

Artigo de
Revisão

5

Reposição hormonal na cardiopata:
solução ou problema?

Carlos André Henriques

*Ginecologista e Obstetra, diretor da G&O - Barra, Ginecologia e Obstetrícia
Barra da Tijuca / Doutor em Medicina e ex - Prof. Adjunto da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro*

É sabido que, nos países desenvolvidos e inclusive em algumas regiões do Brasil, como no estado de São Paulo, a doença cardiovascular constitui a maior causa de mortalidade.

No que se refere às mulheres, as taxas de mortalidade por doença cardiovascular aumentam com a idade, suplantando, após a menopausa, de maneira acentuada, aquelas verificadas em homens. Ultrapassam, inclusive, o somatório das taxas de mortes por câncer da mama, cólon e do endométrio. Ainda em relação às mulheres, são considerados fatores de risco para a doença cardiovascular, a acentuada redução dos estrogênios por ocasião da menopausa (e por consequência, a menopausa sem reposição hormonal), o diabetes, a doença cardiovascular periférica, a hipertensão arterial, o tabagismo, as dislipidemias, a própria idade mais avançada, a obesidade, o sedentarismo, a história familiar.

Nos últimos anos, dezenas de trabalhos em animais e em humanos, estudos observacionais e epidemiológicos, não baseados em evidências, avaliaram o papel dos estrogênios na prevenção da doença cardiovascular da mulher.

Concluíram ser tais efeitos diretos e indiretos. Diretos, como vasodilatadores, produzindo o aumento de substâncias endoteliais, o óxido nítrico e as prostaciclina e atuando como bloqueadores dos canais de cálcio; ainda, reduzindo os níveis de endotelina, tromboxano e de citocinas, todas substâncias vasoconstritoras. Indiretos, a redução da resistência à insulina, a redução dos níveis de PAI-1 e do fibrinogênio, a redução da I_p(a) e do LDL-colesterol e o aumento dos níveis de HDL-colesterol.

Com isso, dedução imediata foi a de que a terapêutica de reposição hormonal (TRH) teria papel fundamental, tanto na prevenção primária quanto na prevenção secundária da doença cardiovascular (DCV). Mesmo a associação com progestogênicos, passível de promover atenuação de alguns efeitos dos estrogênios, como o aumento do HDL-colesterol e da queda dos triglicerídeos, a atenuação da vasodilatação e da atividade cardíaca inotrópica e do efeito sobre a aterosclerose coronariana em macacas, não mostrou diminuir, a longo prazo o efeito dos estrogênios.

De maneira simplificada, eis os principais medicamentos, as vias de administração e as doses habitualmente empregadas:

Estrogênios

| Via de administração | Dose |
|-----------------------------|---|
| Oral | |
| estrogênios conjugados (EC) | 0,625 - 1,25mg/dia |
| valerato de estradiol (VE) | 1 - 2mg/dia |
| Estradiol micronizado | 1 - 2mg/dia |
| estriol | 2 - 6mg/dia |
| Parenteral | |
| E2 percutâneo | 1,5 a 3mg/dia |
| E2 transdérmico | 25 - 50 - 100µg/dia, a cada 3 e 1/2 dias |
| E2 implante | 25 - 50 - 100mg a cada 4 - 6 meses |
| Vaginal | |
| promestriene | 10mg/dia |
| EC | 0,625mg/dia |
| estriol | 1 - 2mg/dia |

Progestogênicos

| Via de administração | Dose |
|--------------------------------------|------------------------|
| Oral | |
| acetato de medroxiprogesterona (AMP) | 2,5 - 5 - 10mg/dia |
| noretisterona (NET) | 0,35 - 0,7 - 1,5mg/dia |
| acetato de noretisterona (NETA) | |
| | 1 - 2- 5mg/dia |
| progesterona micronizada (P) | 100 - 200 - 300mg/dia |
| levonorgestrel (LNG) | 30 - 90µg/dia |
| acetato de ciproterona (ACP) | 1 - 2mg/dia |
| Parenteral | |
| A M P | 50 - 100mg/mês |
| progesterona oleosa | 50 - 100mg/dia |
| NETA transdérmico | 0,25mg - 4/4dias |
| progesterona gel | 50 - 100mg/dia |

Hormônios especiais, androgênicos, associações estroandrogênicas

| Oral | Dose |
|--|------------------------|
| tibolona | 2,5mg/dia |
| metiltestosterona | 2,5 - 5mg/dia |
| benzoato de estradiol + propionato de testosterona * | 1,0 - 20mg - IM mensal |

Em relação aos esquemas de TRH , são os usuais:

- 1 estrogênios isoladamente
- 2 estrogênios associados aos progestogênicos, em esquemas cíclicos-seqüenciais
- 3 estrogênios e progestogênicos administrados continuamente, sem interrupção
- 4 os hormônios ditos especiais, os androgênicos e as associações estroandrogênicas

Os estrogênios são utilizados em TRH em doses capazes de manter níveis plasmáticos suficientes para aliviar os sintomas vasomotores, reverter a atrofia genital, prevenir a osteoporose e promover cardioproteção. Sabe-se, da experiência clínica, que esses objetivos são atingidos quando os níveis plasmáticos das mulheres sob reposição assemelham-se aos observados na fase folicular inicial de mulheres no menacme.

