

Artigo  
Original

## Efeito da Terapia de Reposição Hormonal e do Raloxifeno a Curto Prazo sobre o Intervalo QTc e Dispersão de QTc em Mulheres Idosas com Hipertensão Arterial Sistêmica

10

Short term effect of hormone replacement therapy and of raloxifene on QTc interval and QTc dispersion in elderly women with systemic arterial hypertension

Monica Amorim de Oliveira, LÍlian Soares da Costa, Valeria Siqueira Martins, João Carlos Tress, José Mendes Aldrighi, Mauricio Wajngarten, Otavio Celso Eluf Gebara e Cantidio Drumond Neto

Santa Casa da Misericórdia (RJ), Instituto do Coração (SP)

**Palavras-chave:** Intervalo QTc, Raloxifeno, Hipertensão arterial

**Key words:** QTc interval, Raloxifene, Arterial hypertension

### Resumo

**Objetivo:** Dados encontrados na literatura sugerem que a terapia de reposição hormonal (TRH) pode promover alteração de repolarização e taquicardia ventricular. Como consequência houve um interesse na terapia com raloxifeno (R), um modulador seletivo do receptor do estrogênio, em função do seu potencial em apresentar a maioria dos efeitos benéficos do estrogênio, enquanto evita a maioria dos seus efeitos adversos.

**Métodos:** Este estudo randomizado, duplo-cego e cruzado teve o objetivo de comparar o efeito do R com o TRH, no intervalo QT no eletrocardiograma, em 30 mulheres hipertensas, com idade média de  $69 \pm 13$  anos (61-82 anos) após um período *run-in* com hidroclorotiazida 12,5mg uma vez ao dia. O intervalo QT foi corrigido (QTc) para a frequência cardíaca e a dispersão do QT (QTd) foi definida como a diferença entre os intervalos QT máximo e mínimo em quaisquer 2 derivações. As medidas foram realizadas no período basal, após 8 semanas de TRH (estradiol transdérmico +noretisterona) e após 8 semanas de R (60mg), com um período de *wash-out* entre as duas terapias.

**Resultados:** Verificou-se que R e TRH aumentaram QTc numa mesma extensão quando comparado aos níveis basais ( $p < 0,05$ ), embora não haja diferença significativa entre eles apesar dos valores de QTd.

**Conclusão:** Os resultados encontrados neste estudo sugerem que o R e o TRH exercem os mesmos efeitos no intervalo QTc em mulheres hipertensas, em pós-menopausa, não demonstrando qualquer efeito no QTd. Tal resultado deve encorajar futuros estudos para avaliar o impacto em eventos clínicos.

### Abstract

**Objective:** Published data have suggested that hormone replacement therapy (HRT) may alter repolarization and ventricular tachycardia. Consequently, there has been interest in raloxifene therapy (R), a selective estrogen-receptor modulator, because of its potential to retain most of the beneficial effects of estrogen while avoiding most of its adverse effects.

**Methods:** In a randomized single-blind crossover study aiming at evaluating the effect of R and HRT on QT interval on electrocardiogram, we studied 30 hypertensive women with mean age of  $69 \pm 13$  (61-82 yrs) after a run-in period with 12.5 mg hydrochlorothiazide once a day. The QT interval was corrected (QTc) for heart rate and QT dispersion (QTd) was defined as the difference between the maximal and minimal QT intervals in any 2 leads. Measurements were performed at baseline after 8 weeks of HRT (transdermal estradiol+norethisterone) and after 8 weeks of R (60mg) with a 4-week wash-out period between therapies.

**Results:** As shown, R and HRT increased QTc to the same extent when compared with baseline levels ( $p < 0.05$ ) even though there is not significant difference between them despite the QTd values.

**Conclusions:** Our results suggest that R and HRT have the same effects on QTc interval in hypertensive postmenopausal women and do not have any effect on QTd. This may encourage further studies to evaluate the impact in clinical events.

## Introdução

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um dos mais importantes e modificáveis fatores de risco de morbimortalidade cardiovascular, e sua prevalência aumenta progressivamente com a idade<sup>1,2</sup>. A maioria das mulheres, nos Estados Unidos, vive cerca de 30 anos em estado de menopausa, fase da vida freqüentemente acompanhada por um aumento na incidência de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares<sup>3</sup>. Em relação à idade, a menopausa pode acelerar a incidência do aumento da pressão arterial (PA) e da distensibilidade arterial, aumentando o risco cardiovascular<sup>4,5</sup>.

