



CARDIOLOGIA DA MULHER  
XX Congresso Mineiro de Cardiologia

Uberlândia . Minas Gerais . De 2 a 4 de julho de 2009



Departamento  
de Cardiologia  
da Mulher

# **Terapêutica de Reposição Hormonal e Risco Cardiovascular**

**Elizabeth Caetano**

**bcaetano@cardiol.br**

**Belém - Pará**

# Terapêutica de Reposição Hormonal e Risco Cardiovascular

## Estudos observacionais

- Framingham Heart Study
- Lipid Research Clinics Trial

→ Redução da mortalidade e incidência da DCV

## Estudos Randomizados

Prevenção 1<sup>ária</sup>

WHI

Wisdom

Prevenção 2<sup>ária</sup>

Hers



> 60 anos de idade

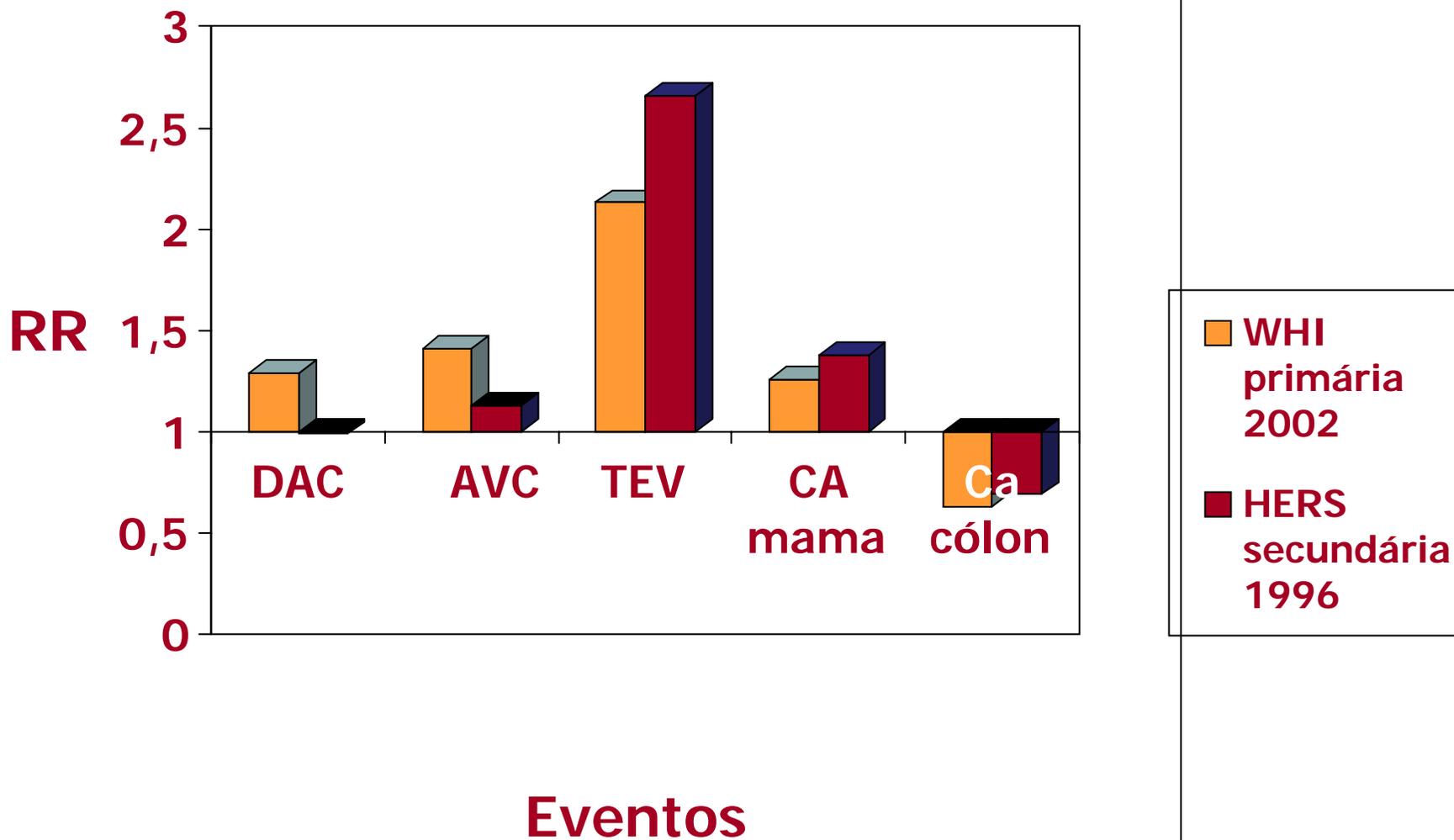
↓  
Aumento da mortalidade e incidência da DCV



