

## **A prevenção hormonal da doença coronária deverá ser feita a todas as mulheres na menopausa?**

### **Should all menopausal women be on HRT for the prevention of coronary disease?**

**M. Neves-e-Castro**

**Palavras Chave:** Estrogéneos, TSH, doença coronária, Menopausa, prevenção.

**Key Words:** Estrogens, HRT, coronary disease, Menopause, prevention.

#### **RESUMO:**

Fez-se uma revisão das alterações bioquímicas que se verificam após a Menopausa, e que marcam o início de um hipoestrogenismo crónico. A carência de estrogéneos, quer após ovariectomia precoce, como após Menopausa, é causa de riscos e doenças a vários níveis, entre os quais se destaca, pela sua importância, o aparelho cardiovascular. Os estrogéneos podem modificar favoravelmente esses riscos e contribuir para uma nítida redução na mortalidade e morbidade cardiovascular. Por esse motivo, é legítimo o seu uso para a prevenção primária e secundária da doença coronária.

#### **ABSTRACT:**

A review of the biochemical changes which occur after the Menopause. The Menopause is the onset of a chronic hypoestrogenism. The lack of estrogens which follows either a premature oophorectomy or the Menopause, is a cause of risk factors and diseases at several levels, amongst which, due to its importance, the cardiovascular system. Estrogens can favourably modify those risk factors and thus contribute to a sharp decrease in cardiovascular morbidity and mortality. For these reason its use is legitimate for the primary and secondary prevention of the coronary disease.

#### **TEXTO:**

A Medicina Clínica entrou numa nova fase. Não é mais do que uma metodologia de análise crítica dos conhecimentos que derivam da farmacologia clínica. Refiro-me à Medicina Baseada na Evidência (MBE). Essa evidência não é sinónimo de saber adquirido pela experiência clínica. É uma evidência matemática, muito exigente, que pode por vezes eliminar ou desvalorizar observações fundamentais, com importância na terapêutica. Ou seja, a Medicina Baseada na Evidência ignora a Evidência Baseada na Medicina. A MBE baseia-se em estudos clínicos, prospectivos, de longa duração, com amostragens avultadas. Nem sempre são éticos quando tem que se dar um placebo em situações em que a terapêutica de ensaio, pelos resultados já conhecidos, sugere benefícios que ultrapassam os riscos. Por isso, uma análise criteriosa dos resultados da experimentação em modelos válidos e dos efeitos terapêuticos observados na clínica humana legitima opções aplicáveis em Medicina preventiva que, a não ser assim, não seriam adoptadas senão com atraso de muitos anos e manifesto prejuízo para os utentes. A Epidemiologia é uma ciência de inegável valor para a Medicina. Os seus maiores contributos consistem no reconhecimento de associações do fenómeno A com o B. No entanto, a sua capacidade de estabelecer relações de causalidade é bem mais limitada e nem sempre possível, tantos são os factores de interferência que podem falsear os seus resultados. A prevenção hormonal da doença coronária deverá ser feita a todas as mulheres na Menopausa? Este é o tema que me cabe defender, pelo lado positivo. Todos sabemos que a Menopausa não é uma doença. (Preferia referir-me à fase pós-menopausica da vida da mulher, já que etimologicamente Menopausa é apenas a data da última menstruação espontânea, tal como a menarca é a data da primeira menstruação. Assim como a pós-menarca se caracteriza por um aumento da secreção de estrogéneos, pelos ovários, a pós-menopausa caracteriza-se pelo início de um hipoestrogenismo crónico que acompanhará a mulher no último terço da sua vida. Mas, feito o comentário, utilizarei Menopausa como equivalente a pós-menopausa).