A terapia de reposição hormonal (TRH), indicada para alívio de sintomas vasomotores e prevenção ou tratamento adjuvante de algumas dessas complicações crônicas, como a osteoporose, tem resultados divergentes em estudos clínicos e observacionais<sup>3,6</sup> no que diz respeito a eventos agudos, especialmente cardiovasculares. Os moduladores seletivos de receptores do estrogênio (SERMs) são agentes não-hormonais que se interligam em alta afinidade aos receptores do estrogênio e promovem tanto um efeito agonista quanto antagonista do estrogênio, dependendo do tecido-alvo. O raloxifeno, um desses SERMs, tem efeito agonista em osso, efeito neutro em útero e efeito antagonista em tecido mamário<sup>7</sup>. O estudo *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE), que teve como objetivo primário observar a densidade mineral óssea e risco de fratura vertebral em 7705 mulheres, mostrou, em uma análise secundária com 1035 mulheres com alto risco para doenças cardiovasculares, uma significativa redução nos eventos coronarianos e cerebrovasculares no grupo do raloxifeno, quando comparado ao grupo-placebo<sup>8</sup>. Ao comparar com TRH, o tratamento com raloxifeno mostra melhora similar na distensibilidade vascular, independente da redução da PA<sup>9</sup>.

A duração do intervalo QT, medido pelo eletrocardiograma de 12 derivações e que representa o tempo entre o início da ativação e o fim da repolarização ventricular, pode ser alterada pela TRH. Há suspeita de que o estrogênio contribui para o prolongamento do intervalo QT em mulheres<sup>10</sup>. O prolongamento do intervalo QT pode provocar a instabilidade elétrica ventricular, aumentando o risco de arritmia e de doença arterial coronariana (DAC)<sup>10,11</sup>.

Há poucos estudos do efeito da TRH nas medidas eletrocardiográficas de repolarização e despolarização, alguns inclusive não demonstrando qualquer efeito do TRH no intervalo QT<sup>10-14</sup>; outros

experimentais, demonstrando prolongamento significativo do intervalo QT em coelhas ooforectomizadas recebendo estradiol, quando comparado ao grupo sem tratamento<sup>15</sup>; ou ainda a demonstração de prolongamento do intervalo QT e redução da dispersão do QT em mulheres em TRH, quando comparado ao uso de estrogênio isolado<sup>16</sup>. Num estudo epidemiológico, longitudinal, em mulheres com doença aterosclerótica clínica e subclínica, foi verificado potencial para discreto aumento do intervalo QT e maior risco de prolongamento do QT com TRH<sup>10</sup>. Entretanto, a maioria desses estudos é retrospectiva e com análise de efeitos a curto prazo.

A dispersão do intervalo QT (QTd) também apresenta correlação com o aumento da incidência de arritmias ventriculares e há estudos mostrando seu aumento durante estados com baixos níveis de estrogênio, ou seja, a QTd tendo aumento significativo em mulheres pós-menopausa sem TRH, quando comparadas a mulheres na pré-menopausa ou pós-menopausa em TRH<sup>14</sup>.

Até o momento não são encontrados na literatura estudos sobre os efeitos dos SERMs na análise do intervalo QT ou da QTd.

O objetivo do presente estudo é comparar, em uma população de mulheres idosas com HAS leve a moderada em tratamento, os efeitos da administração de raloxifeno com TRH transdérmico sobre o intervalo QT e QTd.

## Metodologia

O protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e do Instituto do Coração

## População amostral

Foram selecionadas mulheres com história de menopausa fisiológica há pelo menos dois anos, com útero intacto,  $\geq 60$  anos de idade e diagnóstico de HAS<sup>2</sup>. Seiscentas e vinte e três pacientes matriculadas no Ambulatório de Cardiologia foram inicialmente avaliadas e 560 foram excluídas por não preencherem os critérios de inclusão. Foram então selecionadas 63 pacientes que assinaram o TCLE e iniciaram o período de pré-inclusão, necessário para a realização dos exames que completariam os critérios de inclusão e exclusão.

