diabetes pareceu elevar o risco de coronariopatia em mulheres mais notadamente do que em homens e

uma importante ligação entre estes 2 fatores de risco no sexo feminino foi a presença de obesidade. Logo, em conclusão, no sexo feminino a tríade obesidade, diabetes e HDL colesterol baixo demonstrou evidência de risco aumentado de DAC⁽¹³⁾.

Menopausa

Após a quinta década de vida as doenças cardiovasculares constituem o principal problema de saúde pública no sexo feminino⁽¹¹⁾.

A associação entre a perda da função ovariana e o aumento do risco coronariano está bem estabelecida. A deficiência estrogênica resultante tanto da menopausa natural quanto da cirúrgica, aumenta o risco de DAC em aproximadamente 3 a 7 vezes, constituindo a principal causa de óbito no sexo feminino após a menopausa⁽⁸⁾.

Durante muito tempo acreditou-se no papel da reposição estrogênica durante a menopausa pelos efeitos benéficos deste hormônio sobre o endotélio vascular e perfil lipídico. Entretanto, recentes ensaios clínicos têm demonstrado ausência de benefício da TRH na prevenção de eventos cardiovasculares em mulheres portadoras de coronariopatia, ou até mesmo risco inicialmente aumentado de eventos cardiovasculares nesta população. Têm sido propostos como mecanismos pelos quais a TRH se relaciona à risco aumentado de eventos prováveis efeitos pró trombótico e pró inflamatório além de incremento de trigliceridemia⁽¹⁴⁾.

A menopausa natural precoce tem sido postulada como risco aumentado de doença cardiovascular. Para examinar essa relação, utilizou-se dados do NHS de 35.616 mulheres pós menopausa natural que nunca usaram TRH e sem DAC diagnosticada no início do acompanhamento, seguidas durante 18 anos consecutivos. No decorrer de tal acompanhamento, foram documentados 757 casos de DAC e 350 casos de acidente vascular cerebral (AVC). Após ajuste para as variáveis idade, tabagismo e outros fatores de risco, observou-se que o risco elevado com a idade precoce da menopausa foi observado apenas entre as mulheres tabagistas e não se verificou naquelas que nunca fumaram. A idade precoce da menopausa natural não apresentou correlação direta com o risco de DAC ou AVC, à exceção do grupo tabagista⁽¹⁵⁾.

No estudo Framingham a incidência de eventos coronarianos elevou significativamente após a menopausa.

Em relação ao metabolismo lipídico, a menopausa produz alterações pró aterogênicas, caracterizadas principalmente pelo aumento dos níveis de colesterol total e LDL colesterol e redução de HDL colesterol.

Dislipidemia

A TRH pode melhorar o perfil lipídico das mulheres após a menopausa (reduzindo o LDL colesterol em até 25% e aumentando o HDL colesterol em até 20%). É importante considerar entretanto, que não se sabe se tais alterações são benéficas do ponto de vista de redução de risco cardiovascular. Os efeitos da TRH sobre o perfil lipídico dependem do tipo, via de administração, dose e duração de uso da mesma. O estrogênio via oral sofre a primeira passagem hepática, produzindo elevação dos níveis séricos de triglicérides. Logo, pacientes portadoras de hipertrigliceridemia devem preferencialmente utilizar a via transdérmica⁽¹⁶⁾.

Em mulheres dislipidêmicas sem qualquer outra indicação para TRH, a melhor terapia é o início de vastatina cujo potencial de efeitos colaterais é menor além de possuir benefício comprovado em vários estudos já publicados⁽¹⁷⁾.

A TRH pode ser indicada em mulheres portadoras de hipercolesterolemia por motivos que não envolvem a prevenção cardiovascular, como por exemplo alívio de sintomas vasomotores e prevenção de osteoporose. Nessas situações, se não trouxer os efeitos desejados sobre o perfil lipídico, em geral após 3 meses do início do tratamento, poderá ser associada medicação hipolipemiante⁽¹⁶⁾.

Alguns estudos observacionais revelam que a TRH possa estar associada à menor morbimortalidade por doença cardiovascular. Entretanto, resultados de estudos prospectivos e controlados como o Women's Health Initiative ou WISDOM ainda não estão disponíveis⁽¹⁶⁾.

Em pacientes usuárias de TRH por indicações ginecológicas, atualmente não existe indicação cardiológica para suspensão da terapia, mas não há indicação de TRH como medida de prevenção de aterosclerose. Além disso, no momento há evidência de que a TRH como medida de prevenção secundária possa elevar o risco de fenômenos trombo embólicos no primeiro ano de uso⁽¹⁶⁾.