Como afirmei, a Menopausa não é uma doença. É, no entanto, uma fase da vida da mulher que se caracteriza pelo aparecimento de factores de risco para várias doenças (cardiovasculares-DCV, ósseas, metabólicas, cerebrais, etc). Esses factores de risco surgem como consequência do hipoestrogenismo e da idade crescente. A literatura abunda em estudos que provam que a reposição hormonal com estrogéneos pode modificar favoravelmente esses factores de risco e contribuir eficazmente para não se manifestarem, pelo menos a curto prazo, muitas das doenças que iriam causar. (Propositadamente não utilizei a expressão consagrada de “Terapêutica de Substituição Hormonal” - TSH- porque me parece contraditória. Uma reposição dos níveis de estrogéneos para as concentrações plasmáticas que se sabe não estarem relacionadas com os referidos factores de risco, durante a fase reproductiva da vida da mulher, não é nem uma substituição, nem uma terapêutica. Não se substituem os estrogéneos nem se repõem os seus níveis plasmáticos acima do que se considera fisiológico na pré-menopausa. Este comentário é importante na medida em que exprime um conceito fundamental de como se devem administrar os estrogéneos. No entanto, e uma vez mais, feito o reparo, utilizarei TSH por comodidade de expressão). Um dos dilemas que está na ordem do dia é a análise benefício / risco. Das suas conclusões depende um outro: o da análise custo / benefício que tem importantes reflexos tanto na qualidade da saúde individual como na da saúde pública. Posso desde já afirmar que todos os estudos qualificados indicam, sem grandes dúvidas, que os benefícios da TSH são nitidamente superiores aos seus eventuais riscos, e que a TSH é economicamente rentável. (1) Dada a extensão deste tema e a sua importância, e tendo em vista que a doença cardiovascular é a principal causa de morte das mulheres (dez vezes superior à mortalidade por todos os cancros), prefiro apresentar-vos no final uma bibliografia actualizada para assim só me referir, de vez em quando, a alguns estudos, por serem mais importantes ou por terem gerado recentemente mais polémica. Há um certo número de factores que convém desde já recordar: As mulheres têm menos DCV do que os homens, até à Menopausa. Daí em diante a sua ocorrência aumenta muito e aproxima-se da que se verifica nos homens (2). A perda de massa óssea aumenta significativamente a partir da Menopausa. Tanto num caso como no outro estas observações estão associadas principalmente com o hipoestrogenismo. A demonstração de que esta associação é de causa / efeito é feita pela TSH que no caso das DCV as pode reduzir até 50% e que em relação ao osso pode reduzir o número de fracturas osteoporóticas até 30% (3). Sem querer falar neste momento no tecido ósseo, é oportuno referir que os osteoblastos têm receptores para estrogéneos e que a TSH pode objectivamente aumentar a massa óssea. No que se refere ao tema desta exposição, a doença coronária, não me permito perante esta audiência trazer alguma novidade. No entanto, como também sou médico, e, como ginecologista, tenho também a obrigação de ter uma visão holística das mulheres que trato, consintam-me uma breve e modesta divagação pela aterogénese, que interpreto como uma doença plurifactorial. Que evidência existe para se admitir que, na mulher menopausica os estrogéneos possam ser agentes causais e também cardioprotectores?

Enumeraremos, apenas, alguns dos factores mais importantes:

- a) *Dislipidémias*: Após a Menopausa o colesterol total aumenta, bem como o das LDL. Diminuem as HDL (principalmente a HDL-2, hormonodependente). Por estes motivos aumenta a apolipoproteína B e baixa a apolipoproteína A 1. Os estrogéneos podem inverter favoravelmente este quadro o que sugere que não é a idade o factor mais importante. Além disso o estradiol é um antioxidante da LDL que, oxidadas, são fortemente aterogénicas. (4, 5)
- b) *Endotélio*: Pensa-se, actualmente, que a correcção da dislipidémia pelos estrogéneos não deve representar mais do que 30 % dos seus efeitos antiaterogénicos. Os seus principais efeitos benéficos são directamente sobre a parede vascular (6). O estradiol actua directamente no endotélio e estimula a produção do potente vasodilatador NO (óxido nítrico), (7) inibe vasoconstritores, como o tromboxano, e estimula a secreção de prostaciceína (vasodilatadora). (8) Tem a propriedade de inverter o efeito paradoxal vasoconstritor da acetilcolina em vasos lesados, permitindo que haja uma vasodilatação, (9). Nestes casos, e em provas de esforço, a sua administração aguda inverte a depressão do segmento ST do ECG (10). Os estrogéneos inibem a endotelina (vasoconstritora). (11)

