

Terapia de Reposição Hormonal baseada em Evidências.:

**Otavio C. E Gebara
2016**



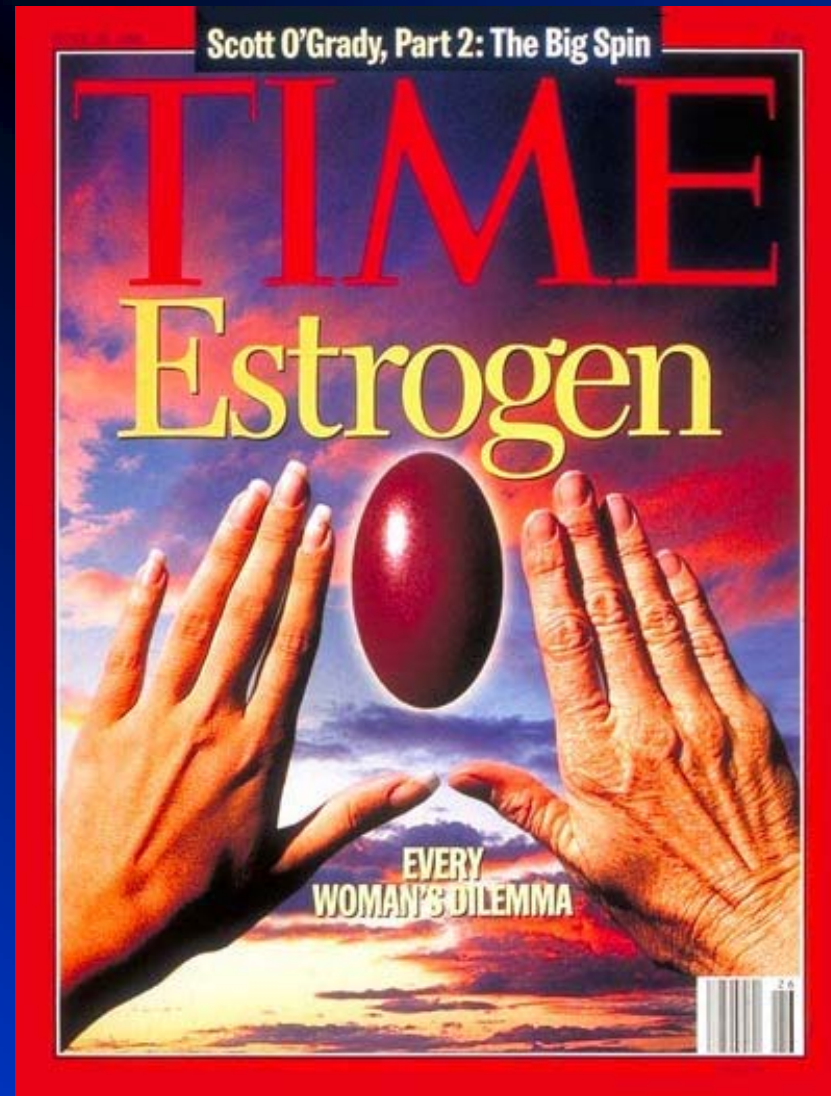
HOSPITAL
SANTA PAULA

Conflito de Interesses:

Não existe conflito de interesses nesta apresentação

Menopausa como fator de risco

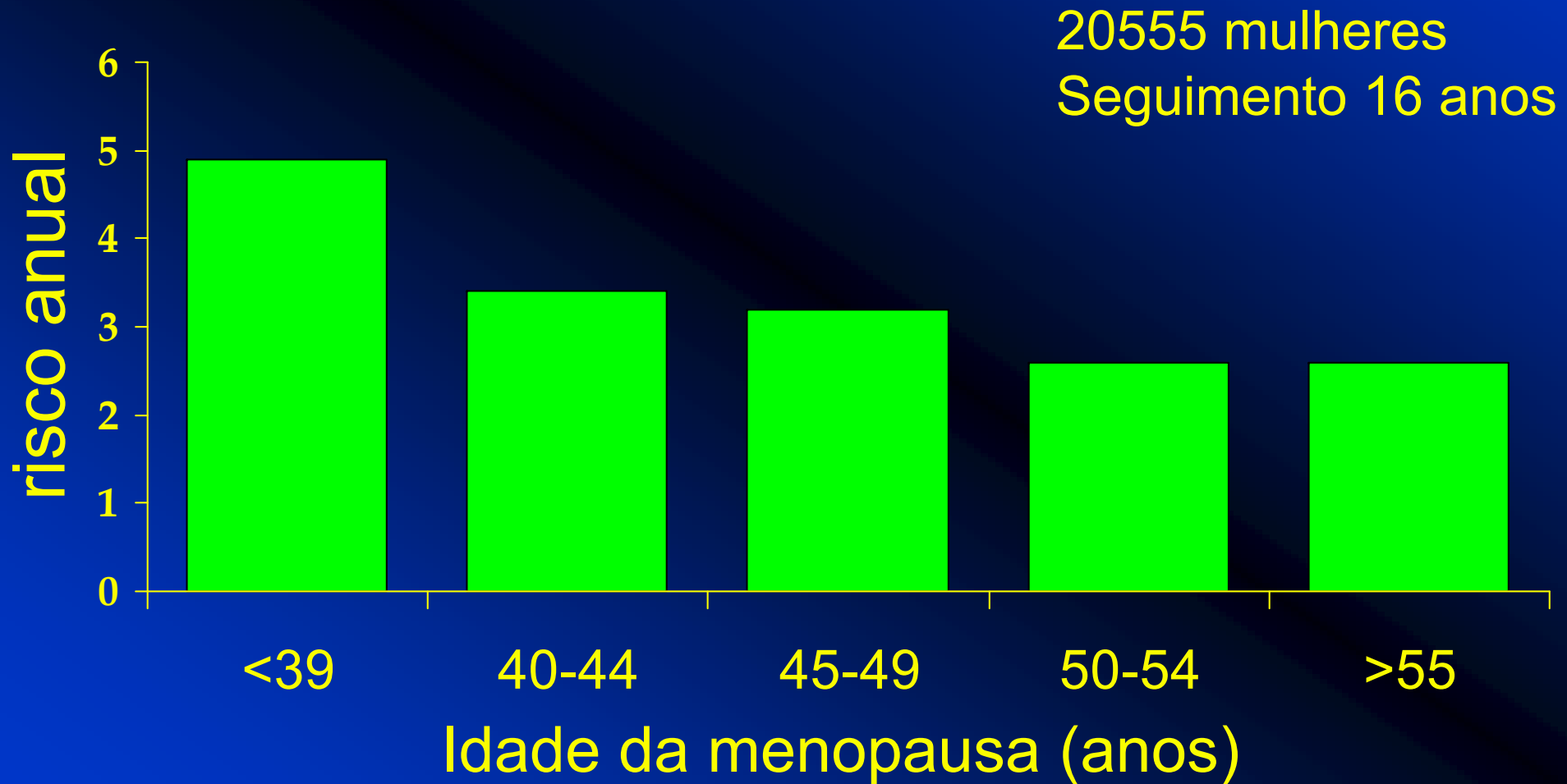
1995 – Aliado?



