

# EFICÁCIA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM MULHERES APÓS A MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

XV Congresso Sergipano de Ginecologia e Obstetrícia, 1ª edição, de 12/09/2024 a 14/09/2024  
ISBN dos Anais: 978-65-5465-122-6

SANTOS; Laís Kethleen Martins<sup>1</sup>, MOTA; Diana Maria de Sá<sup>2</sup>, SANTANA; Thyanne Reis Barbosa de<sup>3</sup>, HORA; Adriano Dantas<sup>4</sup>, OLIVEIRA; João Vitor Sabino<sup>5</sup>

## RESUMO

**Eixo temático:** Menopausa e envelhecimento **Introdução** A Doença Cardiovascular (DCV) é a principal causa de óbito em mulheres, causando 1 a cada 3,2 mortes em indivíduos do sexo feminino nos Estados Unidos, sendo responsável por, aproximadamente, 1 morte a cada 80 segundos na população citada. Nesse raciocínio, as mulheres exibem dois padrões de risco cardiovascular durante a sua vida: o primeiro ocorre na pré menopausa, quando são protegidas pelo hormônio estradiol (E2), o qual possui função cardioprotetora, devido ao aumento da biogênese mitocondrial, angiogênese e vasodilatação, além da diminuição do estresse oxidativo e da modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), e o segundo acontece na pós-menopausa, com a redução da produção de E2 e desregulação do RAAS. Por isso, a incidência de DCV em mulheres na pós menopausa é de duas a seis vezes maior do que na pré-menopausa em toda a faixa etária <40–54 anos. Diante disso, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH), terapia primária de prevenção de DCV específica para o sexo e dependente do tempo, iniciada em mulheres <60 anos de idade e/ou na menopausa ou perto dela, pode reduzir significativamente a mortalidade por todas as causas de DCV. Contudo, os ensaios clínicos randomizados Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) e Women's Health Initiative (WHI) não encontraram benefícios da TRH para a prevenção primária ou secundária de DCV e algumas mulheres, especialmente aquelas inscritas em idades mais avançadas e intervalos mais longos desde o início da menopausa, apresentaram aumento de eventos de DCV. **Objetivo** Investigar as evidências sobre a eficácia da terapia de reposição hormonal na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres após a menopausa. **Metodologia** Trata-se de uma revisão sistemática elaborada de acordo com as orientações do PRISMA. Foram incluídos estudos experimentais e observacionais originais, publicados na íntegra e gratuitamente, em português e inglês, no período de 2019 a 2024. Foram excluídos estudos incompletos e que não atendiam aos critérios de elegibilidade. A pergunta que orientou essa revisão foi: “Qual é a eficácia da terapia de reposição hormonal (TRH) na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres pós-menopausa comparada com a ausência de TRH?”. Os artigos foram extraídos da base de dados MEDLINE, PubMed e Scielo no dia 09/08/2024, usando os descritores “[hormone replacement therapy] AND [cardiovascular diseases] AND [menopause]”. Após a seleção dos artigos, a ferramenta Cochrane RoB 2.0 foi utilizada para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos. As informações dos artigos selecionados foram organizadas conforme cinco tópicos: objetivo, população, intervenção, comparação e resultados. **Resultados/Discussão** Nesta revisão sistemática, foram incluídos seis estudos focados nas vantagens e desvantagens da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em relação à prevenção de desfechos cardiovasculares negativos. Dentre esses estudos, quatro são classificados como ensaios clínicos randomizados (PRENTICE et al., 2021; KHOUDARY et al., 2020; VAISAR et al., 2021; WILD et al., 2021), um é um estudo observacional (CHRISANDRA et al., 2021) e um é uma revisão sistemática (ZHANG et al., 2021). A maioria desses artigos provém dos Estados Unidos e possui uma abordagem qualitativa, utilizando fontes referenciais como PubMed (n=8), MEDLINE

<sup>1</sup> Universidade Tiradentes, laiskethleen@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Tiradentes, dianamariadesamota@gmail.com