- c) *Parede vascular*: Tem receptores para estrogéneos que inibem a proliferação de células musculares lisas (12) no processo de aterogénese. Têm também efeitos semelhantes ao dos bloqueadores dos canais de cálcio. (13)
- d) *Plaquetas*: Os estrogéneos evitam a agregação plaquetária e impedem a migração de monocitos para as zonas lesadas da parede. Actuam como anti-inflamatórios. (14)
- e) *Homocisteína*: Factor de risco; os seus níveis baixam com a administração de estrogéneos. (15, 16)
- f) *Miocárdio*: O estradiol tem efeitos ionotrópicos.
- g) *Viscosidade do sangue*: diminui com TSH. E o que é que nos mostram os estudos clínicos?

A reestenose após angioplastia é muito menos frequente sob TSH (17). O reenfarte é menos frequente sob TSH (18). O Síndrome "X" (angor sem lesão coronária) é tratável com estrogéneos (18). Os estrogéneos diminuem directamente o risco de vasoespasmos e de angina pectoris em mulheres com grande risco CV secundário ao hipostrogenismo (18, 19). As mulheres ovariectomizadas sem TSH tiveram uma mortalidade CV superior às não ovariectomizadas com a mesma idade (20). A TSH tem um nítido efeito cardioprotector: conclusão de 15 estudos epidemiológicos (21). As mulheres com risco aumentado para enfarte do miocárdio têm maior redução da mortalidade CV do que as que têm menor risco (22). E, agora, o que diz a Epidemiologia? Há um importante estudo em curso que só deverá ser concluído em 2006. É um estudo de prevenção primária (Women's Health Initiative) que envolve 27500 mulheres. Um outro estudo (HERS) terminou antes de tempo por maus resultados. Era um estudo de prevenção secundária, controlado com placebo em 2673 mulheres. Sobre este estudo, que aliás não teve o impacto que se temia, fiz um comentário (23) que passo a resumir. Os autores (24) concluíram que o tratamento com 0,625 mg de estrogéneos conjugados e 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona (1 comprimido por dia) "aumentou os acidentes trombo-embólicos e as doenças da vesícula biliar" e que "não houve qualquer benefício cardiovascular global e se notou um aumento precoce do risco de doença coronária". Por estes motivos "não recomendam iniciar este tratamento com o objectivo da prevenção secundária da doença coronária". Ora, a média (!) de idade das mulheres estudadas foi de 66 anos. A dose da combinação estroprogestativa utilizada, é muito elevada para mulheres dessa idade! Portanto, o protocolo adoptado no estudo HERS não reflecte de modo algum o que se administra nessas idades (algumas mulheres tinham 80 anos!). O máximo que utilizo nem chega a metade! Portanto, estas mulheres foram medicadas com doses excessivas! A diferença de mais de 10% de "drop-outs" após 1 ano no grupo tratado sugere que as doses excessivas causaram os sintomas esperados (mastalgia, spottings, sangramentos uterinos, etc) o que me foi confirmado pessoalmente pelos autores do estudo. Os efeitos secundários (vesícula, tromboembolismo) são típicos de excesso de estrogéneos! O resultado final não indica diferenças de peso corporal ou de pressão arterial entre os dois grupos! E nem sequer indica se as mulheres que sofreram complicações (fatais ou não) foram as que exibiram sinais clínicos de sobredosagem hormonal. Não há também referências às autópsias das mulheres de cada grupo. Aqui está um exemplo de um mau estudo (caríssimo!) que não permite qualquer conclusão. De acordo com qualquer protocolo as doses e os produtos administrados têm que ser constantes. No entanto, na clínica, temos que fazer adaptações frequentemente em função das reacções de cada mulher, de modo a encontrarmos a mínima dose que seja eficaz e sem efeitos secundários. A prevenção hormonal das doenças coronárias deverá ser feita a todas as mulheres na menopausa?