Doses de 0,625mg de estrogênios conjugados determinam níveis séricos de estradiol em torno de 30 a 50 pg/ml e, de estrona, de 153 pg/ml. Doses de 1mg de valerato de estradiol, por via oral, produzem níveis de 50 pg/ml de estradiol e de 160 pg/ml de estrona. A sua administração por via transdérmica determina níveis séricos adequados por mais tempo quando se utilizam os sistemas chamados matriciais, quando comparados com os de reservatório. Os níveis séricos de estradiol obtidos

com 50mg de estradiol transdérmico variam de 33 a 62 pg/ml e, os de estrona de 38 a 45 pg/ml. O estradiol, quantitativamente, é o estrogênio intranuclear predominante e, portanto, o de maior ação na mulher submetida a estrogenerioterapia.

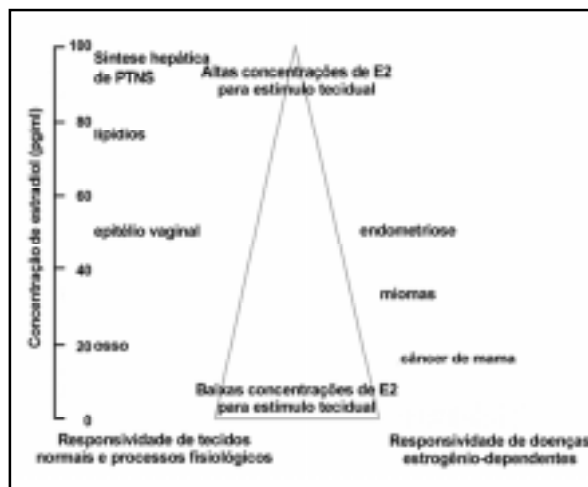


Figura 1

Barbieri, 1998

Quanto a equivalência, 0,625mg de estrogênios conjugados equivalem a 1mg de valerato de estradiol e a 50mg de estradiol de liberação transdérmica.

Reserva-se a via vaginal para as mulheres mais idosas, sem indicação para a estrogenerioterapia sistêmica, mas com sintomas geniturinários. Em geral são utilizados cremes vaginais contendo estriol, estrogênios conjugados ou o promestriene, este, ao contrário dos demais, não absorvido pela mucosa vaginal.

A adição dos progestogênicos em TRH indica-se pela redução da incidência de hiperplasia e do carcinoma do endométrio.

A maioria dos estudos sobre a proteção cardiovascular baseou-se na reposição por via oral, utilizando preferentemente como estrogênio os conjugados e, como progestogênio, o acetato de medroxiprogesterona. Mais ainda, os chamados esquemas cíclicos-seqüenciais.

Tais estudos abrangeram variados aspectos, como:

- 1 a comparação dos benefícios dos hormônios em relação a eliminação do tabagismo e a prevenção da hipertensão.
- 2 o risco relativo em relação a ajustes para a idade, o fumo, o diabetes, o colesterol e a hipertensão utilizando arteriografia coronariana.

Há, em Speroff (Speroff, L, Glass RH & Kase NG - Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999), excelente revisão sobre os principais estudos observacionais das últimas décadas, os quais passaremos a minuciar.

Em estudos de coorte, dois apresentaram dados conflitantes. O Walnut Creek Study, em sua primeira versão tinha somente 26 mulheres com infarto e somente 9 eram usuárias de estrogênios. Uma revisão desse estudo mostrou 50% de redução das mortes por doenças cardiovasculares quando ajustados todos os fatores. O Framingham Heart Study, com dados publicados em 1978 e em 1985, apresentou 50% de aumento no risco de doença cardiovascular nas usuárias de estrogênios, embora não tenha havido diferença entre os casos fatais entre um e outro grupo. Análise subsequente dos dados pelos próprios autores (desconsiderando a angina) reverteram a conclusão.

O Nurse's Health Study, com 16 anos de follow-up, utilizando o ajuste idade-risco relativo de doença coronariana mostrou 40% de redução em usuários de estrogênios isoladamente e de 61% quando da associação estrogênios / progestogênios. Não se observou associação entre o uso e incidência de acidente vascular encefálico (AVE), embora tenha havido relativamente poucos AVE nessa coorte. Ajustes em relação a dieta, uso de vitaminas e de aspirina, exercícios físicos, não alteraram as conclusões. Os efeitos benéficos começaram a diminuir após três anos de interrupção dos medicamentos. Houve evidências de que doses mais elevadas seriam desaconselháveis, porque houve um aumento aparente no risco de doença coronariana entre mulheres usando mais de 0,625 mg de estrogênios conjugados por dia. O risco de mortalidade dentre as usuárias reduziu-se em 37%, efeito verificado mesmo após ajustes em relação a dieta, a ingestão de álcool, o uso de vitaminas ou de aspirina e de exercícios.

