

## TERAPIA HORMONAL E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS ATUAIS

### HORMONE THERAPY AND CARDIOVASCULAR DISEASES: REVIEW OF CURRENT RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Valéria Centeno de Freitas<sup>1</sup>, Marco Antônio Rodrigues Torres<sup>2</sup>, Waldomiro Carlos Manfro<sup>3</sup>

#### RESUMO

A doença cardiovascular foi a primeira causa de morte entre mulheres durante o século XX, sendo mais freqüente após a menopausa, o que sugere que os hormônios possam ter algum papel na prevenção da doença nessas mulheres. Nas últimas décadas, o uso de terapia hormonal (TH) para preservar a saúde de mulheres pós-menopausa tornou-se muito popular na América. Em 1998, porém, o paradigma da TH começou a ser contestado com a liberação do *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*. Conforme esse primeiro grande ensaio clínico randomizado de TH para prevenção secundária de doença cardíaca, não houve benefício na TH, mas houve um inesperado aumento do risco durante o primeiro ano de seguimento. Então, em 2002, um braço do ensaio de TH em andamento, o *Women's Health Initiative*, foi suspenso precocemente, pois os riscos eram maiores do que os benefícios no grupo usuário de TH. De fato, evidências confiáveis sobre os riscos e benefícios da TH a longo prazo estão apenas emergindo. Grande parte dessa fascinante história da TH em mulheres pós-menopausa ainda aguarda um desfecho definitivo.

**Unitermos:** Terapia hormonal, menopausa, doenças cardiovasculares, trombose.

#### ABSTRACT

Cardiovascular diseases were the leading cause of death among women during the 20<sup>th</sup> century. They are more frequent in women after menopause, suggesting that hormones could play a role in the prevention of the disease. During the last decades, the use of hormone therapy (HT) to preserve health in women after menopause became very popular in America. In 1998, however, the HT paradigm began to be contested with the release of the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. According to this study, which was the first major randomized clinical trial of HT for secondary prevention of heart disease, there was no overall benefit of HT, but there was an unexpected increased risk during the first year of follow-up. Then, in 2002, one branch of the ongoing Women's Health Initiative HT trial was stopped earlier because there were more risks than benefits in the HT group. In fact, reliable evidences about real benefits of long-term HT are just emerging. The final chapter of the fascinating story of HT in postmenopausal women still awaits for a definite answer.

**Key words:** Hormone therapy, menopause, cardiovascular disease, thrombosis.

---

<sup>1</sup> Aluna de Mestrado, Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Professor, Faculdade de Medicina e Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Professor, Faculdade de Medicina e Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Valéria Freitas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/2061, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 3316-8287. E-mail: valeriacfreitas@globocom.com.

## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a primeira causa, entre todas as demais entidades, responsável por internações hospitalares. Cerca de 43,3% de todas as mortes do sexo feminino, nos Estados Unidos (EUA) e na maioria dos países desenvolvidos, ocorrem por DCV, particularmente doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC). Em 1997, a DCV ceifou a vida de 502.938 mulheres nos EUA, enquanto o câncer (todas as formas combinadas) foi responsável por 258.467 das mortes. Naquele mesmo ano, a DAC foi a causa da morte de 228.769 mulheres, enquanto que 41.943 foram vítimas do câncer de mama e 63.210 do câncer de pulmão. Em torno de 38% das mulheres – 25% para os homens – morrerão no primeiro ano após uma síndrome coronariana aguda. Quanto à morte por AVC, a incidência é maior em mulheres do que em homens (1).

Esse quadro preocupante tem levado a um crescente interesse pelas DCV em mulheres e, como conseqüência, a pesquisas relacionadas a seus mecanismos e, particularmente, à sua prevenção, incluindo-se aqui a terapia hormonal (TH), matéria de inúmeros trabalhos da literatura nos últimos anos.