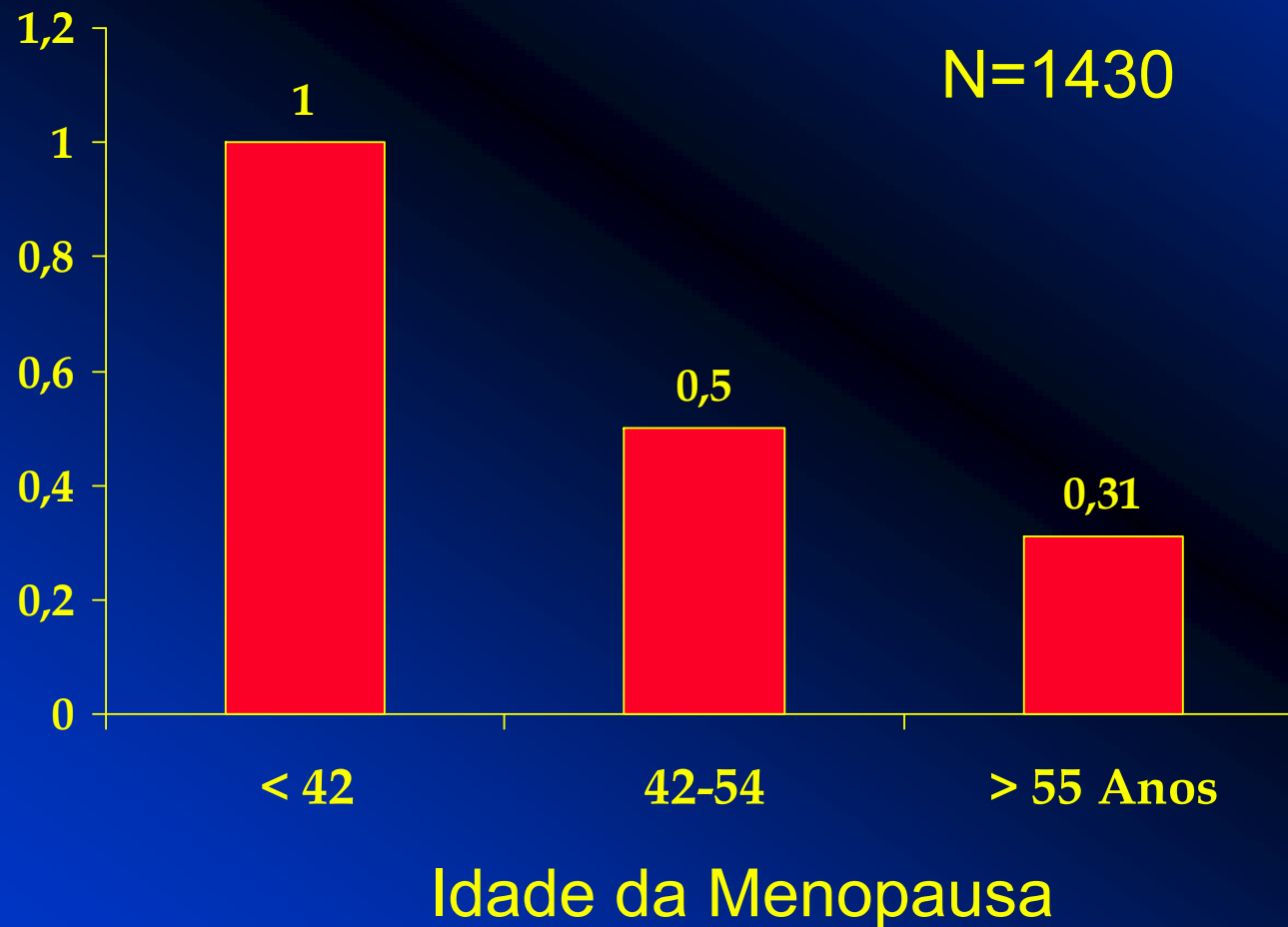
2002 – Inimigo?