Eu não tenho dúvidas de que, seja pela idade, seja pelo hipostrogenismo, todas as mulheres irão progressivamente entrar em situação de risco cardiovascular, ósseo, cerebral, etc. A grande maioria irá também sentir menor qualidade de vida (humor depressivo, disfunções sexuais, dores articulares, astenia, aumento de peso, etc). A minha função de ginecologista, quando sou solicitado por uma mulher nesta fase da vida a dar o meu conselho, é, em primeiro lugar, explicar o que se passa com ela. Em seguida, terei que fazer uma avaliação global de todos os órgãos e sistemas que são mais directamente afectados pelo hipostrogenismo, sem esquecer a sua esfera psíquica. Uma vez na posse de todos estes elementos terei que lhe explicar as áreas em que deve fazer-se uma prevenção secundária e quais as melhores opções para o seu caso. Se a TSH for a minha preferência, por haver melhores efeitos e não haver contra-indicação, terei que lhe dar o

direito de a aceitar ou não. Se a TSH não for praticável, por qualquer razão, haverá outras formas eficazes de prevenção secundária. Quando não forem ainda identificados factores de risco o diálogo irá centrar-se na prevenção primária, a todos os níveis. Uma vez mais, compete-me prestar informações exactas sobre benefício / risco. Se a TSH for escolhida a próxima etapa é a selecção do regime ( combinado-contínuo que a mantém amenorreica, ou sequencial que provocará pseudo-menstruações regularmente). As vias de administração terão necessariamente que ser analisadas, quer por indicações médicas ou, na sua ausência, por preferência da utente. O médico que assiste a uma mulher menopausica tem que estar sempre disponível para esclarecer dúvidas, ser alertado em relação a possíveis efeitos secundários, readaptar terapêuticas, etc. Tem, ainda, que explicar os resultados que exames subsequentes vão mostrando sobre a eficácia da TSH. Só assim se consegue a boa aderência e só assim se obtêm os efeitos pretendidos, desde que se consiga uma TSH de longa duração (25, 26, 27, 28, 29 e 30). Portanto, no estado actual dos meus conhecimentos eu respondo que recomendo a TSH a todas as mulheres quer para a prevenção secundária, quer para a prevenção primária, desde que os objectivos a atingir sejam bem definidos e não haja contra-indicações, quer no início como em "follow-up`s" subsequentes. Como comentário final, direi que nem todos os estrogéneos são iguais. Quanto aos progestagéneos as diferenças são muito maiores, pelo que têm que ser seleccionados criteriosamente. Uma má escolha pode contribuir para o fim de uma TSH e para que se não atinjam os benefícios esperados. A função do ginecologista é ser cada vez mais uma médico da mulher, na sua esfera somática e psíquica, tendo como objectivos conservar e promover a saúde, identificar e modificar os riscos de doença, e não apenas tratar a doença. Deve ter em mente que "a saúde é um estado de bem estar físico, psíquico e mental e não apenas a ausência de doença" (OMS). BIBLIOGRAFIA

## REFERENCES

1. Cosséry J.-M. Medical-Economic Aspects of Hormone Replacement Therapy. New York, The Parthenon Publishing Group, 1993.
2. Instituto Nacional de Estatística.
3. Grodstein F, Stampfer MJ. The cardioprotective effects of estrogens, chapter 22. In: Studd J, eds. The management of the Menopause, Annual Review 1998. London, UK: The Parthenon Publishing Group, 1998; 211-20.
4. Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidant protection of LDL by physiologic concentrations of estrogens is specific for 17-beta estradiol. *Atherosclerosis* 1998; 138: 255-62
5. Birkhäuser M, Haenggi W. Lipid changes induced by HRT administered by different routes, chapter 11, In: Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Clarkson TB, Collins P, eds. Menopause and the Heart, New York: The Parthenon Publishing Group, 1999; 79-88.
6. Ziegler de D. Direct vascular effects of ovarian steroids, chapter 7, In: Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Clarkson TB, Collins P, eds. Menopause and the Heart, New York: The Parthenon Publishing Group, 1999; 39-46.
7. Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthetases by Sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5212-6.
8. Mikkola T, Turunen P, Avela K et al. 17-beta-estradiol stimulates prostacyclin, but not endothelin-1, production in human vascular endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1832-6.
9. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM et al. 17-beta-estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not in men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24-30.
10. Rosano GM, Sarrel PM, Poole-Wilson PA et al. Beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-6.
11. Ylikorkala O, Orpana A, Puolakka J et al. Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3384-7.
12. Yang Z., Do Do-Dai, Spinosa E et al. 17-beta-estradiol inhibits growth of human vascular smooth muscle: similar effects in cells from female and males. *J cardiovasc Pharmacol* 1996; 28 (Suppl. 5): S34-S39
13. Zhang F, Ram JL, Standley PR et al. 17-beta-estradiol attenuates voltage-dependent