A DCV foi a causa número um de morte entre as mulheres durante o século XX. Acreditou-se que essa era uma doença predominante em homens de meia idade. Porém, a freqüência de DCV em mulheres com mais de 65 anos é semelhante àquela em homens, sendo até mesmo superior após os 75 anos. De fato, a ocorrência de DCV em mulheres após a menopausa é duas a três vezes maior do que em mulheres da mesma idade antes da menopausa, indicando que talvez hormônios possam desempenhar um papel na prevenção das DCV em mulheres. As primeiras observações dão conta de que a DCV é: 1) incomum em mulheres antes da menopausa; 2) mais comum em mulheres que têm uma menopausa natural precoce; 3) mais comum em mulheres jovens nas quais os ovários tenham sido removidos.

Evidências indiretas sugerem que os níveis de hormônios sexuais podem estar associados com o risco de DCV em mulheres. Em estudos biológicos, estrógenos têm efeitos difusos sobre o sistema cardiovascular, incluindo efeitos favoráveis sobre perfil lipídico e proteínas fibrinolíticas, assim como efeitos adversos sobre marcadores inflamatórios e trombóticos (2). Embora se tenha afirmado recentemente que hormônios exógenos podem aumentar o risco de DCV, o papel dos níveis de estrógenos endógenos como um fator de risco para DCV em mulheres pós-menopausa ainda não foi adequadamente estudado. Não foi determinado, até então, se os níveis de estradiol (E2) influem sobre o risco de DCV em mulheres usando TH.

Níveis elevados de andrógenos podem aumentar o risco de DCV em mulheres através de efeitos adversos sobre

lipídios, pressão arterial e metabolismo da glicose (3,4). Em um estudo transversal, níveis de testosterona (T) correlacionaram-se com o grau de aterosclerose medido na angiografia (5). Apesar de níveis de hormônios sexuais endógenos terem sido associados com risco de osteoporose e câncer de mama, apenas dois pequenos estudos prospectivos investigaram a relação dos níveis de hormônios sexuais e o risco de DCV em mulheres pós-menopausa. A razão andrógeno/estrógeno mais elevada em mulheres pós-menopausa foi apontada como um mecanismo para aumentado risco cardiovascular após a menopausa (3), embora nenhum estudo prospectivo tenha considerado esse dado como um fator preditor de eventos cardiovasculares em mulheres pós-menopausa.

Durante as últimas décadas, a freqüência de morte por DCV tem diminuído mais em homens que em mulheres. Como conseqüência do que foi relatado, o interesse na prevenção e, particularmente, no tratamento das DCV em mulheres, portanto, tem se tornado cada vez maior, bem como a segurança do uso da TH.

## PRODUÇÃO E METABOLISMO E ESTRÓGENOS CIRCULANTES NA MULHER

O principal estrógeno circulante durante os anos de vida reprodutiva da mulher é o E2, produzido pelos ovários. Durante a vida, porém, os ovários e supra-renais secretam androstenediona, T, dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), os quais podem ser convertidos em E2 e estrona (E1) pela enzima aromatase nos tecidos periféricos. Após a menopausa, os ovários cessam a produção de estrógenos, mas persiste ainda a produção parcial desses hormônios em sítios extragonadais. A androstenediona produzida pelos ovários e supra-renais é aromatizada em estrógeno, principalmente nos tecidos adiposo e hepático. Outros sítios incluem os osteoblastos e condrócitos do osso, o endotélio vascular, as células musculares lisas aórticas e numerosos sítios no cérebro.

Nas mulheres pós-menopausa, o estrógeno mais abundante na circulação é o sulfato de estrona (SE1), cujos níveis podem alcançar 10 a 25 vezes os de E1 e E2. O SE1 tem uma meia-vida longa e uma baixa velocidade de depuração, atuando como um reservatório para a formação de E1 e E2 nos tecidos alvo. Nas suas formas sulfatadas, E1 e E2 estão parcialmente ligados à globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), sendo que variações nos níveis plasmáticos de SHBG têm um impacto significativo na quantidade de E2 livre ou biodisponível e também, embora menor, sobre E1 ou T biodisponíveis. A SHBG é uma proteína de origem hepática que se liga aos hormônios sexuais,

reduzindo, portanto, sua biodisponibilidade. Embora seu papel na patogênese do câncer de mama ainda não tenha sido esclarecido, vários estudos têm demonstrado, em pacientes com câncer de mama, níveis séricos mais elevados de andrógenos e estrógenos livres associados a uma redução nos níveis de SHBG (6,7). Como conseqüência, o transporte periférico e a atividade biológica de vários hormônios sexuais (T e E) estão intimamente relacionados às concentrações circulantes de SHBG (E2 aproximadamente 20%, T aproximadamente 80%). É a fração livre (aproximadamente 2%) ou a fração do esteróide não ligada à SHBG que é biologicamente ativa. O principal fator influenciando a concentração desse hormônio não ligado à SHBG é, portanto, a concentração sérica de SHBG (6-8).

