

## Menopausa, Terapêutica de Reposição Hormonal e Doença Arterial Coronária

Otávio C. E. Gebara, Maurício Wajngarten, Antonio Carlos Pereira Barretto, Giovanni Bellotti

São Paulo, SP

A menopausa, que ocorre na mulher ao redor dos 50 anos, é a fase do climatério que se caracteriza pela parada definitiva das menstruações em consequência da insuficiência ovariana e da queda expressiva dos níveis estrogênicos. Seu reconhecimento é essencialmente clínico, através dos sintomas e sinais de carência estrogênica nos vários sistemas orgânicos, causando distúrbios vasomotores e atróficos. No entanto, a consequência mais significativa da menopausa seria um provável aumento na incidência das doenças aterotrombóticas, principalmente a doença arterial coronária (DAC).

O objetivo desta atualização é apresentar e discutir os conhecimentos atuais da relação entre menopausa e DAC, as evidências do benefício da terapêutica de reposição hormonal (TRH) sobre a incidência de DAC, os mecanismos que poderiam explicar estes benefícios, e também, os problemas relacionados à TRH.

### Menopausa e doença arterial coronária

A doença cardiovascular, principalmente a DAC, é nos países ocidentais, a principal causa de morte na população feminina. A cada ano, 2,5 milhões de mulheres são hospitalizadas nos Estados Unidos por doenças cardiovasculares e, aproximadamente, 250.000, morrem por DAC<sup>1,2</sup>. No Estado de São Paulo (ESP), em 1991, 18,9% da mortalidade total feminina foi causada pela DAC<sup>3</sup>, sendo que em idades superiores a 70 anos a proporção de mulheres que morrem por DAC é maior do que a de homens<sup>3</sup>.

Na mulher, em relação ao homem, a DAC manifesta-se em geral 10 anos mais tarde, e o infarto do miocárdio incide décadas depois<sup>4,5</sup>. O estudo de Framingham demonstrou que, enquanto na população masculina a DAC predomina na meia idade, na feminina predomina após a menopausa, passando a ser a principal causa de morte nas idades acima de 50 anos<sup>6</sup>. Neste estudo, a incidência de doença cardiovascular (em grande parte representada pela DAC) aumentou progressivamente com a idade em ambos os sexos, porém de maneira mais acentuada na

mulher. De fato a proporção entre homens e mulheres, quanto a incidência de doenças cardiovasculares, foi 2,5:1 nos jovens, passando a ser 1,9:1 entre 55 e 64 anos, e reduziu-se a apenas 1,4:1 em idades entre 75 e 84 anos. No ESP, a mortalidade por DAC em idades entre 60 e 74 anos é semelhante em ambos os sexos, sendo que nas faixas etárias mais velhas o número de mulheres com DAC tende a ser maior<sup>3</sup>.

Apesar das causas desta predominância de DAC na mulher em idade mais avançada não serem completamente esclarecidas, têm-se atribuído grande importância à influência dos hormônios femininos nesse processo. Esta teoria ganhou impulso, mediante a demonstração de redução da incidência e mortalidade por DAC na população feminina após a menopausa, com a terapêutica de reposição hormonal (TRH)<sup>7</sup>.

### Terapêutica de reposição hormonal após a menopausa e redução da incidência de doença arterial coronária

A reposição hormonal após a menopausa utiliza basicamente estrogênios naturais e em doses muito inferiores à terapêutica hormonal, com o objetivo de contracepção. Por esse motivo, os efeitos cardiovasculares não são semelhantes. Discutiremos a seguir efeitos da reposição hormonal na forma de TRH pós menopausa.

A maioria dos estudos epidemiológicos nos Estados Unidos mostrou redução entre 40 e 60% nos riscos de infarto do miocárdio (IM) e morte por DAC em mulheres sob TRH, predominantemente com estrógenos conjugados<sup>7</sup>. Entre 12 estudos retrospectivos do tipo caso-controle, apenas um, cuja casuística foi limitada, não mostrou uma redução no risco de DAC em mulheres que usavam estrógeno<sup>8</sup>. Entre 11 estudos longitudinais prospectivos, apenas dois não mostraram benefício cardiovascular da TRH com estrógenos<sup>8</sup>. Destacamos alguns estudos mais relevantes.