< 10 anos da menopausa

↓  
Redução da mortalidade e incidência da DCV

# TH na prevenção primária e secundária da DAC



# **Estudo RUTH (Raloxifene Use in The Heart)**

**Número: 10.000 mulheres em 26 países.**

**Objetivo: avaliar o efeito do Raloxifeno no coração.**

**Desfechos: morte por causa coronária,  
IAM não fatal,  
Hospitalização por Síndrome isquêmica  
aguda,  
Câncer de mama invasivo.**

**Conclusões: Não afetou o risco de DAC. Os benefícios de proteção em relação ao câncer de mama e fraturas de vértebras devem ser pesados contra o aumento do risco de tromboembolismo venoso e AVC fatal.**

# The ESTHER Study

## Estrogen and thromboembolism study

- **Objetivo:** Investigar o impacto da via de administração do estrogênio e a incidência de TEV.
- Estudo multicêntrico na França envolvendo 208 casos e 426 controles – hospitalizados; e 63 casos externos e 16 controles da comunidade.
- Tipo de THR: estrógenos oral e transdérmico e vários tipos de progesterona
- **Conclusão:** Estrógeno transdérmico não está associado a aumento de TEV; sugere-se que derivados de norpregnane podem ser trombogênicos.

# **Terapêutica de Reposição Hormonal e Risco Cardiovascular**

## **Janela de oportunidade**

**Efeito estrogênico  
pode ser  