Andrógenos e SHBG têm sido relacionados a fatores de risco adversos para DCV, tanto em mulheres pré quanto em mulheres pós-menopausa, com T aumentada e SHBG diminuída, fortemente associadas com adiposidade central, aumento de triglicérides e redução de níveis de HDL-colesterol. Baixos níveis de SHBG também têm sido consistentemente ligados a freqüências mais elevadas de diabetes. Recentemente, SHBG e índice de andrógenos livres foram ligados à DCV, através de um aumento nos fatores de risco para a mesma. Assim sendo, andrógenos e SHBG têm ressurgido como mediadores potenciais nos fatores de risco cardiovasculares em mulheres na meia-idade (9).

## RECEPTORES ESTROGÊNICOS (RE)

Atualmente, temos conhecimento de que existem, no mínimo, dois RE, alfa e beta, expressos em quantidades variáveis ao longo do organismo. Os RE alfa demonstram maior expressão no útero, hipófise, ovários e supra-renais; os RE beta, no cérebro, rins, ovários, pulmões, bexiga e intestino. Também sabemos que os locais de ligação de ambos os RE permitem que uma ampla variedade de compostos possam se ligar a esses receptores e atuar como agonistas, antagonistas ou desencadear respostas mistas agonistas/antagonistas. Essa biologia molecular complexa explica a razão pela qual vários tipos de compostos químicos estrogênicos, fitoestrógenos, xenoestrógenos e a nova classe dos moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (MSRE) podem ativar os RE e desencadear ações estrógeno-similares, sem atuar como ligantes tradicionais e, portanto, não sendo realmente estrógenos, em um senso clássico (6,10).

Apesar de os estrógenos endógenos serem ligantes clássicos dos RE, os compostos exógenos que também podem se ligar aos RE têm condições de desencadear reações agonistas, antagonistas e mistas, de sorte que os RE podem levar a efeitos não-genômicos mais imediatos (agudos) ou a efeitos genômicos mais tardios (crônicos) (6).

RE funcionais foram encontrados nas células mus-

culares lisas vasculares e miócitos, bem como em fibroblastos. Nos miócitos cardíacos, a expressão do RE alfa é influenciada pelo sexo. Os estrógenos são citados como fatores que desempenham importante papel na ateroproteção, devido a seus efeitos diretos e/ou indiretos sobre a integridade vascular. Os mecanismos incluem: redução do tônus vascular; efeitos citoprotetores sobre as células da parede arterial; inibição da migração de miócitos e proliferação de fibroblastos; elevação de HDL-colesterol, redução de LDL-colesterol; decréscimo das concentrações de plasminogênio e fibrinogênio (10).

Os MSRE atuam sobre tecidos alvo específicos desajados, como o sistema cardiovascular e osso, atuando como agonistas estrogênicos nesses órgãos, enquanto atuam como antiestrógenos sobre o útero e a mama, com muito poucos ou quase nenhum efeito colateral (10). Os benefícios potenciais dessas drogas incluem proteção contra quatro importantes doenças hormônio dependentes: DCV, osteoporose, câncer de endométrio e mama, as quais têm um importante impacto sobre as mulheres em termos de morbidade e mortalidade.

O raloxifeno, um dos principais compostos do grupo referido como MSRE, atua como um estrógeno agonista no osso e fígado, mas como um antagonista na mama e útero. Sua ação protetora sobre as DCV, porém, carece de maior número de investigações. A fim de avaliar a capacidade do raloxifeno em prevenir eventos cardiovasculares em mulheres pós-menopausa, o estudo RUTH (*raloxifene use for the heart*) foi iniciado em 1998. Esse estudo arrolará aproximadamente 10.000 mulheres pós-menopausa sob risco de DCV e deverá durar mais de 7 anos (10).