Foram excluídas aquelas com história ou manifestação clínica de angina pectoris e/ou qualquer suspeita de doença coronariana; suspeita ou diagnóstico de trombose venosa profunda e/ou história de tromboembolismo pulmonar; suspeita ou diagnóstico de câncer, especialmente de útero e/ou endométrio; história de acidente vascular encefálico, HAS não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, tabagismo ou etilismo, obesidade, sangramento uterino; presença de alterações em mamografia de alta resolução e/ou ultra-sonografia intravaginal; intolerância à glicose ou diabetes mellitus; níveis de LDL-colesterol  $\geq 190$ mg/dl; níveis de creatinina  $\geq 2,0$ mg/dl; evidências de hepatopatia, caracterizada pelos níveis séricos de transaminases e bilirrubina duas vezes acima dos valores normais; alterações ecocardiográficas clinicamente significantes; contra-indicação à medicação envolvida no estudo, uso de substâncias com ação hormonal; pacientes acamados; pessoas envolvidas diretamente na execução do estudo.

Após realizar os exames do período de pré-inclusão, definidos como exames laboratoriais de sangue, eletrocardiograma (ECG) em repouso, ecocardiograma basal, teste ergométrico (TE), mamografia de alta resolução, ultra-sonografia endovaginal, 28 mulheres foram excluídas por: alterações isquêmicas ao teste ergométrico (n=2), PA sistólica casual  $>179$ mmHg (n=4); Índice de massa corpórea (IMC)  $>29,9$ kg/m<sup>2</sup> (n=3); tabagismo (n=2); LDL  $>189$ mg/dl (n=5); glicemia de jejum  $>110$ mg/dl (n=3); estenose aórtica (n=2); hipertrofia ventricular esquerda (n=4); alterações na mamografia (n=3).

As 35 mulheres selecionadas receberam recomendações sobre a manutenção dos mesmos hábitos alimentares e de atividade física durante todo o período do estudo e foram submetidas ao mesmo tratamento farmacológico para HAS, com hidroclorotiazida 12,5mg, uma dose diária, com a possibilidade de reajuste para 25mg/dia num prazo de 15 dias, caso a PA sistólica permanecesse  $>140$ mmHg e/ou PA diastólica  $>90$ mmHg. Neste período, determinado *run-in* com 45 dias (30-60 dias), a paciente permaneceria apenas com esta medicação e sem ajuste de dose por pelo menos 15 dias. Os exames complementares, ECG e TE, foram então realizados e mais 5 pacientes foram excluídas por HAS não controlada (PA sistólica  $\geq 180$ mmHg). Sendo assim, 30 pacientes foram selecionadas para o período de tratamento, sendo agendadas para a visita de randomização.

## Protocolo do Estudo

Estudo randomizado, cruzado, simples-cego, em que as pacientes selecionadas foram estratificadas em dois grupos para receber, por 8 semanas, o TRH clássico (estradiol 50mcg + noretisterona 250mcg) ou raloxifeno oral 60mg, havendo um período sem medicação, definido como *wash out*, durante 4 semanas.

A avaliação da PA casual e os exames complementares (ECG basal e TE) foram realizados antes e no fim de cada fase do tratamento.

A medida do intervalo QT foi realizada no ECG em repouso de 12 derivações, com velocidade de 25mm/s e ganho de 10mm/mV. O intervalo QT foi medido em 3 batimentos consecutivos, do início do complexo QRS ao ponto de retorno da onda T à linha isoeétrica, definido como segmento TP. O intervalo QT corrigido (QTc) foi obtido pela fórmula de Bazett, definida como  $QTc = QT / \sqrt{RR}$ . A QTd foi definida como a diferença entre os intervalos QT máximo e mínimo em quaisquer 2 derivações<sup>14</sup>. As análises foram feitas por um observador único e "cego".

## Análise estatística

Foram realizados testes apropriados para a normalidade de distribuição da amostra. Os valores de QTc e dispersão do QTc foram analisados. Análise de variância (ANOVA) e teste de Wilks foram usados para processar os dados. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5% bicaudal ( $p < 0,05$ ). Para a análise estatística os dados foram tabulados e analisados usando o Programa SAS (6.11 software)<sup>17</sup>.