Estudo populacional do tipo caso-controle realizado em Rochester, Minesota concluiu que, se todas as mulheres sem contra-indicações fizessem uso de estrógenos, o risco de IM poderia ser reduzido em cerca de 45%<sup>9</sup>.

Outro estudo transversal, envolvendo 1.444 mulheres submetidas a angiografia coronariana, mostrou que o risco relativo de DAC foi reduzido em 56% em usuárias de estrógenos, excluindo a influência de outros fatores de risco como tabagismo, idade, diabetes, colesterol e hipertensão. A redução de risco, embora menor, foi mantida também nas mulheres com mais de 70 anos e nas

fumantes, e a redução foi mais acentuada nas portadoras de hipercolesterolemia<sup>10</sup>.

O *Nurses Health Study* acompanhou 48.470 mulheres inicialmente saudáveis durante 10 anos. A TRH contínua durante o período de pelo menos 1 ano, reduziu o risco de DAC, em aproximadamente 50%<sup>11</sup>. O *Lipid Research Clinic Study* realizou, em 2.270 mulheres, seguimento prospectivo durante 8,5 anos e demonstrou redução de 63% no risco relativo de DAC fatal no grupo sob uso de estrógenos, beneficiando inclusive as fumantes<sup>12</sup>. Sullivan e col<sup>13</sup> investigaram o efeito da TRH com estrógenos na sobrevivência de mulheres com ou sem DAC confirmada angiograficamente. Após 10 anos de evolução houve redução da mortalidade com TRH quer nas portadoras de lesões coronárias quanto nas saudáveis. O benefício foi mais evidente nos casos com acometimento mais intenso, demonstrando o papel do estrógeno também na prevenção secundária desta entidade<sup>13</sup>.

Por outro lado, os efeitos da TRH, combinando estrógenos e progestagênios sobre o risco cardiovascular não foram ainda elucidados. Resultados preliminares sugerem uma manutenção da redução do risco de IM sob regimes sequenciais estrógeno-progestagênio<sup>14</sup>.

Os resultados dos diferentes estudos, contudo, devem ser analisados com cautela. Entre as principais limitações, destaca-se o caráter observacional da maioria dos estudos, sem uma análise da intervenção em amostras aleatoriamente distribuídas. Assim, apesar da persistência dos benefícios da TRH após ajuste estatístico para outros fatores de risco<sup>7</sup>, deve-se considerar que os grupos tratados poderiam ser selecionados, mais saudáveis, justificando menor incidência e prevalência de DAC.

### Possíveis mecanismos de proteção cardiovascular

Entre as medidas que visam a prevenção da DAC na mulher, a TRH após a menopausa tem merecido destaque<sup>7,15</sup>. Há vários mecanismos biologicamente plausíveis que poderiam garantir o efeito cardioprotetor dos hormônios sexuais femininos. Entre eles, destacam-se os efeitos de estrógenos sobre o metabolismo lipídico. Tendo em vista os novos conhecimentos a respeito da fisiopatologia da DAC, atualmente vêm sendo também enfatizados os mecanismos lipíde-independentes, ou seja, os efeitos dos estrógenos diretamente sobre vasos, coagulação sanguínea e resistência à insulina.