O Lipid Research Clinics Follow-Up Study (prospectivo, acompanhando 2270 mulheres em 8,5 anos) mostrou redução de 63% no risco de doenças cardiovasculares fatais em usuárias, incluindo fumantes e não fumantes.

O National Health Examination Survey Epidemiologic Follow-Up foi um estudo longitudinal de coorte derivado do first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I) executado de 1971 a 1975. O uso do estrogênio reduziu significativamente (40% a

60%) o risco de doença cardiovascular, independentemente do tempo de menopausa.

Usuárias por longo tempo (10-25 anos), estudadas no Kaiser Permanent Medical Care Program in California, mostraram 46% de redução nas mortes por todas as causas, grandemente devida produção a diminuição das doenças cardiovasculares. Mulheres utilizando estrogênios por mais de 15 anos tiveram redução 30% maior no risco de mortalidade do que usuárias por pouco tempo.

Estudos utilizando tomografia computadorizada para demonstração de acúmulo de cálcio nas artérias coronarianas, mostraram pequena quantidade em mulheres com menos de 60 anos, uma prevalência semelhante a de homens da mesma idade nas com mais de 60 anos e menos cálcio (e portanto menor intensidade de doença coronariana) em mulheres na pós menopausa quando utilizando estrogênios.

Questão importante tem sido levantada, aventando a hipótese de que o tratamento com estrogênio seja um fator que colocaria as usuárias em um grupo de baixo risco para doença cardiovascular (o efeito "usuária saudável"). A questão foi considerada pelo Lipid Research Clinics, o Leisure World Study e o Nurse's Health Study. Também um estudo de coorte na Southeastern New England detectou níveis semelhantes de colesterol, HDL-colesterol, índice de massa corporal e pressão arterial nas usuárias e não usuárias, indicando que a seleção de mulheres mais saudáveis para o uso do estrogênio não explica completamente o efeito benéfico do hormônio sobre o risco para doença cardiovascular. Resumindo: mulheres com fatores de risco equivalentes, desde o início, para doença cardiovascular tem evidenciado benefício de proteção da TRH no grupo tratado em comparação com as não usuárias. No entanto, essas conclusões não são definitivas.

TRH e acidente vascular encefálico (AVE)

A incidência de AVE em mulheres entre 45 e 64 anos (1-2 por 1000 por ano) mudou pouco nas últimas décadas. Contudo, as taxas de mortalidade se reduziram. Ao contrário dos resultados uniformes sobre o benefício da TRH em relação à doença coronariana, os dados epidemiológicos quanto ao uso de estrogênios e o AVE, nos últimos 20 anos, não são coerentes, tanto para os acidentes tromboembólicos quanto para os hemorrágicos. Alguns estudos apontam redução do risco associada à TRH, enquanto outros não mostram qualquer efeito nesse sentido tanto quando do emprego

apenas do estrogênio quanto do uso em associação com progestogênio.

Assim, e por exemplo, o estudo prospectivo do Leisure World mostrou redução total de 46% no risco de morte por AVE e uma redução de 79% em usuárias por pouco tempo, mesmo considerando-se mulheres hipertensas e não hipertensas e fumantes ou não fumantes. Os dados foram semelhantes aos observados em relação a mortes por infarto do miocárdio.

Ao contrário, o Nurse's Health Study mostrou pequeno aumento (não estatisticamente significativo) quanto ao risco de AVE tromboembólico em usuárias do estrogênio.

Dentre essa mistura de resultados, há uma observação consistente: todos os estudos de coorte (com número suficiente de casos) que avaliaram o impacto do uso de hormônios e o risco de morte por AVE mostraram resultado benéfico. Por exemplo, o NHANES recrutou grande coorte de mulheres entre 1971 e 1975 para análise epidemiológica. O follow-up longitudinal estudou amostra de 1910 mulheres brancas na pós-menopausa. O uso de hormônios reduziu em 31% a incidência de AVE e apontou redução significativa de 63% na mortalidade. Os riscos relativos se mantiveram, mesmo após o ajuste quanto a idade, hipertensão, diabetes, peso, fumo, situação sócio-econômica e doença cardiovascular prévia. Especificamente, esse estudo foi criticado quanto ao fato de que se deveria esperar menor incidência da doença nas usuárias, já que seriam mais saudáveis. Após ajuste quanto atividade física como indicador de bom estado geral de saúde, os riscos permaneceram os mesmos. Em função do tamanho dessa coorte e da magnitude do efeito hormonal, os resultados permitiram concluir que a TRH diminui a severidade dos AVEs e, assim reduz a incidência de acidentes fatais.