<sup>3</sup> Universidade Tiradentes, thyannereis03@gmail.com

<sup>4</sup> Universidade Tiradentes, adriano.dantas@souunit.com.br

<sup>5</sup> Universidade Tiradentes, joaovitorsabinoliveira@gmail.com

(n=5) e SciELO (n=2), totalizando 15 estudos analisados. Após a triagem inicial dos títulos e resumos, foram excluídas duas duplicatas e sete publicações que não tinham uma relação direta ou exclusiva com o tema central. Os seis artigos restantes foram lidos na íntegra e analisados de forma independente, sendo selecionados para a formulação da temática em questão. A análise revelou uma complexidade significativa no impacto da Terapia Hormonal (TH) em mulheres na menopausa, especialmente em relação ao risco cardiovascular. Estudos indicam que mulheres mais velhas têm uma maior propensão a desenvolver doenças cardiovasculares (DCVs), em parte devido à queda dos níveis de estrogênio após a menopausa, que afeta a pressão arterial e outros fatores de risco cardiovascular. A TH, que utiliza estrogênio, tem sido proposta como uma intervenção para mitigar esses problemas e melhorar a qualidade de vida das mulheres na menopausa. No entanto, a eficácia cardioprotetora da TH é um tema controverso. Enquanto alguns estudos sugerem que a TH pode ser eficaz na prevenção de eventos cardíacos, outros destacam efeitos negativos, como o aumento de marcadores inflamatórios e pró-trombóticos, questionando se os benefícios cardioprotetores superam os malefícios. A relação entre idade e TH é um aspecto crucial nas análises. As evidências indicam que a idade da paciente pode alterar o equilíbrio entre os benefícios e riscos da terapia com estrogênio conjugado equino (CEE). Riscos de 20% a 40% maiores foram observados em mulheres mais velhas em comparação com aquelas na faixa etária de 50 a 59 anos ao iniciar o tratamento hormonal, conforme relatado pela Iniciativa de Saúde da Mulher (WHI). Após uma mediana de 7,2 anos de intervenção com CEE, os benefícios para a saúde global foram considerados superiores aos riscos para mulheres de 50 a 59 anos, acompanhadas por uma mediana de 18 anos (PRENTICE et al., 2021). Além disso, a WHI descobriu que a terapia hormonal na menopausa (THM) provocou um leve aumento na pressão arterial sistólica após cerca de 5,2 anos de acompanhamento. No entanto, tanto o Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI), que acompanhou mulheres de 45 a 64 anos por três anos, quanto um estudo dinamarquês com mulheres na mesma faixa etária, não observaram impacto significativo da THM na pressão arterial. Essas discrepâncias podem ser atribuídas à diversidade das populações estudadas, variando de 45 a 79 anos, diferenças nos regimes hormonais, dosagens, formulações e períodos de acompanhamento, além da variação nas definições de hipertensão e métodos de medição da pressão arterial, incluindo o monitoramento ambulatorial (PRENTICE et al., 2021). Análises adicionais dos dados da Iniciativa de Saúde da Mulher (WHI) confirmaram que os benefícios a longo prazo do uso de estrogênio conjugado (CEE) em mulheres de 50 a 59 anos, que passaram por histerectomia, superam os riscos associados. Essas descobertas destacam que o CEE, quando administrado a esse grupo etário, pode ser benéfico, especialmente em comparação ao uso combinado de CEE com acetato de medroxiprogesterona (MPA). O uso de CEE + MPA em mulheres com útero intacto está associado a riscos significativos para a saúde, tornando-o inadequado para a prevenção de doenças cardiovasculares. Isso enfatiza a necessidade de considerar cuidadosamente os riscos e benefícios ao prescrever terapias hormonais, particularmente para mulheres pós-menopáusicas (PRENTICE et al., 2021). Além disso, é essencial considerar a relação entre a reposição hormonal e a idade vascular. Estudos de escore de risco cardiovascular enfatizam a importância da idade vascular/biológica, além da idade cronológica ou anos desde a menopausa, para a previsão de doenças cardiovasculares e para informar discussões sobre risco e benefício da terapia hormonal. Escores de risco validados, como o escore CVD de Framingham, forneceram previsões mais precisas de eventos reais do que a idade cronológica ou o tempo desde a menopausa ao avaliar a relação entre TH e desfechos cardiovasculares (WILD et al., 2021). A associação entre cardiopatias, como a aterosclerose, e a terapia hormonal é um viés importante a ser considerado. Existe uma correlação direta entre a TH e os níveis de colesterol, e a deposição de gordura no coração está ligada à aterosclerose, que tende a