Assim, abre-se uma ampla perspectiva farmacológica, na qual definir um composto como um estrógeno simplesmente é uma generalização que não mais pode ser feita com relação aos efeitos farmacológicos desse atualmente amplo grupo de compostos (6,10,11).

## TH E TROMBOGÊNESE

A TH combinada de curta duração aumenta a geração de trombina e fibrina, reduz a atividade plasmática fibrinolítica-inibidora e aumenta a fibrinólise. A terapia estrogênica oral está associada a níveis plasmáticos aumentados de fator IX, com reduzidos níveis do antígeno ativador do plasminogênio tissular e da atividade inibitória do ativador do plasminogênio. A terapia estrogênica oral combinada também reduz as concentrações do fator tissular inibidor, importante na via de coagulação extrínseca, aumentando o potencial para trombose. A atividade pró-coagulante vascular pode ser aumentada por esteróides usados na TH, através de alterações nos receptores de trombina (PAR-1) (2,12).

Trabalhos relatam que a TH com estrógenos e progestágenos aumenta o risco para tromboembolismo em mulheres com DAC, e esse risco pode ser maior no primeiro ano de uso (13,14).

## ESTRÓGENOS, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E OUTROS E DAC

A inflamação desempenha um papel fundamental na patogênese de muitas formas de DCV, incluindo a aterosclerose. A aterogênese inicia-se com o dano endotelial, e o endotélio lesado expressa-se pela adesão de moléculas, substâncias químicas (quimioquinas) e citocinas pró-inflamatórias, que determinam a formação direta da placa aterosclerótica e são lançadas na circulação, podendo ser utilizadas como biomarcadores de risco da doença aterosclerótica. A TH, incluindo uma variedade de preparações de estrógenos, com ou sem progestágeno associado, possui efeitos moduladores negativos sobre a maioria desses marcadores inflamatórios, incluindo E-seletina, molécula de adesão vascular 1, proteína de quimioatração de monócitos 1 e fator de necrose de tumor alfa. Os efeitos sobre a interleucina 6 são inconsistentes, enquanto a transformação do fator de crescimento beta, uma citocina vasopressora, é estimulada. Em contrapartida, a proteína C reativa, uma citocina pró-inflamatória circulante produzida tanto no fígado quanto nas artérias ateroscleróticas, aumenta em resposta à TH oral. Embora a proteína C reativa esteja claramente ligada a um risco cardiovascular aumentado em mulheres, a elevação hormônio-induzida desse biomarcador não está associada a risco aumentado e pode estar relacionada a um efeito sobre a primeira etapa da produção de proteína C reativa no fígado, após a absorção oral do estrógeno (15).

Muitas dúvidas importantes sobre os efeitos dos hormônios ovarianos sobre a inflamação vascular na patogênese da doença aterosclerótica ainda não podem ser respondidas. Pesquisas sobre o fundamento dos mecanismos são necessárias, a fim de determinar os eventos celulares e moleculares que determinam se esses hormônios protegem ou danificam os vasos sanguíneos (15,16).

Outros biomarcadores da DAC, como níveis de lipídeos, glicose e insulina, foram igualmente analisados. Mulheres recebendo TH com estrógeno e progestágeno associados apresentam maiores reduções no colesterol total, LDL-colesterol, glicose e níveis de insulina e maiores aumentos no HDL-colesterol e triglicérides (17).

Trabalhos demonstram que a TH em mulheres pós-menopausa com DAC estabelecida não possui efeito significativo sobre a progressão da aterosclerose, a despeito de importantes reduções em LDL-colesterol e elevações em HDL-colesterol, tendo sido relatado um risco aumentado de morte por DAC entre mulheres com diabetes (18-20).

## ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE TH PARA PREVENÇÃO DE DCV

Aproximadamente 38% das mulheres pós-menopausa nos EUA, em 1995, usavam TH, estrógeno com ou sem progestágeno, para tratar sintomas da menopausa ou prevenir condições crônicas tais como DCV e osteoporose. A despeito da ausência de informações oriundas de ensaios clínicos, era quase dogmática a crença de que a TH prevenia DCV em mulheres pós-menopausa (21,22).