Idade da menopausa e risco de morte aos 65 anos



Risco de AVE e Idade da Menopausa Framingham Study



TH

Indicações

- **Sintomas vasomotores**
- **Sintomas genito-urinários**
- **Osteoporose (prevenção e tratamento)**

- **Cardiovascular?**

Terapia de Reposição Hormonal

3 Fases do conhecimento

1980

1990

Anos

Estudos experimentais

Redução de LDL
Redução de oxidação
Redução de aterosclerose
Aumento de óxido nítrico
Redução de inflamação (IL-6)
Redução de colágeno

Benefícios vasculares

1980s-1990 Estudos observacionais

Redução de morbidade
e mortalidade em
prevenção primária e secundária

Euforia

Terapia de Reposição Hormonal

Euforia

Possíveis mecanismos protetores dos estrogênios

Efeitos sobre:

- metabolismo lipídico
- anti-oxidante
- vasos – vasodilatador
 - Bloqueador de canal de calcio “like”
 - – função endotelial – Aumenta óxido nítrico
 - – Sistema renina angiotensina- aldosterona
 - Reduz rigidez arterial (stiffness).
- metabolismo de carboidratos
- sistema fibrinolítico
- Agregação plaquetária ?

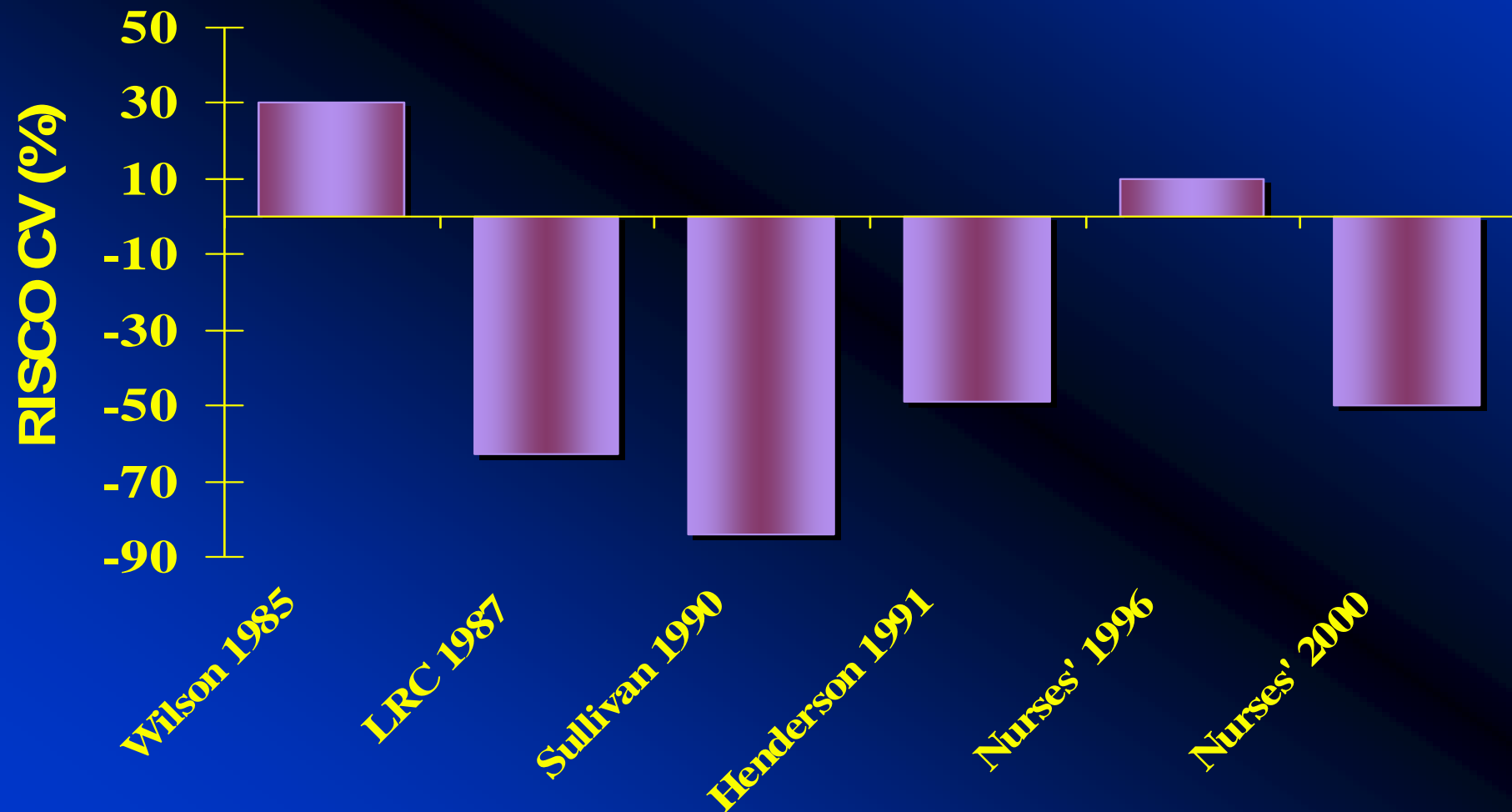
- Reduz citocinas inflamatórias como IL-6, VCAM e ICAM.