**Efeito no metabolismo lipídico** – Já foi demonstrado que, com a menopausa, os níveis de colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) se elevam, e os valores de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) decrescem, aumentando o risco cardiovascular<sup>4</sup>. Na TRH após a menopausa, os estrógenos administrados isoladamente diminuem os efeitos da lipase hepática e induzem à elevação dos níveis de HDL-colesterol em aproximadamente 10 a 15%, especialmente da

subfração HDL-2. Através do aumento de receptores hepáticos estes hormônios promovem diminuição dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol em 8 a 15%<sup>16,17</sup>. O balanço destes efeitos acarreta discreta redução no colesterol total. Por outro lado, os estrógenos aumentam os níveis plasmáticos de triglicéridos em aproximadamente 20%. Este aumento é preferencialmente de partículas de baixa densidade, que são retiradas de circulação mais rapidamente e não se degradam em partículas de LDL-colesterol, de maior potencial aterogênico<sup>17</sup>. Estas ações sobre o metabolismo lipídico são mais evidentes com a administração pela via oral que pela transdérmica<sup>17</sup>.

A associação de progestagênios tende a atenuar os efeitos dos estrógenos sobre o HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides<sup>17,18</sup>. Este antagonismo da progesterona parece ser diretamente relacionado à potência androgênica do progestagênio utilizado, à duração de uso e ao regime utilizado (contínuo ou cíclico)<sup>19</sup>. Estudos com seguimento a longo prazo, parecem mostrar que populações idosas são menos susceptíveis a este efeito<sup>20</sup>. Entre os progestagênios, os derivados C-21 da progesterona, como a medroxi-progesterona em doses baixas, parecem ser os de menor influência no metabolismo lipídico. Finalmente, estudo recente sugere que, tanto estrógenos isolados quanto a TRH combinada reduzem os níveis de Lp(a), lipoproteína reconhecida atualmente como importante fator de risco para DAC<sup>21</sup>.

**Efeitos vasculares** – Os estrógenos atuam sobre os vasos de várias maneiras. Em modelos animais foram descritos efeitos diretos sobre a parede vascular, com redução da captação de LDL-colesterol pelo vaso e retardamento da progressão de aterosclerose<sup>22</sup>. Além desse mecanismo, tem sido destacada uma ação vasodilatadora. Atribui-se a vasodilatação à formação e à liberação do fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), à redução de níveis de endotelina, promoção de produção de prostaciclina<sup>23,24</sup>, e também a um efeito sobre os canais de cálcio<sup>25</sup>. Recentemente foi demonstrada a presença de receptores específicos para estrógenos na parede vascular<sup>26</sup>. Evidenciou-se que os estrógenos produzem uma atenuação da vasoconstrição paradoxal em resposta à acetilcolina (mecanismo endotélio-dependente) que ocorre em artérias com aterosclerose<sup>27</sup>. A adição de progesterona pode atenuar alguns destes efeitos<sup>28</sup>, mas ainda não foi devidamente avaliada.

**Efeito sobre a coagulação** – O estrógeno tem ação sobre os fatores de coagulação<sup>21</sup> e fibrinólise endógena<sup>29</sup>, diminuindo a tendência pró-trombótica. Estrógenos reduzem os níveis plasmáticos de fibrinogênio e elevam os níveis de proteína C, reduzindo o risco de trombose<sup>21</sup>. Por outro lado, promovem elevação do fator VII que é pró-coagulante<sup>14</sup>, e tem sua atividade ligada ao metabolismo de triglicérides. A adição de progestagênio atenuaria esta elevação de fator VII e de triglicérides. Recentemente, investigando os possíveis mecanismos lipíde-independentes, verificamos que mulheres recebendo estrógenos

apresentavam redução dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) e, conseqüentemente, um aumento do potencial fibrinolítico<sup>29</sup>, representando provável proteção contra DAC<sup>30</sup>.

**Efeito no metabolismo de carboidratos** – Estrógenos administrados na forma de TRH reduzem os níveis séricos de glicose e insulina e a resistência à insulina<sup>31</sup>. Sabe-se que a insulina é importante fator estimulador da proliferação de células musculares lisas da parede vascular, estando intimamente relacionadas à patogênese da hipertensão arterial e ao processo de formação da placa de aterosclerose<sup>32</sup>.