Estresse

Tal fator de risco está cada vez mais prevalente no sexo feminino. Com a inclusão de número cada vez maior de mulheres no mercado de trabalho houve incremento, nesta mesma população, de estresse e tabagismo. Muitas mulheres alegam que iniciam o hábito de fumar na tentativa de reduzir o estresse e com isso temos sob risco mulheres jovens em idade reprodutiva e muitas vezes usuárias de anticoncepcional oral, associação que eleva significativamente a chance de evento aterosclerótico.

Várias terapias e técnicas de relaxamento têm sido testadas na tentativa de reduzir o estresse mas a comprovação estatística de benefício se torna complexa e ainda não está disponível na literatura.

PCR e outros marcadores de inflamação como preditores de doença cardiovascular no sexo feminino

Estudo recentemente publicado, que incluiu 28263 mulheres saudáveis pós menopausa com acompanhamento de 3 anos, avaliou o risco de eventos cardiovasculares (morte por DAC, IAM não fatal, AVC ou necessidade de procedimento de revascularização miocárdica) associado à níveis séricos de marcadores de inflamação: proteína C reativa ultra sensível (PCR), amiloide A, Interleucina 6 (IL 6) e molécula de adesão tipo 1. Foram também avaliados o perfil lipídico e a dosagem de homocisteína.

Dentre tais marcadores, a PCR foi o mais forte preditor de risco de eventos cardiovasculares. Outros marcadores que se relacionaram significativamente ao risco de eventos foram amiloide A, IL 6, homocisteína, colesterol total, LDL e HDL colesterol e relação colesterol total/HDL colesterol.

Os níveis de PCR e amiloide A sérico foram preditores significativos mesmo no sub grupo de mulheres com LDL colesterol < 130 mg%⁽¹⁸⁾.

Logo, em conclusão, a inclusão da dosagem de PCR na avaliação do perfil lipídico torna mais completa a identificação do risco cardiovascular no sexo feminino.

Conclusão

Existe hoje necessidade iminente de desenvolvimento de campanhas de esclarecimento, prevenção e combate aos fatores de risco

modificáveis para doenças cardiovasculares no sexo feminino. Esta seria uma das poucas medidas realmente eficazes para reduzir o cenário desfavorável de prevalência de tais enfermidades e suas complicações no referido sexo.

Referências bibliográficas

- 1 Vogel R.A., Berger H., Miller M.M. ACCSAP Epidemiologia e Prevenção da Doença Cardíaca Coronariana. *Epic* 2001; (1): 3-23 .
- 2 Wenger N. *Cardiology - a Compendium of Educational Reviews* 1997; 3 (1) ;59-66.
- 3 Douglas P.S., Ginsburg G.S. The evaluation of chest pain in women. *N Engl. J Med* 1996; 334:1311-1315.
- 4 Passos L.C.S., Lopes A.A., Costa U. Diferença de Letalidade Hospitalar da Angina Instável entre homens e mulheres *Arq Bras Cardiol* 1999; 72 (6) 669-672.
- 5 Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E. Et al. Trends in the Incidence of Coronary Heart Disease and Changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; 343 (8) 530-537.
- 6 Cupples L.A., Gagnon D.R., Kannel W.B. Long and Short Term Risk of Sudden Coronary Death. *Circulation* 1992; 85 (1): 11-18.
- 7 Lima RRMS, Colombo FC, Aldrighi JM. Hipertensão e Climatério. *Reprod Clim* 2000; 15 (3): 141-144.
- 8 Faludi AA, Bertolami MC, Aldrighi JM. Menopausa. *Atheros* 2000; 11 (3): 86-93.
- 9 Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. Et al. Diet, Lifestyle and the Risk of type 2 Diabetes Mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345 (11): 790-797.
- 10 Doença Coronária e Diretrizes Oficiais da SOCCERJ. *Rev SOCCERJ* 1998; 11 (4).
- 11 Sérgio D Gianini. *Aterosclerose e Dislipidemias*. BG Editora 1998.
- 12 Nabel E.G. Coronary Heart Disease in Women - an Ounce of Prevention. *N Engl J Med* 2000; 343 (8): 572-574.
- 13 Gordon T., Castelli W.P., Kannel W.B. et al. Diabetes, Blood lipids and the role of obesity in Coronary Heart Disease Risk for women. *The Framingham Study. Ann Intern Med* 1977; 87 (4): 393-397.
- 14 Nair G.V., Klein K.P., Herrington D.M. Assessing the role of oestrogen in the prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2001; 33:305-312.
- 15 Hu F.B., Grodstein F., Graham A. et al. Age at Natural Menopause and risk of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:1061-1066.
- 16 III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77 (supl III)
- 17 Faludi AA, Bertolami MC. Dislipidemia em mulheres fase fértil e pós menopausa. *Atheros* 2001; 12 (2): 66-71.
- 18 Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. C Reactive Protein and other markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342 (12): 836-843.