## Resultados

Os dados clínicos relevantes da população estudada estão na Tabela 1. A população amostral de mulheres (n=30), em pós-menopausa e em uso de hidroclorotiazida se encontrava na faixa etária de 61 a 82 anos, com média de 69 anos. Nenhuma apresentava diabetes ou obesidade, embora o grupo apresentasse IMC médio de 25,8kg/m<sup>2</sup>.

Não houve diferença significativa na variação do peso corporal com os tratamentos, sendo a média de 62,70kg  $\pm$  8,42 antes de iniciar o tratamento; 62,20kg  $\pm$  8,53 para o grupo do raloxifeno e 62,20kg  $\pm$  8,45 para o grupo da TRH clássica.

Tabela 1

## Dados clínicos da população amostral

Variáveis	n	Média ± dp
Idade (anos)	30	69,13 ± 6,09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30	25,80 ± 2,83
CT (mg/dl)	30	222,73 ± 38,73
LDL (mg/dl)	30	138,50 ± 28,82
HDL (mg/dl)	30	58,60 ± 14,80
TG (mg/dl)	30	127,03 ± 59,90

IMC=índice de massa corpórea; CT=colesterol total; TG=triglicerídeos; dp=desvio-padrão

Tabela 2

## QTc e Dispersão QTc

Variáveis	Basal (média ± dp)	E + P (média ± dp)	Raloxifeno (média ± dp)	p
QTc	0,42 ± 0,04	0,44 ± 0,03*	0,45 ± 0,06*	<0,05*NS**
Dispersão QTc	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,1	0,987*

QTc=intervalo QT corrigido; E + P =Estrógeno + Progesterona; dp=desvio padrão

\* Basal x Raloxifeno

\* Basal x E + P

\*\* E + P x Raloxifeno

Em relação aos níveis basais, observou-se um prolongamento do intervalo QTc com as terapêuticas preconizadas ( $p < 0,05$ ), entretanto sem significado estatístico. Na análise da dispersão do QTc não foi confirmada tal variação, não se detectando diferença significativa após o início de qualquer desses tratamentos (Tabela 2).

## Discussão

O presente estudo clínico, comparando em análise randomizada, os efeitos do TRH, utilizando estradiol associado à noretisterona transdérmica, com o raloxifeno oral no comportamento do QTc e de sua dispersão em mulheres idosas hipertensas na pós-menopausa, demonstrou prolongamento, de maneira similar, no intervalo QTc ao comparar com o basal. Por outro lado, ao analisar a dispersão do QTc, que pode ajudar a identificar pacientes de risco para o desenvolvimento de arritmias ventriculares ou eventos clínicos<sup>12</sup>, não se observou alteração com as terapêuticas empregadas em relação ao basal ou mesmo entre elas.

A escolha de um estudo randomizado confere maior poder estatístico em sua análise, permitindo por meio de um estudo cruzado um número reduzido de indivíduos participantes, fato de extrema importância em protocolo que necessite de um acompanhamento com repetição de diversos exames complementares em curto espaço de tempo. Entretanto, tal fato aumenta o risco de resultados com significância estatística, porém com menor relevância para significado clínico.

Ressalte-se ainda que, por não ser este estudo duplo-cego, pois as pacientes tinham acesso à formulação da terapêutica instituída (transdérmica ou comprimidos), assegurou-se que os médicos envolvidos na distribuição da droga e na realização e análise de todos os exames complementares fossem 'cegos' em relação à medicação utilizada pelas pacientes, caracterizando, portanto, um estudo simples-cego.

No presente estudo optou-se por empregar a terapêutica transdérmica na tentativa de serem excluídos os efeitos de primeira passagem do estrogênio ao nível hepático, quando o mesmo é administrado via oral<sup>3</sup>. Na associação terapêutica, optou-se por noretisterona por ser esta a formulação disponível no mercado para administração transdérmica. A duração de oito semanas para cada fase de tratamento tem sido utilizada em outros estudos como suficiente para demonstrar efeitos significativos nos parâmetros analisados.

Em estudos cruzados que não utilizam período de *wash out* é muito comum se encontrar influência nos resultados do efeito de carreamento, quando é realizada a troca de medicamentos (*carry-over effect*). No presente estudo, procurou-se minimizar esta limitação, estabelecendo-se o período de quatro semanas de *wash out* para que não houvesse mais o efeito residual da droga estudada.