<sup>1</sup> Universidade Tiradentes, laiskethleen@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Tiradentes, dianamariadesamota@gmail.com

<sup>3</sup> Universidade Tiradentes, thayanneis03@gmail.com

<sup>4</sup> Universidade Tiradentes, adriano.dantas@souunit.com.br

<sup>5</sup> Universidade Tiradentes, joaovitorsabinoliveira@gmail.com

acelerar após a menopausa. A terapia hormonal pode influenciar a deposição de gordura e a progressão da aterosclerose de maneira diferente, dependendo do tipo de agente ou da via de administração utilizada (WILD et al., 2021). Um estudo focado no nível de colesterol e na segurança cardiovascular da terapia de reposição de estrogênio (ERT) em mulheres perimenopáusicas ainda não esclareceu completamente os impactos. Embora os estrogênios exógenos elevem o colesterol HDL (HDL-C), os efeitos desses hormônios em outras medidas de HDL, que podem prever de forma mais eficaz o risco cardiovascular, ainda não são totalmente compreendidos. O estudo analisou amostras de plasma em jejum de 101 mulheres saudáveis e perimenopáusicas, randomizadas para receber placebo transdérmico ou estradiol transdérmico (100 µg/24 h) com progesterona micronizada intermitente. Foram medidos a capacidade de efluxo de colesterol (CEC) total do HDL no soro, a concentração de partículas de HDL, a composição proteica do HDL, a resistência à insulina e a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD) (VAISAR et al., 2021). Neste contexto, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de HDL-C plasmático entre os grupos ( $p=0,69$ ). No entanto, foram encontradas diferenças significativas nas mudanças na capacidade de efluxo de colesterol (CEC) total do HDL e na CEC específica da ABCA1. A ERT transdérmica levou a reduções significativas no LDL-C ( $p<0,0001$ ) e na resistência à insulina ( $p=0,0002$ ) (VAISAR et al., 2021). O estudo confirma o aumento na CEC total do HDL durante a transição para a menopausa e mostra que a terapia elimina esse aumento, promovendo um maior tamanho das partículas de HDL. Essa redução na capacidade de efluxo conferida pela ERT é acompanhada por melhorias significativas em fatores de risco cardiovascular, sugerindo um benefício cardiometabólico da terapia transdérmica para mulheres perimenopáusicas e ressaltando a importância de avaliar a CEC do HDL como um parâmetro preditivo de risco cardiovascular nesta população (VAISAR et al., 2021). Outro estudo baseado no KEEPS avaliou como diferentes formas de terapia hormonal, tanto oral quanto transdérmica, afetam a progressão da espessura da íntima-média carotídea (CIMT) e a relação com o acúmulo de gordura cardíaca. Foram comparados estrogênios conjugados equinos orais (o-CEE) e estradiol transdérmico (t-E2) com placebo ao longo de 48 meses. Apesar disso, não foram encontradas associações significativas entre as mudanças na gordura epicárdica (EAT) ou na gordura pericárdica (PAT) e a progressão da CIMT. No entanto, as mudanças na PAT, mas não na EAT, mostraram variações na CIMT de acordo com o regime de terapia hormonal. Mulheres que usaram o-CEE apresentaram menor progressão da CIMT em comparação com aquelas que usaram t-E2 ou placebo, indicando um impacto potencialmente mais benéfico do o-CEE na progressão da aterosclerose (KHOUDARY et al., 2020). As associações entre mudanças na gordura pericárdica (PAT) e a progressão da espessura da íntima-média carotídea (CIMT) aos 48 meses variaram dependendo do regime de terapia hormonal utilizado. Os resultados sugerem que o estrogênio conjugado oral (o-CEE) pode atenuar os efeitos adversos do acúmulo de gordura cardíaca fora do saco pericárdico sobre a CIMT em mulheres recentemente menopausadas, comparado ao estradiol transdérmico (t-E2). No entanto, não está claro se esse efeito positivo na CIMT é devido ao uso do CEE ou à via oral de administração. Estudos futuros devem investigar mais a fundo se o benefício observado é atribuído especificamente ao tipo de estrogênio ou ao método de administração (KHOUDARY et al., 2020). A presente revisão apresenta algumas limitações. Entre elas, destaca-se a dificuldade em encontrar pesquisas especificamente voltadas à relação entre TH e risco cardiovascular, uma vez que as análises tendem a ser muito direcionadas a aspectos específicos e não abordam de maneira abrangente o tema. Além disso, a TH envolve considerações hormonais e oncológicas que exigem um aprofundamento maior. Esta revisão enfatiza a importância dos estudos sobre a relação entre a terapia hormonal em mulheres menopausadas e os riscos cardiovasculares envolvidos, bem como a relação entre a terapia e fatores metabólicos e fisiológicos. A busca é por sintetizar, por meio das literaturas, um