### Problemas da terapêutica de reposição hormonal

Aspecto fundamental é o conhecimento dos possíveis riscos associados à TRH, principalmente para a incidência de câncer de endométrio e de mama.

A associação entre a TRH empregando estrógenos e a incidência de câncer de endométrio tem sido intensamente investigada<sup>8</sup>. A maioria dos estudos tem demonstrado que o uso de estrógenos aumenta de 5 a 8 vezes a incidência de câncer de endométrio. Este aumento de risco parece ser diretamente relacionado à dosagem utilizada e ao tempo de tratamento, e obviamente não ocorre em mulheres histerectomizadas<sup>8</sup>.

Da mesma maneira, procura-se esclarecer a influência da TRH com estrógenos sobre a incidência de câncer de mama. Os achados, porém, têm sido controversos. Recorrendo-se à meta-análise dos estudos disponíveis verifica-se um aumento no risco relativo de câncer de mama de cerca de 25% com uso prolongado de estrógenos<sup>33</sup>.

Segundo estudos histológicos, clínicos e epidemiológicos, a adição de progesterona ao esquema de estrógeno parece evitar o aumento de risco para neoplasia de endométrio, relacionado ao uso de estrógeno<sup>8,34</sup>. Contudo, a influência desta adição sobre o risco de câncer de mama persiste duvidosa, permanecendo inclusive a possibilidade de uma influência maléfica<sup>35,36</sup>. De fato, além da discordância nos resultados dos estudos epidemiológicos, existe evidência de que a progesterona pode aumentar a proliferação de células da mama<sup>37</sup>. Portanto, os efeitos da TRH com a adição de progesterona ao regime de estrógeno ainda são duvidosos em relação à DAC, bem como em relação ao câncer de mama, embora possa prevenir o aumento no risco de câncer de endométrio. Assim, a TRH combinada, necessariamente indicada em mulheres com útero, ainda é criticada ao pretender-se redução de risco de DAC<sup>38</sup>. Deve ser ressaltado que a interpretação dos estudos disponíveis fica prejudicada, entre outros motivos, pela composição heterogênea de casuística e emprego de vários tipos de hormônios. Estudos prospectivos cuidadosamente elaborados como o *Women's Health Initiative* e o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) deverão elucidar muitos dos

aspectos epidemiológicos e clínicos duvidosos.

Obviamente, é crítica a avaliação do balanço risco/benefício da TRH. Deve-se considerar que, comparando-se a frequência de ocorrência da DAC à de neoplasias de endométrio e mama, qualquer potencial aumento no risco para ocorrência dessas neoplasias relacionada à TRH seria suplantado pela evidente redução no risco de DAC. De acordo com esta possibilidade, a TRH propiciou, em estudo prospectivo, uma redução de cerca de 20% na taxa de mortalidade por todas as causas combinadas, chegando a redução de 40% quando empregado por mais de 15 anos<sup>39</sup>. Na prática contudo, há dificuldade na introdução e manutenção de TRH. Observa-se receio maior de câncer que de DAC. Assim, 76% de mulheres americanas consideram as neoplasias como o maior problema de saúde a que estariam vulneráveis durante toda a sua vida, enquanto que apenas <3% consideram a DAC<sup>40</sup>. Além disso, efeitos colaterais, principalmente o sangramento vaginal, freqüentemente causam interrupção do tratamento. Informação detalhada de riscos, benéficos, bem como a discussão e pronta solução aos efeitos adversos pode contribuir de maneira significativa para melhor aderência ao tratamento.

Concluindo, atualmente, o cardiologista, numa atuação conjunta com o ginecologista, deve reconhecer as repercussões gerais e cardiovasculares da menopausa, no sentido de escolher o regime de TRH mais adequado em cada caso. Possivelmente as mulheres que mais se beneficiariam da TRH seriam aquelas de alto risco cardiovascular e baixo risco ginecológico.