Ensaio clínicos randomizados e placebo-controlados de TH começaram a ser publicados somente nos últimos anos. Esses ensaios não apenas responderam finalmente a algumas das questões sobre o papel da TH na prevenção primária e secundária de DCV, como também forneceram informações sobre outros riscos e benefícios relativos.

Iniciado em 1993, o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) foi o primeiro grande ensaio clínico especificamente destinado a avaliar se a TH conjugada estrógeno/progestágeno reduzia o risco de eventos de DCV em mulheres com DAC estabelecida. O HERS é um ensaio clínico randomizado, para prevenção secundária, duplo-cego e placebo-controlado, que acompanhou e monitorou 2.763 mulheres com DAC estabelecida por um período de 4,1 anos, a fim de determinar se a ingestão diária de 0,625 mg de estrógenos conjugados com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona na forma de comprimidos alteraria o risco de outros eventos de DCV. As mulheres tinham, em média, 67 anos de idade, 10% tinham insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 17% tiveram um infarto do miocárdio (IM), 45% haviam sido submetidas à angioplastia, 42% foram revascularizadas, 13% fumavam e 56% tinham um índice de massa corporal superior a 27 kg/m<sup>2</sup>. Setenta e oito por cento estavam recebendo aspirina, 45% usavam medicação para reduzir níveis lipídicos, 24% usaram TH no passado e 19% estavam sendo tratadas para diabetes. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos, tratamento e placebo, no que respeita a essas características. Não foram observadas diferenças nos desfechos primários, IM não-fatal e morte por DAC entre os grupos com TH e placebo. Os eventos de DCV, porém, foram significativamente mais freqüentes durante o primeiro ano entre as usuárias de TH. A diferença diminuiu a partir do terceiro ano. Não houve diferenças significativas entre os grupos nos desfechos secundários de revascularização coronária, angina instável, parada cardíaca com ressuscitação, ICC, AVC, doença arterial periférica e mortalidade total. A trombose venosa profunda (TVP) e doença de bexiga foram significativamente mais freqüentes no grupo de TH. Não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de câncer, incluindo câncer de mama. Em conclusão, os resultados do HERS sugeriam que a TH não possuía efeitos cardioprotetores em mulheres com DAC

estabelecida e mostraram, até mesmo, um potencial para o aumento de eventos durante o primeiro ano de terapia. Houve, entretanto, uma tendência não significativa para um benefício relacionado à DCV à medida em que progrediu o ensaio (23). Aparentemente, esse ensaio não foi suficientemente longo para avaliar de forma confiável os efeitos da TH nessa população. Em decorrência, os investigadores do HERS continuaram a estudar as pacientes após encerrar o cegamento.

Os achados do ensaio HERS II, continuação do HERS, foram relatados em 2002. Esse ensaio avaliou 2.321 mulheres (93% das participantes sobreviventes) que consentiram em continuar sua participação. O acompanhamento adicional durou, em média, 2,7 anos, sendo a média de seguimento total (incluindo HERS) de 6,8 anos. Os desfechos primários e secundários permaneceram os mesmos, mas tromboembolismo venoso (TEV), cirurgia do trato biliar, câncer, fraturas e mortalidade total foram também monitorados. Os resultados não mostraram diferenças entre TH e placebo em termos de eventos primários de DAC do sexto ao oitavo ano, a despeito de uma tendência à redução na frequência final do HERS. O HERS II também não mostrou diferenças entre eventos secundários de DAC entre os grupos, exceto para parada cardíaca com ressuscitação. Houve um aumento significativo na frequência de arritmias ventriculares não-fatais no grupo em tratamento, comparado com o grupo placebo. O HERS II, igualmente, continuou a demonstrar aumentos significativos em TEV, embolia pulmonar (EP) e cirurgia do trato biliar associados à TH. Não houve diferença na frequência de todos os tipos de câncer, fraturas ou mortalidade total durante a prorrogação do ensaio. Em resumo, os pesquisadores não encontraram evidências de um benefício da TH no que respeita a DAC, fraturas e mortalidade. Os autores recomendaram a não utilização de TH com fins de reduzir risco de eventos de DAC em mulheres com DAC estabelecida (24,25).