- Ca<sup>2+</sup> currents in A7r5 vascular smooth muscle cell line. *Am J physiol* 1994; 266: C975-80
14. Nathan L, Singh R, Pervin S et al. The role of estrogen on nitric oxide mediated monocyte adherence to the aortic endothelium, chapter 8. In: Forte TM, eds. *Hormonal, metabolic and cellular influences on cardiovascular disease in women*, New York: Futura Publishing Company, Inc., 1997; 125-132.
  15. Giri S, Thompson PD, Taxel P, Contois JH et al. Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. *Atherosclerosis* 1998; 137: 359-66
  16. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C et al. Postmenopausal oral 17 beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril* 1998; 69: 876-82
  17. Sullivan JM. Estrogen therapy after coronary artery thrombosis, chapter 23. In: Studd J, eds. *The management of the Menopause*, Annual Review 1998. London, UK: The Parthenon Publishing Group, 1998; 221-30.
  18. Samsioe G. Cardiovascular Disease: reduced mortality with long-term HRT treatment, chapter V., In: Paoletti R, Crosignani, Kenemans P et al. eds. *Women's Health and Menopause, Risk Reduction Strategies*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1997; 119-124.
  19. Rosano GMC, Leonardo F, Chierchia SL. Anti-ischemic effect of 17-beta-estradiol in menopausal women with coronary artery disease, chapter 9, In: Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Clarkson TB, Collins P, eds. *Menopause and the Heart*, New York: The Parthenon Publishing Group, 1999; 63-68.
  20. Johansson BW, Kaü L, Lenner H-C et al. On some late effects of bilateral oophorectomy in the age range 15-30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 449-61
  21. Grodstein F, Stampfer MJ. Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas* 1998; 30: 19-26
  22. Grodstein F, Sullivan JM, Stampfer. Hormone replacement in women with established arterial disease, chapter 15, In: Wittehead M eds. *The prescriber's guide to Hormone Replacement Therapy*, New York, The Parthenon Publishing Group, 1998; 177-182.
  23. Neves-e-Castro M. , The HERS trial - Letter to the Editor. *Cimacteric*, 1999; 2: 59.
  24. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
  25. Stevenson JC. HRT and the secondary prevention of coronary heart disease, chapter V., In: Paoletti R, Crosignani, Kenemans P et al. eds. *Women's Health and Menopause, Risk Reduction Strategies*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1997; 125-128.
  26. Rosano GMC, Leonardo, Chierchia. Estrogen deficiency and effect of estrogen replacement therapy on the cardiovascular system, chapter 19, In: Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Clarkson TB, Collins P, eds. *Menopause and the Heart*, New York: The Parthenon Publishing Group, 1999; 123-128.
  27. Sites CK. Hormone Replacement therapy: cardiovascular benefits for aging women. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 789-93
  28. Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK et al. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: effects of hormone replacement therapy. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 503-11
  29. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
  30. [http:// www.spmenopausa.pt](http://www.spmenopausa.pt) - Nesta página da Internet da Sociedade Portuguesa de Menopausa poderá entrar nos "links" para médicos e navegar nos "sites" da Menopausa que responderão a todas as perguntas.