TRH e hipertensão arterial

A hipertensão é tanto um problema nos idosos quanto um fator de risco para mortalidade para doença cardiovascular. Estudos mostraram tanto uma pequena mas estatisticamente significativa diminuição da pressão arterial (PA) quanto nenhum efeito. Os dados se referem a mulheres normotensas e hipertensas. A adição do progestogênio não modificou a resposta. A descontinuação da TRH em mulheres com hipertensão não resultou em diminuição da pressão arterial (efeito esperado se o tratamento tivesse determinado elevação da PA)

e mesmo em algumas pacientes, a descontinuação foi seguida por aumento da PA. A administração de estrogênios por via transdérmica em mulheres com hipertensão foi acompanhada de queda da PA, do pulso e dos níveis circulantes de noradrenalina. Os casos raros de aumento da PA quando do uso de estrogênios por via oral são atribuídos a reações idiosincráticas. Como consequência do efeito benéfico do tratamento adequado com estrogênio sob o risco de doença cardiovascular, pode-se afirmar que uma mulher com hipertensão controlada tira proveito do efeito benéfico do estrogênio. Aliás, o Nurse's Health Study mostrou redução no risco de doença coronariana nessas mulheres. Na verdade, as mulheres hipertensas devem ser cuidadosamente avaliadas em intervalos de 3 a 6 meses.

Doença cardiovascular e progestogênios

Veja que o benefício do estrogênio sobre a DCV é de grande impacto, necessário se torna avaliar se a associação com progestogênio diminui os efeitos sobre o sistema cardiovascular. Enquanto estudos de uso por curto prazo sugerem efeito negativo (ou seja, diminuição do efeito benéfico do estrogênio), estudos por longo prazo indicam que esse efeito desaparece com o tempo. Em regimes sequenciais, revisão da literatura sugere uma relação dose-resposta. Queda no HDL foi verificada em tratamentos por 10 dias com noretindrona (5mg), acetato de megestrol (5mg), levonorgestrel (250µg) e mesmo com acetato de medroxiprogesterona (10mg). Não houve alteração significativa quando do emprego de progesterona micronizada (200mg). Esta dose determina níveis de progesterona semelhantes aos da fase lútea do ciclo menstrual. Do mesmo modo, doses "fisiológicas" de progestogênio sintéticos não tem efeito adverso sobre o HDL. Na verdade, parece que o efeito benéfico sobre os lipídeos e as lipoproteínas é maior nas usuárias apenas dos estrogênios do que naquelas que utilizam a associação. Em esquemas de administração contínua, verificou-se efeito benéfico sobre o colesterol total e o LDL, mas atenuação do efeito sobre o aumento do HDL. As diferentes associações incluíram estradiol e levonorgestrel, estradiol e 1mg de acetato de noretindrona, etinil-estradiol e 0,5 a 1mg de acetato de noretindrona e 0,625mg de estrogênios conjugados +2,5 ou 5mg de acetato de medroxiprogesterona.

Na verdade, a massa das evidências indica que a adição do progestogênio atenua, mas não elimina a elevação do HDL determinada pelo estrogênio,

enquanto são mantidos os efeitos sobre a queda do colesterol total, o LDL, a lipoproteína (a) e a apolipoproteína. Estudos de Dopplerfluxometria não mostraram efeitos do uso de progesterona ou do acetato de medroxiprogesterona sobre a diminuição da resistência vascular determinada pelos estrogênios.

Comentário particular merece o estudo PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions). Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, com placebo-controle, realizado durante três anos em 7 clínicas americanas e incluindo 875 mulheres na pós menopausa, distribuídas segundo os seguintes esquemas:

- 1 Placebo
- 2 Recebendo apenas estrogênios, 0,625mg de estrogênios conjugados/dia, continuamente
- 3 Esquema seqüencial, com 0,625mg de estrogênios conjugados, continuamente, e 10mg de acetato de medroxiprogesterona do dia 1½ ao dia 12 de cada mês
- 4 Esquema seqüencial com 0,625mg de estrogênios conjugados diariamente e 200mg de progesterona micronizada, dos dias 1 a 12.
- 5 Esquema combinado contínuo: 0,625mg de estrogênios conjugados e 2,5mg de medroxiprogesterona, diariamente.

A análise estatística mostrou que o aumento dos níveis de HDL foi maior quando do uso isolado de estrogênios e com o esquema seqüencial estrogênio-progesterona micronizada. Contudo, como nos estudos anteriormente citados, a queda do LDL-colesterol foi a mesma nos três grupos de tratamento e estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo. Não houve diferenças significativas na pressão sistólica, embora gradualmente todos os grupos tenham apresentado aumento relacionado a idade. Não houve diferenças na pressão diastólica, mesmo relacionada à idade. O grupo placebo mostrou o aumento de fibrinogênio que costuma surgir após a menopausa. Todos os esquemas de tratamento impediram esse aumento. Nos grupos tratados verificou-se ligeiro decréscimo na insulina e na glicemia de jejum, com maior efeito nas mulheres com níveis mais altos de insulina. O achado demonstra o efeito benéfico sobre a resistência insulínica e mais, que a adição de qualquer dos progestogênios não alterou a resposta. O estudo PEPI mostrou o efeito favorável sobre o risco de doença cardiovascular tanto em mulheres utilizando apenas estrogênios quanto naquelas que fizeram uso de combinações estrogênios-progestogênio. A questão principal é se é justificável concluir que a combinação estrogênio mais

progesterona micronizada é clinicamente melhor devido ao efeito sobre o HDL. Estudos mostraram que, 1mg de aumento no HDL é compatível com 2 a 3% de queda nas taxas de doença cardiovascular. A se considerar esse dado, a diferença entre a associação estrogênios mais progesterona micronizada comparada com a de estrogênios mais medroxiprogesterona (3mg de diferença do HDL) levaria a 9% de queda no risco. Mas, é preciso considerar que muitos dos efeitos benéficos dos estrogênios em termos de doença cardiovascular são efeitos dinâmicos sobre o fluxo sanguíneo, a aterosclerose, o sistema de coagulação e os níveis de insulina. Em vista desse impacto complexo e multifatorial, torna-se reduzida a pequena diferença no HDL. Mais do que isso, o PEPI demonstrou serem idênticos os efeitos benéficos em todos os grupos tratados, sobre o LDL, o fibrinogênio, e os níveis de insulina e de glicose.