Possíveis mecanismos Deletérios dos estrogênios

Efeitos sobre:

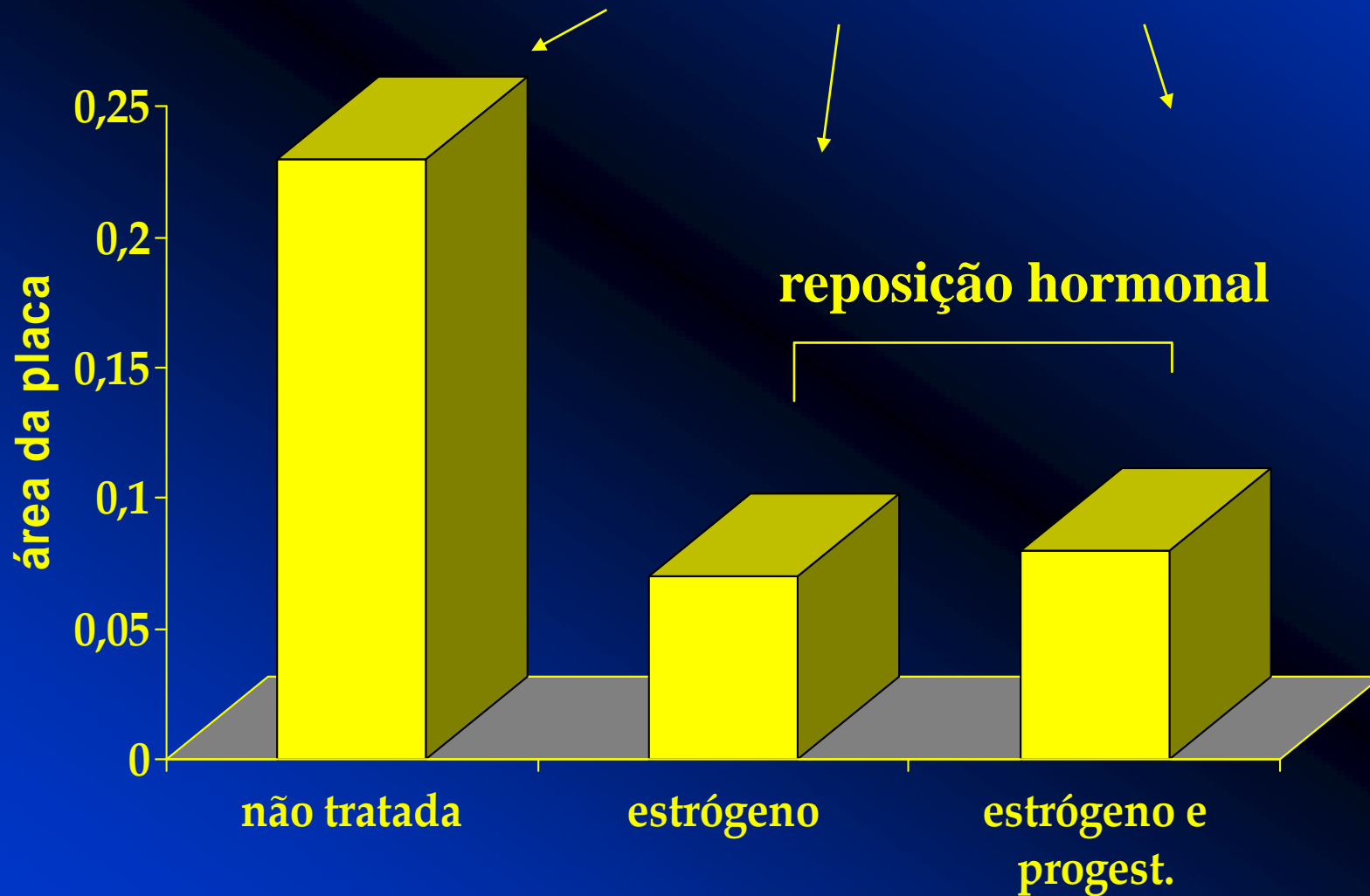
- Aumento de triglicérides
- Aumento de fator VII
- Ativação da coagulação
- Agregação plaquetária? (depende do tipo de TRH.
- Aumenta proteína C (apesar de reduzir outros marcadores inflamatórios como IL-6)

Redução de risco cardiovascular



Modelos animais

dieta aterogênica por 30 meses



Terapia de Reposição Hormonal

Desapontamento

1980

1990

2000

Estudos experimentais

Redução de LDL
Redução de oxidação
Redução de aterosclerose
Aumento de óxido nítrico
Redução de inflamação (IL-6)
Redução de colágeno