As alterações encontradas não foram tão expressivas, possivelmente porque as doses utilizadas *in vivo* exerçam menor efeito na repolarização miocárdica. Além disso, as limitações e as divergências de resultados nos estudos,

avaliando intervalo QT e reposição hormonal, e também o possível impacto num grande número de mulheres, torna importante esta avaliação em outros estudos randomizados.

Atualmente como não há dados definitivos sobre a TRH ideal, do progestágeno a ser escolhido, da dose e do esquema de administração preconizados para este grupo específico de pacientes e, sabendo-se da necessidade da utilização em longo prazo de progestágeno em pacientes com útero intacto para a prevenção das lesões uterinas decorrentes do uso crônico de estrogênio, optou-se pela associação estradiol + noretisterona, baseados em dados da literatura para a sua utilização na prática diária em mulheres hipertensas na pós-menopausa<sup>3</sup>.

Entretanto, o TRH tem demonstrado resultados controversos em estudos preliminares. Assim, como em outros estudos, pode ser questionado se realmente a dispersão do QTc oferece uma medida mais precisa e segura do que a medida isolada do QTc como marcador de risco cardiovascular, ou se é meramente mais uma medida de precisão a ser adicionada ao arsenal clínico de acesso ao risco cardiovascular. Independente deste questionamento, conclui-se que sua determinação, por ser simples e de relativo baixo custo, deve ser mais bem estudada, já que o entendimento de alterações fisiopatológicas que ocorrem no sistema cardiovascular como o envelhecimento, a HAS e a menopausa, são importantes para se estudar a influência de determinadas drogas na melhora de parâmetros clínicos e laboratoriais na redução de eventos cardiovasculares.

Pela presença de limitações na metodologia utilizada neste trabalho, os comentários aqui apresentados baseiam-se somente em dados estatisticamente significativos, para não se incorrer no risco de extrapolações que não fossem cabíveis.

## Referências bibliográficas

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-913.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2560-572.
3. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2001;345:34-40.
4. Avolio A. Ageing and wave reflection. *J Hypertens*. 1992;10:S83-S86.
5. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol*. 2002;89(suppl):12E-18E.
6. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med*. 2003;348:645-50.
7. Blumenthal RS, Baranowski B, Dowsett SA. Cardiovascular effects of raloxifene: the arterial and venous systems. *Am Heart J*. 2004;147(5):783-89.
8. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287:847-57.
9. Costa LS, Oliveira MA, Rubim VSM, Wajngarten M, Aldrighi JM, Rosano GM, et al. Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in treated hypertensive postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2004;94(11):1453-456.
10. Carnethon MR, Anthony MS, Cascio WE, Folsom AR, Rautaharju PM, Liao D, et al. A prospective evaluation of the risk of QT prolongation with hormone replacement therapy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol*. 2003;13:530-36.
11. Nowinski K, Pripp U, Carlstrom K, Landgren BM, Schenck-Gustafsson K, Bergfeldt L. Repolarization measures and their relation to sex hormones in postmenopausal women with cardiovascular disease receiving hormone replacement therapy. *Am J Cardiol*. 2002;90:1050-1055.
12. Larsen JA, Tung RH, Sadananda R, Goldberger JJ, Horvath G, Parker MA, et al. Effects of hormone replacement therapy on QT Interval. *Am J Cardiol*. 1998;82:993-95.
13. Sbarouni E, Zarvalis E, Kyriakides ZS, Kremastinos DT. Absence of effects of short-term estrogen replacement therapy on resting and exertional QT and QTc dispersion in postmenopausal women with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:2392-395.
14. Saba S, Link MS, Homoud MK, Wang PJ, Estes NA. Effect of low estrogen states in healthy women on dispersion of ventricular repolarization. *Am J Cardiol*. 2001;87:354-56.
15. Drici MD, Burklow TR, Haridasse V, Glazer RI, Woosley RL. Sex hormones prolong the QT interval and down regulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation*. 1996;94:1471-474.
16. Haseroth K, Seyffarth K, Wehling M, Christ M. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in postmenopausal women. *Int J Cardiol*. 2000;75:161-65.
17. SAS 6.11 1995 for Windows. Disponível em: <<http://www.yale.edu/omnibus/Oct95/MCSC/sas.html>>