Em estudo finlandês utilizando a ultra-sonografia, mulheres que fizeram uso do valerato de estradiol e levonorgestrel apresentaram redução em grandes placas ateroscleróticas arteriais em níveis semelhantes aos das que utilizaram estrogênios isoladamente, apesar do impacto negativo sobre o HDL, semelhante ao observado no PEPI. Por ter sido randomizado e ter mostrado melhor efeito nas mulheres em uso de estrogênios do que naquelas do grupo placebo, o PEPI veio negar a afirmação de que o efeito benéfico dos hormônios se devia ao fato de utilizá-los em mulheres mais saudáveis. De todo modo, não é tão claro, ao se considerarem diferentes trabalhos, o quanto os progestogênios diminuem os benefícios dos estrogênios na prevenção das doenças cardiovasculares. É assunto um tanto confuso. De todo modo, vários estudos tem demonstrado o efeito benéfico da associação em diferentes esquemas e com diferentes preparados, na incidência de infarto do miocárdio, AVE, na mortalidade por doença isquêmica cardíaca e hemorragia cerebral.

Do mesmo modo, na redução do risco de re-infarto em mulheres, redução nas placas ateroscleróticas da aorta, da carótida e das artérias ilíacas. Há indícios de que, com o uso a longo prazo, o efeito nocivo dos progestogênios sobre o HDL tende a atenuar-se. O Nurse's Health Study, inclusive, demonstrou que o risco relativo de morte foi reduzido em 54% nas usuárias da associação e em 31% nas usuárias apenas de estrogênio. Quanto ao risco de doença coronariana, diminuiu 40% nas usuárias de estrogênios e 61% naquelas da associação. Não foi encontrada explicação plausível.

O estudo HERS

Todas as conclusões apontadas sofreram grande abalo com a publicação em 1998 dos dados levantados pelo Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS).

O HERS foi o estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado visando avaliar o efeito da associação de 0,625mg de estrogênios conjugados e 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona, em esquema contínuo, na redução de eventos coronarianos em mulheres com doença coronariana prévia. Em 20 centro norte-americanos, entre fevereiro de 1993 e julho de 1998, foram randomizadas 2763 mulheres, 1380 pacientes no grupo tratado e 1383 no grupo placebo, todas com características de base semelhante: idade (média de 66,7 anos), percentual de fumantes, diabéticas, níveis de pressão sistólica e diastólica, LDL e HDL-colesterol, triglicerídeos, tempo de pós-menopausa, índice de massa corporal, exercícios, uso de estrogênios na pós-menopausa, revascularização coronariana percutânea.

No total, houve 172 casos de infarto ou morte por doença coronariana no grupo tratado e 176 no grupo placebo, sem diferença portanto. A distribuição desses eventos no decorrer dos 4 anos do estudo foi porém diferente:

| | Tratado | Placebo | RR (IC - 95%) |
|--------|-----------|-----------|------------------|
| 1½ ano | 57 casos | 38 casos | 1.52 (1.01-2.29) |
| 2½ ano | 47 casos | 48 casos | 1.00 (0.67-1.49) |
| 3½ ano | 35 casos | 41 casos | 0.87 (0.55-1.37) |
| 4½ ano | 33 casos | 49 casos | 0.67 (0.43-1.04) |
| Total | 172 casos | 176 casos | |

Hulley S, Grady, Bush T. et al. *J Am Med Assoc*, 280:605-18, 1998

De fato, houve um aumento de eventos no 1½ ano (especialmente nos 4 primeiros meses) e, depois de 2 anos de tratamento, o início de efeito benéfico (embora o risco relativo não tenha sido estatisticamente significativo, houve tendência para se tornar significativo). Os autores atribuem a melhoria notada com a maior duração do tratamento a um efeito favorável sobre os lipídeos, decréscimo de 11% no LDL-colesterol e um aumento de 10% no HDL-colesterol após 1 ano, comparados com os níveis do grupo placebo.

Como conclusão, afirmam "A associação de 0,625mg de estrogênios conjugados mais 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona (esquema combinado contínuo) não reduz o risco de eventos coronarianos em mulheres na pós menopausa com doença

cardiovascular estabelecida. Houve aumento no risco de tromboembolismo venoso e de doenças da vesícula biliar. Com base nesses achados, não é recomendável que se inicie este tratamento com vistas a proteção secundária de doença cardiovascular. Entretanto, devido ao padrão favorável após vários anos, as pacientes em uso de TRH por longo período não devem interromper o tratamento visando a prevenção secundária de doença cardiovascular. As evidências parecem demonstrar que o efeito da reposição hormonal é benéfico nestas circunstâncias."