Benefícios vasculares

Estudos Clínicos

1980s-1990

Estudos observacionais

Redução de morbidade
e mortalidade em
prevenção primária e secundária

Euforia

1990s-2000

Estudos controlados

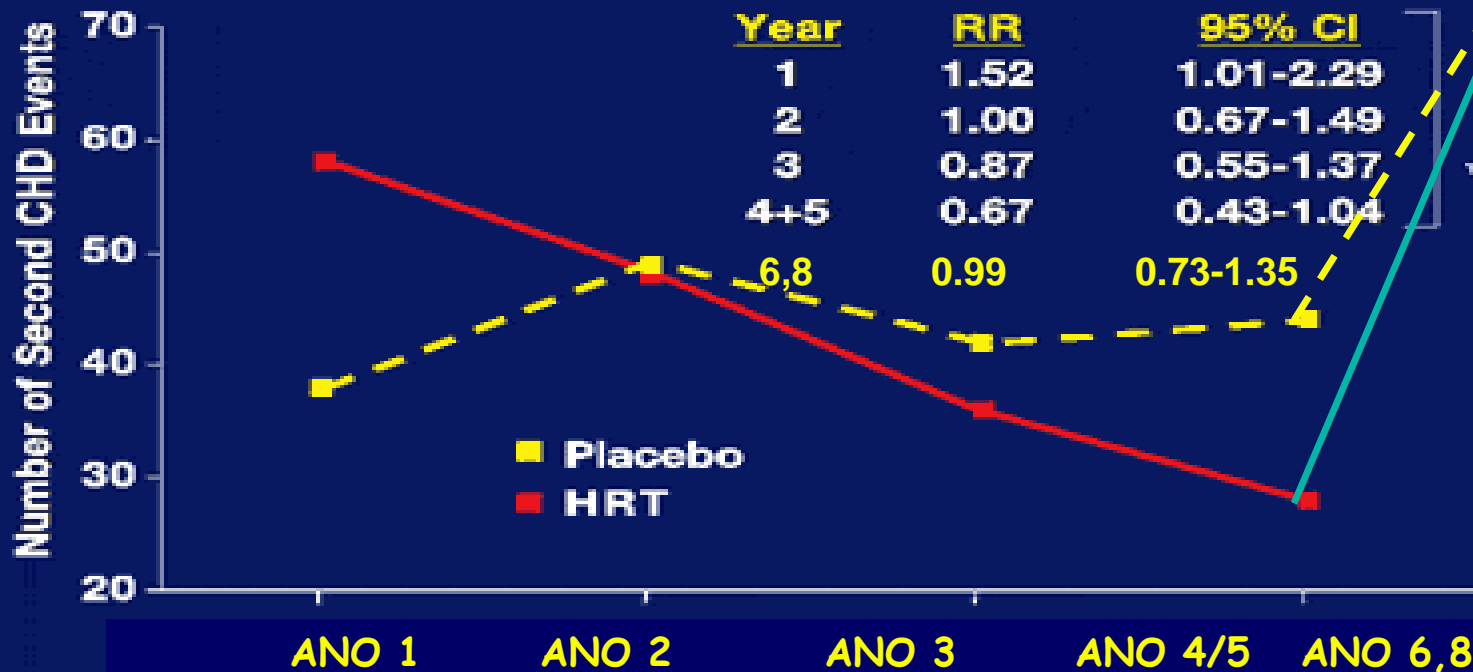
Falência em demonstrar proteção.
Aumento de eventos (HERS, WHI)
Questionamento sobre
: idade, tipo de hormônio,
via de administração