influenciado**

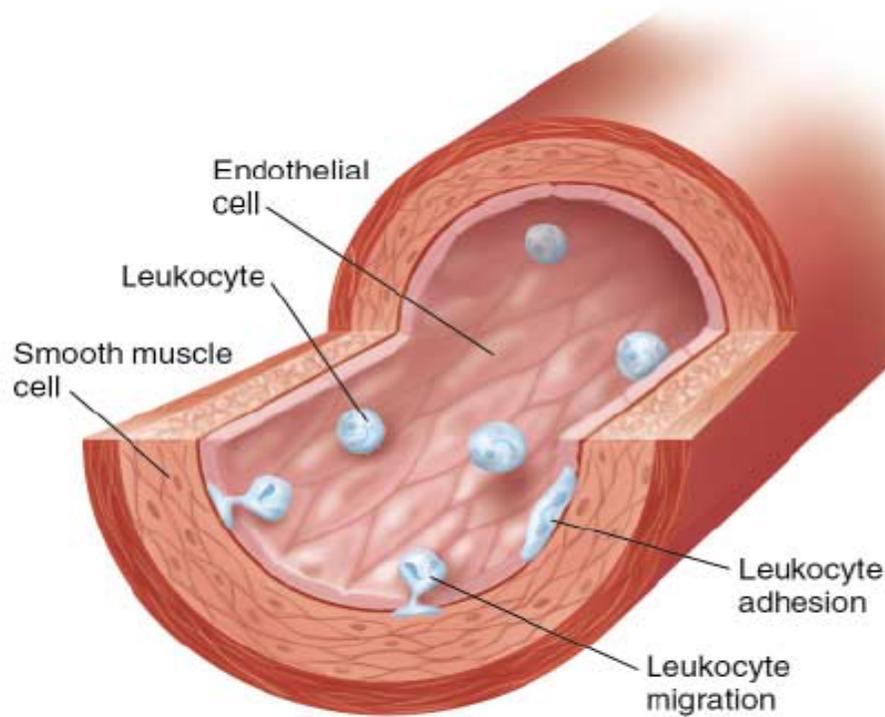
**Idade da paciente**

**Status menopausal**

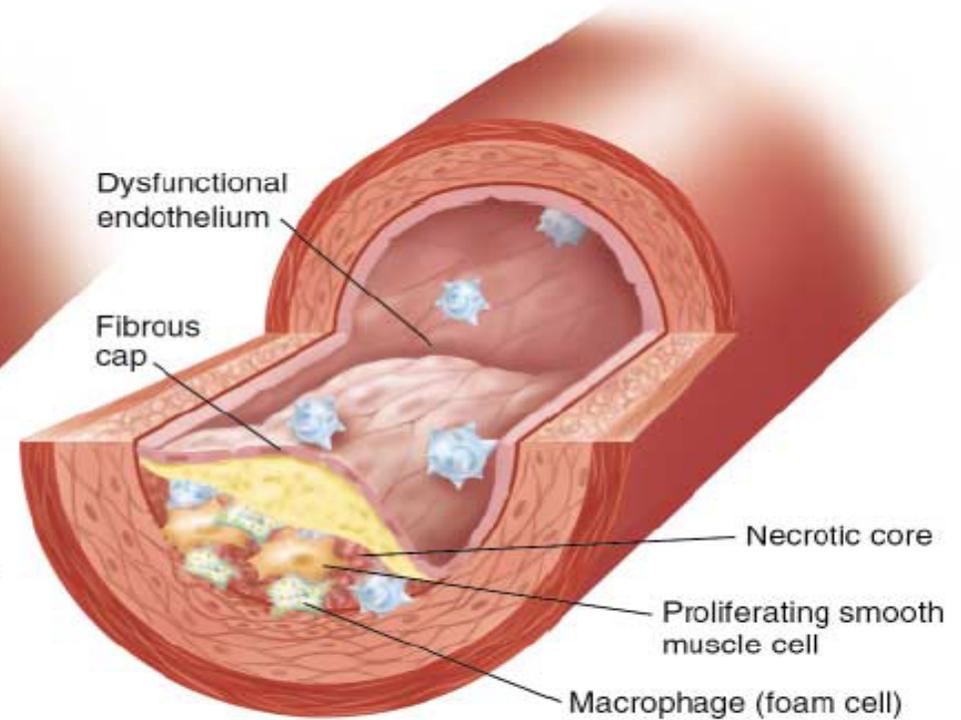
**Status vascular – Integridade endotelial**

**Tempo de exposição**

## Early atherogenesis



## Established atherosclerosis



### Beneficial effects of HRT

- ↑ Vasodilation
- ↑ Nitric oxide
- ↓ Endothelin
- ↑ Cox-2
- ↓ Inflammatory activation
- ↑ Nitric oxide
- ↓ CAMs
- ↓ MCP-1, TNF- $\alpha$
- ↓ Lesion progression
- ↑ Nitric oxide
- ↓ Inflammatory cell adhesion
- ↓ LDL oxidation/binding
- ↓ Platelet activation
- ↓ VSMC proliferation

### Altered biology of HRT

- ↓ ER expression, function
- ↓ Vasodilation
- ↑ Inflammatory activation
- ↑ Plaque instability
- ↑ MMP
- ↑ Neovascularization

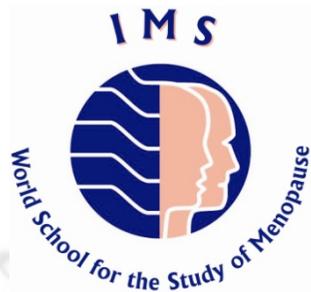
**Impacto do Estágio da Doença no Efeito Cardiovascular do Estrógeno**

***First Global Summit on menopause-related  
issues***

**Zürich, March 2008**

***HRT in the early menopause: scientific evidence  
and common perceptions***

**Objetivo:** Estabelecer uma ponte entre os fatos clínicos e os temores baseados nas interpretações e percepções decorridas dos estudos sobre terapia hormonal, tendo como foco específico as mulheres com idade inferior a 60 anos.