Os resultados do HERS foram surpreendentes, contradizendo a esmagadora evidência dos estudos observacionais sobre o efeito preventivo da TRH sobre as doenças coronarianas.

Duas possíveis explicações foram dadas pelos autores em relação as conclusões do HERS e as dos estudos prévios. Primeiro, a crítica que mais se faz em relação aos estudos observacionais: bias de seleção, especificamente a de que mulheres saudáveis escolhem mais a TRH e portanto apresentam menos doença coronariana. É preciso lembrar no entanto e como já citamos, que diversos estudos incluíram ajustes sobre esse fator e continuaram demonstrando a ação favorável da hormonioterapia. Outra crítica, a de que os estudos observacionais fixaram-se em maior número de mulheres mais jovens, enquanto o HERS estudou mulheres mais velhas e com doença coronariana grave. Contudo, é preciso lembrar a existência de estudos observacionais que avaliaram o efeito da TRH em mulheres com doença pré existente (infarto, AVE, hipertensão), e que mostraram efeito benéfico: o Leisure World Study e o Lipids Research Clinics Study, por exemplo. Ainda, o aumento da taxa de sobrevivida de 5 anos em mulheres com doença coronariana severa, documentada por angiografia. A terapêutica estrogênica reduz a taxa de reestenose em mulheres que sofreram tanto angioplastia coronariana quanto aterectomia percutânea. Do mesmo modo, mulheres que se submeteram a cirurgia coronariana por bypass, quando usuárias, apresentaram índices de sobrevivida de 10 anos superiores. Após angioplastia coronariana, o emprego de estrogênios melhorou a taxa de sobrevivida e diminuiu a incidência subsequente de infartos do miocárdio.

O HERS apresenta também divergência com estudos recentes que demonstram poder o estrogênio determinar regressão na aterosclerose. Estudos de imagem demonstraram redução da espessura da íntima e, ainda, que o acréscimo do progestogênio não diminuiu o efeito. Também, o

| | Pré-suposições | Real |
|--|----------------|---------------|
| Frequência de eventos clínicos (no grupo placebo) | 5% ao ano | 3,3% ao ano |
| Taxa de abandono | 5% no 1½ ano | 18% no 1½ ano |
| Frequência de conversão de grupo placebo a grupo tratado | 1% ao ano | 1,7% ao ano |
| Tempo de duração do estudo | 4,75 anos | 4,1 anos |

Modificado de SperdfL - Maturitas, 31:9-14, 1998

efeito da TRH sobre a redução da aterosclerose é comparável ao obtido com o emprego de medicamentos lipo-redutores.

A comparação entre as pré-suposições do estudo e as consequências reais do HERS revelou importantes diferenças conforme tabela acima.

As diferenças entre as pré-suposições e os efeitos reais levantam a importante questão se o estudo atingiu poder estatístico suficiente que permita conclusões confiáveis. Os autores afirmam que essa relação é parcialmente compensada por um aumento de 18% no recrutamento das pacientes. No entanto, o motivo pelo qual o follow-up foi menor do que o esperado é que a maioria das mulheres foi inserida próximo do fim do período de recrutamento. O fato afeta seriamente a acurácia da duração do tratamento já que o recrutamento tardio para o HERS minimizou este efeito, e, os aparentes benefícios nos anos 4 e 5 não atingiram significância estatística embora um teste de tendência tenha sido significativo. O visível aumento na proteção coincidente com maior duração do tratamento se assemelha aos achados dos muitos trabalhos observacionais. O aumento dos eventos adversos verificado no primeiro ano é difícil de ser compreendido. A explicação mais simples, inclusive feita pelos autores, é atribuir a ação deletéria a efeitos protrombóticos do estrogênio. É preciso lembrar que o aumento dos eventos clínicos no primeiro ano do HERS consistiu de problemas arteriais e não venosos. Um grande número de evidências, como já afirmamos, indica ter a TRH (com ou sem progestogênio) uma atuação sobre os fatores de coagulação, favorecendo a fibrinólise, o que protege contra a trombose. Níveis reduzidos de fibrinogênio, fator VII e do PAI-I são observados em mulheres na pré-menopausa, em contraste com valores elevados da menopausa. O emprego de estrogênios isoladamente ou associados a progestogênios impede esse aumento. Há também incremento da atividade fibrinolítica, outro possível mecanismo cardio-protetor, mediado, ao menos parcialmente, pelo óxido nítrico e a prostaciclina. A agregação plaquetária também é reduzida pelo tratamento estrogênico, resposta essa levemente atenuada pelo acetato de medroxiprogesterona.