### Referências

1. Wingard DL - The sex differential in morbidity, mortality and lifestyle. *Annu Rev Public Health* 1984; 5: 433-58.
2. National Center for Health Statistics - Advance report of final mortality statistics, 1989. *Monthly Vital Statistics Report*, Vol 40, nº 8, suppl 2, DHHS Publication No. (PHS) 92-1120, Hyattsville, MD: US Public Health Service 1992.
3. SEADE-Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. *Conjuntura demográfica n. 18*, 1992.
4. Kannel WB - Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 114:413-9.
5. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM - Menopause and coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157-61.
6. Lerner DJ, Kannel WB - Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
7. Stampfer MJ, Colditz GA - Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
8. Grady D, Rubin S, Petitti D et al - Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
9. Beard CM, Kottke TE, Annegers JF et al - The Rochester Coronary Heart Disease Project: effect of cigarette smoking, hypertension, diabetes, and steroidal estrogen use on coronary heart disease among 40- to 59-year-old women, 1960 through 1982. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1471-80.
10. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP et al - Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-63.
11. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH - A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-49.
12. Trudy LB, Barrett-Connor E, Cowan LD et al - Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-9.

13. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP et al - Estrogen replacement therapy and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-62.
14. Persson I, Falkenborn M, Lithell H et al - HRT and cardiovascular disease, with special emphasis on combined therapy (abstract 710). Presented at the XIII World Congress of Gynaecology and Obstetrics (FIGO), Singapore 1991.
15. Wenger NK, Speroff L, Packard B - Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-56.
16. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks F - Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-204.
17. Lobo RA - Clinical review 27: effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 925-30.
18. Rijpkema AHM, van der Sanden AA, Ruijs AHC - Effects of post-menopausal oestrogen-progestogen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins: a review. *Maturitas* 1990; 12: 259-85.
19. Krauss RM - Effects of progestational agents on serum lipids and lipoproteins. *J Reprod Med* 1982; 27: 503-10.
20. Barret-Connor CE, Wingard DL, Criqui MH - Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. Rancho Bernardo, California, revisited. *JAMA* 1989; 261: 2095-100.
21. Nabulsi AA, Folsom AR, White A et al - Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.
22. Clarkson TB, Williams JK, Adams MR, Wanger JD, Klein KP - Experimental effects of estrogens and progestins on the coronary artery wall. In: Wenger NK, Speroff L, Packard B, eds. *Proceedings of an NHLBI Conference: Cardiovascular Health and Disease in Women*. Greenwich, Le Jacq Communications 1993: 169-74.
23. Sarrel PM - Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas* 1990; 12: 287-98.
24. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbell S - Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839-42.
25. Collins P, Rosano GMC, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Poole-Wilson PA - Cardiovascular protection by oestrogen - a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264-5.
26. Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME - Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation* 1994; 89: 1501-10.
27. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS et al - Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 52-60.
28. Makila UM, Wahlberg L, Vliinikkal L, Ylikorkala O - Regulation of prostacyclin and thromboxane production by human umbilical vessels: the effect of estradiol and progesterone in a superfusion model. *Prostaglandin Leukot Med* 1982; 8: 115-24.
29. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P et al - Association between increased estrogen status and fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.
30. Wiman B, Hamsten A - Correlations between fibrinolytic function and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 54G-6G.
31. Barrett-Connor E, Laakso M - Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 531-4.
32. Moller DE, Flier JS - Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-48.
33. Dupont E, Page D - Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.
34. Persson I, Adami H-O, Bergkvist L et al - Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results from a prospective study. *Br Med J* 1989; 298: 147-51.
35. Kaufman D, Palmer J, DeMouzon J et al - Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: results from the Case-control Surveillance Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1375-85.
36. Palmer J, Rosenberg L, Clarke E et al - Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: results from the Toronto Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1386-95.
37. Key T, Pike M - The role of oestrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43.
38. Belchetz PE - Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062-71.
39. Henderson BE, Paganinini-Hill A, Ross RK - Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-8.
40. Roper Center for Public Opinion Research - Breast Cancer: public understanding. Storrs, CT, University of Connecticut 1980.