Desapontamento

Estudo HERS

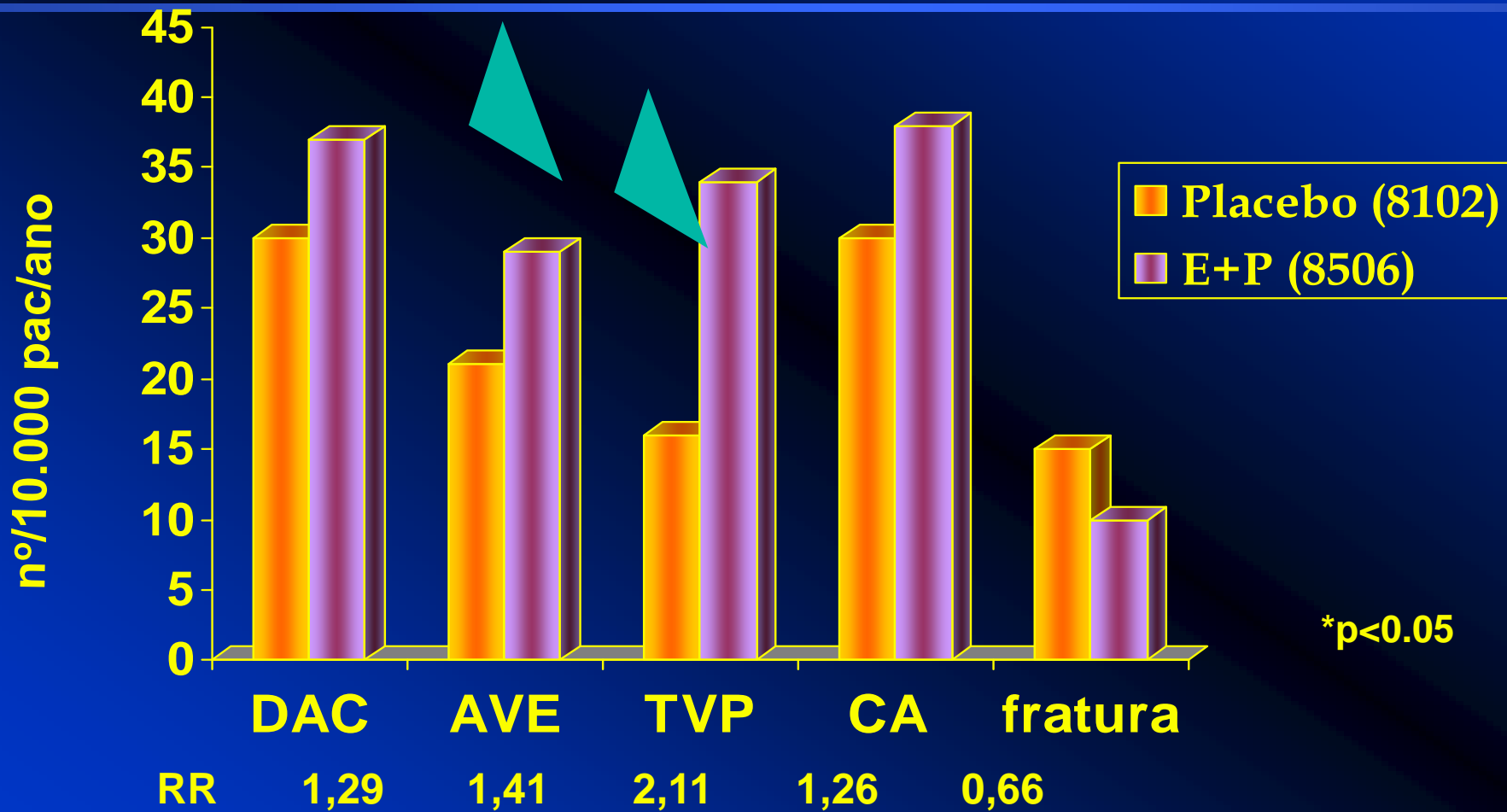
eventos cardiovasculares secundários

2763 pac. / 66,7 anos



*P=0,009

Women's Health Initiative



TRH em dislipidemias

- **Em 1996:**

“... em mulheres na pós menopausa com dislipidemia, a TRH **pode ser uma primeira abordagem de tratamento...**

» (Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias)

- **Em 2003:**

“... a TRH deve ter sua indicação baseada em riscos e benefícios **não** cardiológicos...”

(AHA e SBC)

Terapia de Reposição Hormonal

A Razão

1980

1990

2000

2013

Anos

Estudos experimentais

Redução de LDL
Redução de oxidação
Redução de aterosclerose
Aumento de óxido nítrico
Redução de inflamação (IL-6)
Redução de colágeno

Benefícios vasculares

Estudos Clínicos

1980s-1990 Estudos observacionais

Redução de morbidade
e mortalidade em
prevenção primária e secundária

Euforia

1990s-2000 Estudos controlados

Falência em demonstrar proteção.
Aumento de eventos (HERS, WHI)
Questionamento sobre
: idade, tipo de hormônio,
via de administração

Desapontamento

2005- atual Novos estudos

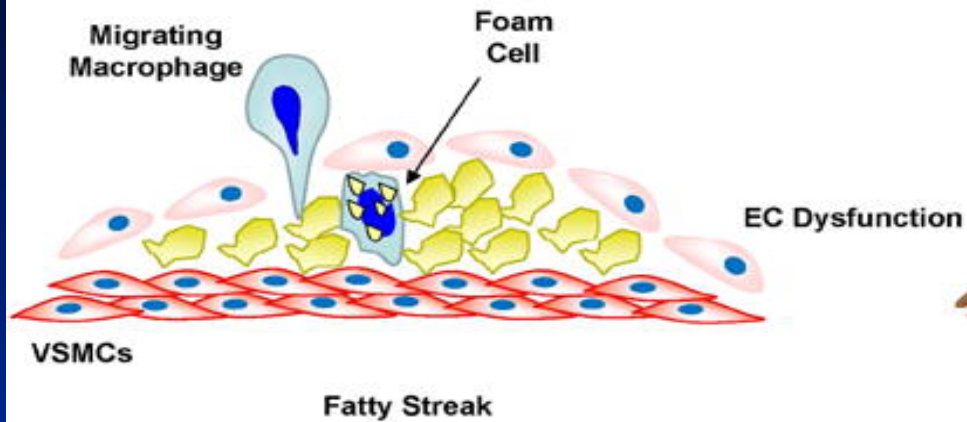
“Janela de oportunidade”
Doses menores
Via transdérmica