Contudo, um estudo randomizado de 1 ano

mostrou que a adição da medroxiprogesterona sequencial ou continuamente determinou efeito mais favorável sobre os fatores de coagulação que o uso isolado do estrogênio. Tem-se afirmado que doses apropriadas da hormonioterapia não tem efeito adverso sobre os fatores de coagulação. O fibrinopeptídeo A é indicador da formação de trombina. Estudo de 3 meses, utilizando 0,625mg de estrogênios conjugados não determinou alteração significativa no fibrinopeptídeo A e na formação de trombina. Talvez haja uma diferença nos efeitos a curto e a longo prazo. Talvez mulheres mais idosas e com aterosclerose respondam de maneira diferente que mulheres mais jovens e mais saudáveis: o aumento da idade e a doença podem alterar a sensibilidade trombótica ao estrogênio, talvez pela presença de placas instáveis de aterosclerose. As alterações favoráveis no sistema de coagulação podem contribuir para a proteção do sistema cardiovascular pelos estrogênios, devido a inibição da trombose arterial. Mas, como pode haver efeito benéfico sobre a trombose arterial, quando há um aumento no risco de trombose venosa? Qual é a diferença entre a coagulação venosa e a arterial? O sistema venoso possui baixo fluxo, apresentando fibrinogênio alto e menor quantidade de plaquetas, ao contrário do alto fluxo arterial, este com fibrinogênio baixo e maior quantidade de plaquetas. Assim, é compreensível o porque desse dois sistemas poderem responder de diferentes maneiras. Diminuições da antitrombina III e da proteína S, associadas ao tratamento estrogênico, e uma alteração de hipercoagulação, pode ter grande efeito sobre o sistema venoso. Fator confundidor do HERS é o de que os resultados possam refletir o impacto do uso contínuo do acetato de medroxiprogesterona. Estudos sobre fatores de coagulação não demonstraram efeito deletério do medicamento. Porém, há razões para se crer que o emprego contínuo da medroxiprogesterona possa diminuir e mesmo bloquear os efeitos do estrogênio sobre a aterosclerose e a função vasomotora. Em macacas, há evidência de que a medroxiprogesterona se contrapõe ao efeito favorável dos estrogênios conjugados tanto no processo de aterosclerose quanto na vasodilatação, mas não é capaz de impedir totalmente a ação do estrogênio na inibição da aterosclerose. A redução desse efeito do estrogênio torna a mulher com doença coronariana mais sensível a qualquer efeito

trombogênico ou isquêmico do estrogênio? Estudo sobre a regressão da aterosclerose realizado em macacas demonstrou que os estrogênios conjugados exercem efeitos favoráveis, devido a remodelação do tecido conectivo aórtico determinada pela diminuição dos lipídeos; o acetato de medroxiprogesterona impede essa ação. O HERS indica a diferença entre os regimes seqüenciais e contínuos de tratamento por estrogênios e progestogênios? Os estudos observacionais não mostraram que a associação de progestogênio ao estrogênio tenha produzido atenuação do efeito benéfico contra eventos coronarianos. Contudo, essa evidência é praticamente derivada do emprego de regimes seqüenciais, já que o uso de métodos contínuos, mais recente, não permitiu ainda número suficiente de observações que permita estudos epidemiológicos. Embora seja desapontador que tão altos investimentos como os do HERS não tenham conduzido a resultados definitivos, as contradições com estudo biológicos prévios, as relações com vista ao poder estatístico, e a discordância com grande número de estudos observacionais significam que conclusões definitivas devam aguardar os resultados de outros estudos. Há outras opções de tratamento e produtos com novas combinações surgem a todo instante. Neste momento, as opções terapêuticas devem ser informadas as clientes e com elas discutidas, adequando-as, as necessidades individuais.

Dúvidas semelhantes as suscitadas pelo estudo HERS, foram levantadas, nos últimos tempos, por outras avaliações: o Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA), o Papworth HRT Atherosclerosis Study e os primeiros dados obtidos pelo Women's Health Initiative (WHI).

O ERA foi um estudo sobre a progressão da aterosclerose medida por angiografia coronariana quantitativa (diâmetro luminal mínimo). O estudo foi randomizado e abrangeu apenas 309 mulheres na pós-menopausa idosas, (média de 65,8 anos) e com doença cardíaca coronariana. Foram utilizados três esquemas: placebo, estrogênios conjugados isoladamente (0,625mg/dia), uso contínuo, e estrogênios conjugados 0,625mg mais 2,5mg/dia de acetato de medroxiprogesterona - uso contínuo. O seguimento foi de 3,5 anos e não houve diferença de resultados entre os grupos.

Em 2000, os primeiros dados do WHI, estudo abrangendo 16500 mulheres e preciso para terminar em 2005, mostrou no grupo tratado pequeno aumento na incidência de trombose venosa, infartos, e AVE durante os primeiros 8 meses do estudo. Embora após 2 anos os efeitos benéficos tenham se

iniciado, algumas pacientes começaram a abandonar o estudo. O Data and Safety Monitoring Board do WHI tem recomendado que sejam reconduzidas ao tratamento já que o risco, se existente, tende a reduzir-se com o passar do tempo. Ainda em 2000, os resultados do Papworth Study foram apresentados. Trata-se de estudo com reduzido número de mulheres com doença coronariana, realizado durante 4 anos. Não houve diferença entre os grupos tratado e placebo, embora o esquema utilizado tenha incluído estradiol transdérmico e noretindrona em vez de estrogênios conjugados e medroxiprogesterona.