<sup>1</sup> Universidade Tiradentes, laiskethleen@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Tiradentes, dianamariadesamota@gmail.com

<sup>3</sup> Universidade Tiradentes, thayanneis03@gmail.com

<sup>4</sup> Universidade Tiradentes, adriano.dantas@souunit.com.br

<sup>5</sup> Universidade Tiradentes, joaovitorsabinoliveira@gmail.com

critério custo-benefício da terapia hormonal, além de destacar a necessidade de uma abordagem personalizada. É fundamental avaliar cada caso individualmente e otimizar a terapia para cada paciente, selecionando a medicação que traga os menores riscos e os melhores benefícios para a saúde do paciente. **Conclusão** A partir da análise dos estudos, é possível observar que fatores como: idade, regimes hormonais e condição de saúde das mulheres avaliadas, são essenciais para determinar a eficácia da terapia de reposição hormonal (TRH) na prevenção de doenças cardiovasculares. Nesse aspecto, a idade de início da TRH parece ser relevante para uma potencial melhora nos riscos cardiovasculares, isso pode ser percebido no estudo feito com estrogênio conjugado equino (CEE) em que os benefícios superam os riscos em mulheres de 50 a 59 anos, o que não é verificado em mulheres mais velhas. Além disso, os benefícios e riscos são relativos ao grupo analisado. Mulheres histerectomizadas submetidas a terapia de uso combinado de CEE com acetato de medroxiprogesterona (MPA) tiveram relações de risco-benefício opostas às não histerectomizadas; uma vez que os benefícios superam os riscos em mulheres de 50 a 59 anos, que passaram por histerectomia. Os efeitos da TH na prevenção de doenças cardiovasculares também estão relacionados com as vias de administração. Nesse âmbito, a terapia de reposição de estrogênio (ERT) transdérmica age reduzindo significativamente o LDL-C e diminuindo a resistência à insulina, já o-CEE gera uma menor progressão da espessura da íntima-média carotídea (CIMT), indicando os benefícios dessa substância em reduzir a progressão da aterosclerose. No entanto, os efeitos positivos do o-CEE na CIMT ainda não estão claros. Alguns estudos, como a análise WHI, indicam leve aumento na pressão arterial sistólica na menopausa com uso de TRH, entretanto a Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) e outro estudo feito na Dinamarca não apresentaram aumento significativo. Esses resultados controversos destacam a necessidade de mais pesquisas para esclarecer esses aspectos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doenças cardiovasculares, Menopausa, Terapia de reposição hormonal

<sup>1</sup> Universidade Tiradentes, laiskethleen@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Tiradentes, dianamariadesamota@gmail.com

<sup>3</sup> Universidade Tiradentes, thayanneis03@gmail.com

<sup>4</sup> Universidade Tiradentes, adriano.dantas@souunit.com.br

<sup>5</sup> Universidade Tiradentes, joaovitorsabinoliveira@gmail.com