**(The full summary is available on [www.imsociety.org](http://www.imsociety.org))**

# Sistema cardiovascular (1)

## Percepção:

**A TH aumenta o risco de DCV durante todo período após a menopausa**

## Evidência:

**A TH em mulheres saudáveis com idade de 50-59 anos não apresenta risco aumentado de DCV e pode mesmo diminuir este risco neste grupo etário (A)**

## **Sistema cardiovascular (2)**

### **Percepção:**

**A TH causa aumento de eventos coronários nos primeiros 1-2 anos em todas as mulheres**

### **Evidência:**

**O aumento de eventos coronarianos durante os dois primeiros anos de TH não foi observado nas mulheres que estavam no período inicial do climatério. O número de eventos cardiovasculares diminuiu com a duração da TH em ambos os braços do WHI (E e E+P) (A)**

*INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY, 2008*

*Lobo R. Arch Intern Med 2004;164:482*

## **Sistema cardiovascular (3)**

### **Percepção:**

**O risco de AVC encontra-se substancialmente elevado em mulheres que usam TH.**

### **Evidência:**

**Não está claro, até o presente, se há aumento estatisticamente significativo na incidência de AVC em mulheres saudáveis com 50 a 59 anos que recebem doses convencionais de TH. Os dados WHI demonstraram que não houve diferença significativa no risco, mesmo se estatisticamente houvesse um aumento, conforme encontrado no *Nurses' Health Study*, a baixa prevalência desta ocorrência nesta faixa etária torna esse risco extremamente baixo (A,B)**

*INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY, 2008  
Grodstein F. Arch Intern Med 2008;168:861  
Hendrix SL. Circulation 2006;113:242*

## **Sistema cardiovascular (4)**

### **Percepção:**

**O risco de tromboembolismo venoso aumenta durante a TH**

### **Evidência:**

**O risco de tromboembolismo venoso no período após a menopausa inicial é aproximadamente 2x maior com as doses convencionais de TH oral, mas é um evento raro em mulheres saudáveis com idade inferior a 60 anos (A).**

**O risco de trombose venosa é possivelmente menor com o uso de estrogênios por via transdérmica quando comparada a via oral (B)**

*Canonico M. Circulation 2007;115:840*

*Cushman M. JAMA 2004;292:1573*

*INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY, 2008*

# Kronos Early Estrogen Protection Study KEEPS



**Randomizado, controlado, duplo-cego e prospectivo**

- **720 mulheres**
- **42 a 58 anos / 6 a 36 meses pós menopausa**

**CE: histerectomia, IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, LDL > 160, CAC > 50, DCV TEV, CA e consumo > 10 cig/dia**

**3 grupos | EEC vo + placebo patch**

**Placebo vo + Estradiol patch**

**Placebo vo + Placebo patch**

**progesterona (bio-  
idênticos) em baixa  
dose, 12 dias/mês**

**EMI e Score de cálcio coronário**

*S Mitchell Harman, MD, PhD, Frederick Naftolin, MD, PhD*

*<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00154180?term=vascular+AND+menopausal&recr=Open&rslt=Without&rank=5>*

## **ELITE : Early versus Late Intervention Trial with Estradiol**

**Randomizado, controlado, duplo-cego**

- **Objetivo: efeito do 17  $\beta$  estradiol na progressão da aterosclerose.**
- **504 mulheres**
- **< 6 e > 10 anos da pós menopausa / 2 a 5 anos**
- **CE: histerectomia, D. tireóide, TVP e CA,**
- **17  $\beta$  estradiol, VO 1 mg ou placebo**
- **progesterona gel vaginal por 10 dias/mês**
- **Doppler de carótida: espessura médio-intimal**
- **Função neurocognitiva**

# **SYMPTOM study - Função vascular em mulheres recentemente menopausadas com ou sem sintomas vasomotores**

## **4 GRUPOS**

**Prospectivo, randomizado, controlado**

**2 mg de valerato de estradiol isolado**

**2 mg de valerato de estradiol + 5 mg MPA**

**1 mg estradiol transdérmico**

**placebo**

**160 mulheres, 48 a 55 anos**

**80 mulheres com sint. vasomotores severos (7 ataques por dia)**

**80 mulheres assintomáticas**

**Desfecho primário: função endotelial medida pela onda de pulso, atividade simpática e parassimpática e perfil lipídico**

**Desfecho secundário: Holter, MAPA, marcadores de inflamação e adesão e metabolismo ósseo**



Obrigada!

Mosqueiro, Belém - PA.