Etudo KEEPS e ELITE

Era da razão

Estrogenic Menopausal Hormone Therapy and Atherosclerosis

Early Atherosclerosis



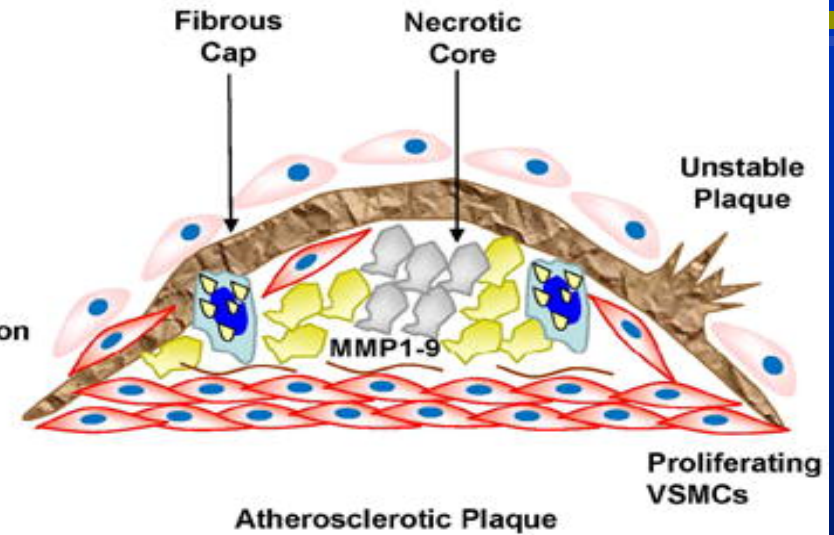
Protective Effects of Estrogenic MHT

Functional ERs

- ↑ Vasodilation: ↑ NO & PGI₂, ↓ ET-1
- ↓ Inflammation: ↓ CAMs, MCP-1, TNF-α
- ↓ VSMC proliferation
- ↓ Platelet activation
- ↓ LDL peroxidation

↓ Lesion Progression

Established Atherosclerosis



Harmful Effects of Estrogenic MHT

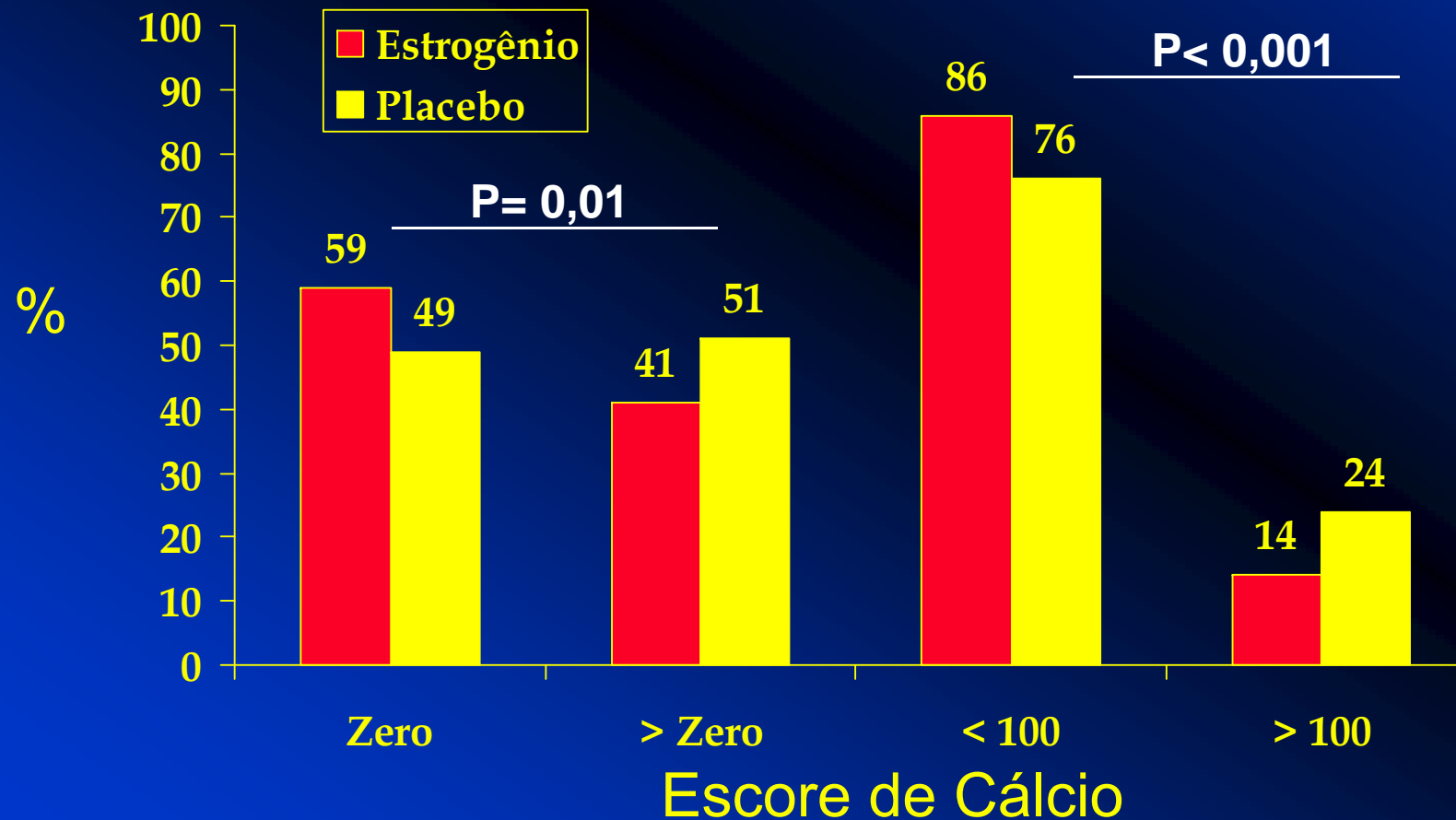
- ↓ ER Expression and Function
- ↓ ER-Mediated Vasodilatation
- ↑ Inflammatory Process
- ↑ MMPs
- ↑ Neovascularization