Outro grande ensaio clínico, o *Women's Health Initiative* (WHI), foi destinado a avaliar a prevenção primária da DAC. O WHI foi um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado que monitorou 16.608 mulheres ao longo de 5,2 anos, a despeito dos 8,5 anos planejados, destinado a avaliar os benefícios e riscos do uso a longo prazo de 0,625 mg de estrógenos conjugados com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona na forma de comprimidos orais. As mulheres tinham uma idade média de 63 anos e eram geralmente saudáveis (5,5% tinham uma história de DAC, 1% tinha uma história de AVC, 1% de TEV e EP, 10% fumavam e 70% tinham um índice de massa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup>). Vinte por cento estavam usando aspirina, 13% medicações redutoras de lipídios, 74% nunca haviam usado TH, 35% estavam sendo tratadas para hipertensão e 4% tratadas para diabetes. Não

houve diferenças entre os grupos em relação a tais características. As mulheres tinham um baixo risco total de câncer de mama (de acordo com o modelo de Gail, um instrumento computadorizado de avaliação de risco) e não havia diferenças entre os grupos quanto a fatores de risco para câncer de mama ou DAC. Os desfechos primários foram tempo até um evento de DAC (IM não-fatal ou morte coronariana), câncer de mama invasivo e um índice global (tempo até um primeiro desfecho primário ou secundário). Os desfechos secundários foram câncer de endométrio, câncer de cólon e reto, AVC, EP, fratura de quadril e mortalidade total. A TH esteve associada com um decréscimo significativo no câncer de cólon e reto e fraturas de quadril, que persistiram ao longo do tempo. Não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de câncer de endométrio, sugerindo que a TH não afeta o crescimento do tecido uterino. O risco de todos os eventos para DAC foi maior no grupo de TH. Esse resultado surgiu logo após a randomização e persistiu ao longo do ensaio. O aumento foi significativo para IM não-fatal, mas não para morte coronariana. O grupo de TH teve um aumento de 26% na frequência de câncer de mama invasivo, o que levou à suspensão do ensaio antes de alcançar significância estatística. Mulheres em uso de TH tiveram risco maior de AVC e risco também maior, tanto de TEV quanto de EP. Não houve diferença significativa na mortalidade total entre os grupos. Os resultados globais mostraram um aumento significativo de quaisquer eventos no grupo de TH, sugerindo que os riscos da terapia superam os benefícios.

A análise de um subgrupo de participantes com uma história de DAC ou uso de TH foi reportada para o ensaio WHI. Usuárias de TH com uma história de DAC tinham o mesmo aumento nos eventos cardiovasculares comparadas com as usuárias de placebo. Aquelas com uma história de EP ou TEV tinham quase cinco vezes mais chance de apresentar um novo evento, enquanto aquelas sem uma história de AVC tinham maior probabilidade de apresentar esse evento, mas nenhuma diferença foi observada em mulheres com uma história de AVC (26).

Limitações foram atribuídas aos ensaios HERS e WHI, as quais devem ser consideradas. Atualmente, um dos pontos de discussão mais freqüente diz respeito à idade (média de 67 e 63 anos, respectivamente), considerando as mulheres dos estudos muito velhas e já com aterosclerose coronariana. A freqüência mais elevada de doença cardíaca em mulheres mais velhas pode tornar o aumento de DAC associado à TH menos óbvio. Outro aspecto limitante refere-se aos mesmos tipos e dosagem de hormônios utilizados nos ensaios. Um fator de possível viés a ser relacionado está ligado à classe social e cultural da população envolvida nos estudos. É sabido que educação e classe social estão forte, independente e inversamente associadas ao risco de DAC, tanto em mulheres quanto em homens (21).