Em 2001, uma nova revisão do Nurse's Health Study, avaliando o risco para doença coronariana em mulheres com infarto do miocárdio prévio ou com aterosclerose coronariana, considerou 2489 mulheres, das quais 213 tinham apresentado as doenças. Os 20 anos de follow-up (1976-1996) mostrou também aumento da recorrência nas usuárias por pouco tempo, mas diminuição a longo prazo. Não houve diferença significativa entre as usuárias de estrogênios isoladamente e aquelas da associação.

Então, o que fazer em relação a esses dados conflitantes?

Quanto ao WHI, não é um estudo apenas sobre prevenção primária já que pelo menos 15% das envolvidas apresentaram doença coronariana prévia e algumas antecedente de infarto e cirurgia por bypass. Até que os dados finais sejam determinados, não se pode desprezar a idéia de que o aumento nos eventos coronarianos se concentra nesse grupo.

Merece consideração o fato de que as mulheres do grupo placebo receberam estatinas em percentual maior que as do grupo tratado. Também no HERS, apesar de no início as participantes terem sido niveladas inclusive em relação a esse dado, no decorrer do estudo a prescrição passou a ser maior no grupo placebo do que no grupo tratado.

Desse modo julgamos poder estender aos últimos estudos as dúvidas já enumeradas por César Eduardo Fernandes ao comentar o estudo HERS:

- Tais estudos condenam em definitivo a prevenção secundária das DCV?
- Devemos suspender a TRH em pacientes que já a utilizam?
- Seria ideal o regime terapêutico utilizado no grupo tratado das pacientes?

- Existem outras opções com maior racionalidade de TRH que não foram avaliadas?
- Caso testados os outros regimes terapêuticos poderiam oferecer resultados diferentes, incluindo benefícios cardiovasculares e redução de novos eventos coronarianos em pacientes com DCV estabelecida?

Algumas das respostas a esses questionamentos já foram dadas em linhas anteriores.

O papel da TRH na proteção cardiovascular continua uma questão em aberto. Novos estudos estão em andamento, como o WELL-HART (Women's estrogen-progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial), o WAVE (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen), o EAGAR (Estrogen And Graft Atherosclerosis Research), o WISDOM (Women's International Study of long Duration Estrogen after the Menopause) e o próprio WHI (Women's Health Initiative), já citados.

Até que esses dados estejam disponíveis a terapêutica de reposição hormonal, a nosso ver, desempenha papel na prevenção primária da doença cardiovascular.

Quanto à prevenção secundária, as pacientes que já a utilizam não devem interrompê-la. Quanto às pacientes que irão iniciá-la, é necessário acurado acompanhamento especialmente no primeiro ano.

Óbvio é que, em ambas as situações, é preciso considerar todos os fatores de risco, atuando, simultaneamente, naqueles modificáveis: tabagismo, diabetes, hipertensão arterial, atividade física, tratamento do sobrepeso e da obesidade, de problemas vasculares periféricos e inclusive das dislipidemias. A TRH associada às estatinas tem mostrado efeito altamente benéfico.

A idade e os antecedentes familiares ou da própria cliente devem ser considerados. Alguns marcadores, como por exemplo o fator V Leiden e a protrombina 20210 A, nos casos de tromboembolismo, apenas para citar uma situação específica, podem ser utilizados como avaliadores de prognóstico.

Enfim, a TRH não é elixir da longa vida. Necessário se torna analisar caso a caso, avaliando os riscos e os benefícios. Há de se pensar na melhoria da qualidade de vida da mulher.

Os problemas da menopausa não devem ser abordados apenas pelo ginecologista ou pelo

cardiologista ou pelo endocrinologista, pelo neurologista, ou o reumatologista...

O atendimento há de ser conjunto, integrado. O que ocorre é que o ginecologista é muitas vezes o "ponto de acesso" da mulher aos cuidados médicos. Cabe a nós, o papel de "encaminhador" para a resolução de outros problemas de saúde.

Referências bibliográficas

1. Bush TL. Lessons from HERS: The null and beyond JWH, 7:781-3, 1998
2. FEBRASGO - Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Climatério - Manual de Orientação, 1995.
3. Fernandes SE. HERS: análise crítica e perspectivas da TRH na prevenção primária e secundária de DAC. Conferência. São Paulo, 2002.
4. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurse's Health Study. A prospective, observational study. Ann Intern Med, 135:1-8, 2001.
5. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. HERS Study Research Group. JAMA, 280:605-613, 1998.
6. Lauritzen C. A critical European view of the HERS trial. Maturitas, 31:15-19, 1998.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol, 77:suplemento III, 2001.
8. Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. Abordagem diagnóstica e manuseio terapêutico da doença coronária crônica: diretrizes oficiais da SBC/RJ - SOCERJ. Rev SOCERJ, 11, 1998.
9. Speroff L. The heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Maturitas, 31:9-14, 1998
10. Speroff L, Glass RH & Kase NG. Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999.

* Especial agradecimento ao Prof. César Eduardo Fernandes, Presidente da Sociedade Brasileira do Climatério pelo fornecimento de material utilizado neste artigo.