## CONCLUSÃO

Evidências confiáveis sobre os riscos e benefícios de TH a longo prazo estão apenas emergindo. Há, no mínimo, duas importantes lições a tirar dessa extraordinária história da TH e doença cardíaca. Primeiro, estudos observacionais, estudos clínicos de desfechos intermediários e pesquisas *in vitro* e em modelos animais são úteis para gerar hipóteses, porém não devem ser considerados adequados o suficiente para justificar um padrão dogmático de prática clínica, tal como o uso disseminado de TH que ocorreu durante a última década. Isso é especialmente verdadeiro para intervenções crônicas destinadas a indivíduos saudáveis, na esperança de prevenir doença futura. Segundo, os efeitos cardiovasculares de estrógenos são muito mais complexos do que inicialmente se acreditava. Conhecer esses efeitos é prioridade. Aprender como o estrógeno pode ter efeitos favoráveis sobre lipídeos, função endotelial e outros aspectos da biologia vascular e produzir um aumento nos eventos clínicos cardiovasculares poderá nos ensinar algo fundamental sobre a DCV que atualmente permanece oculto. A possível utilidade de doses mais baixas, novos agonistas estrogênicos, incluindo os MSRE, ou o uso de TH antes do desenvolvimento de doença vascular são apenas alguns exemplos que merecem atenção (27).

Dúvidas ou pessimismo sobre TH não significam o mesmo na prevenção de doenças em mulheres pós-menopausa. Ensaio randomizados que incluíram mulheres fornecem fortes evidências de que o uso de beta-bloqueadores e aspirina previnem eventos de DAC e AVC isquêmico em mulheres com doença coronária e alto risco de DCV. Outros ensaios randomizados demonstram que o controle da pressão arterial previne AVC e DAC em mulheres hipertensas. O tratamento das dislipidemias e do diabetes e o desencorajamento ao hábito de fumar são fatores de prevenção importantes. Uma visão mais ampla deve considerar essas intervenções preventivas baseadas em fortes evidências (28).

Em resumo, o capítulo final da TH em mulheres pós-menopausa ainda aguarda para ser escrito.

## REFERÊNCIAS

1. Women and Cardiovascular Disease. Disponível em: [www.aha.com](http://www.aha.com) Acessado em junho de 2002.
2. Rexrode K, Manson JAE, Lee IM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003;108(14):1688-93.
3. Liu Y, Ding B, Bush TL, et al. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation. *Am J Epidemiol* 2001;154:489-94.
4. Haffner SM, Newcomb PA, Marcus PM, et al. Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA – SOH) to cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:925-34.
5. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:695-701.
6. Davison S, Davis S. Hormone replacement therapy: current controversies. *Clin Endocrinol* 2003;58(3):249-61.
7. Biglia N, Ambroggio S, Ponzoni R, et al. Modification of serum IGF-I, IGFBPs and SHBG levels by different HRT regimens. *Maturitas* 2003;45:283-91.
8. Overlie I, Moen MH, Morkrid L, et al. The endocrine transition around menopause – a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:642-7.
9. Sutton-Tyrerell K, Wildman R, Matthews K, et al. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005;111(10):1242-9.
10. Bian Z, Nilsson S, Gustafsson JA. Selective estrogen receptor modulators and coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:196-202.
11. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, et al. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J* 1999;18:4608-18.
12. Herkert O, Herbert K, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. *Circulation* 2001;104:2826-31.
13. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:680-90.
14. Daly E, Vessey MP, Hawkins MH, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
15. Miller A, Chen YF, Xing D, et al. Hormone replacement therapy and inflammation: interactions in cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;42(4, Part 2):657-63.
16. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease:

- prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study. *JAMA* 2002;288:980-7.
17. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
  18. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
  19. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-45.
  20. Lokkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003;326:426-35.
  21. Barrett-Conno E. An epidemiologist looks at hormones and heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4031-42.
  22. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
  23. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomization trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1998;280:605-13.
  24. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
  25. Hulley S, Gurberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
  26. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative controlled trial (WHI). *JAMA* 2002;288:321-33.
  27. Herrington D. Hormone replacement therapy and heart disease: replacing dogma with data [editorial]. *Circulation* 2003;107(1):2-4.
  28. Petitti D. Hormone replacement therapy for prevention. More evidence, more pessimism [editorial]. *JAMA* 2002;288:99-101.