↑ Plaque instability

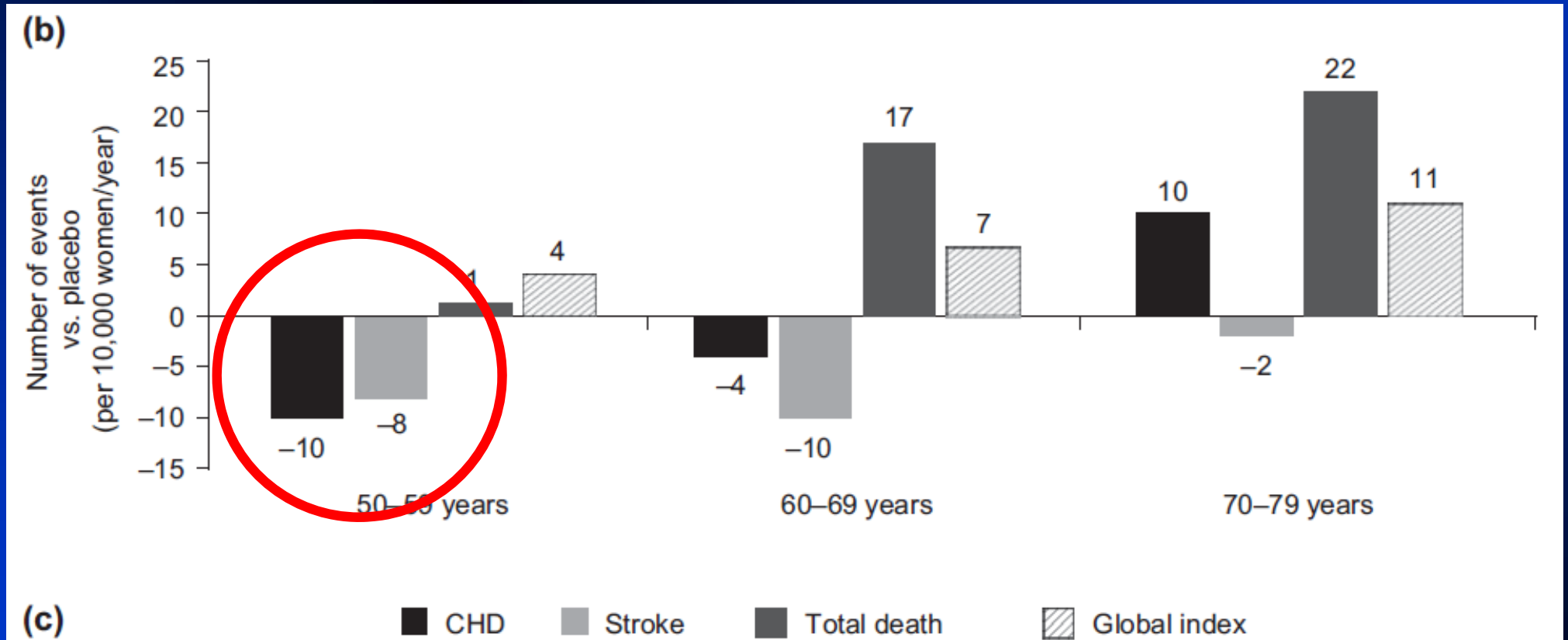
Calcificação coronária e TH

Estudo WHI

N= 1064
Idade = 50-59 anos



TRH no estudo WHI - Faixas etárias



TRH -Meta- Análise de 39 estudos

A Coronary Heart Disease

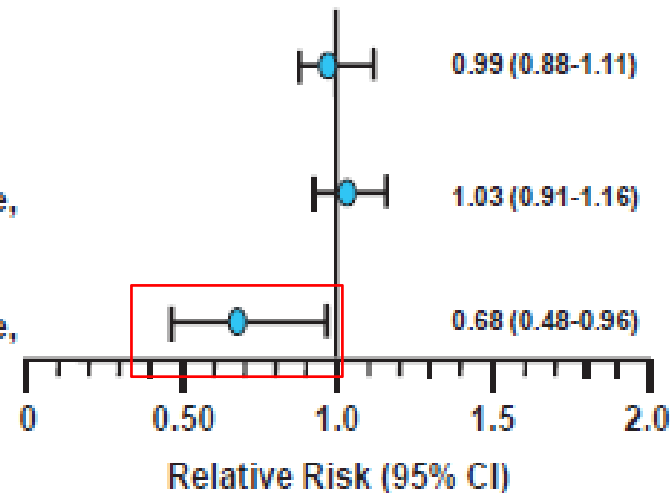
All ages

>60 years old

>10 years since menopause,

<60 years old

<10 years since menopause,



B Total Mortality

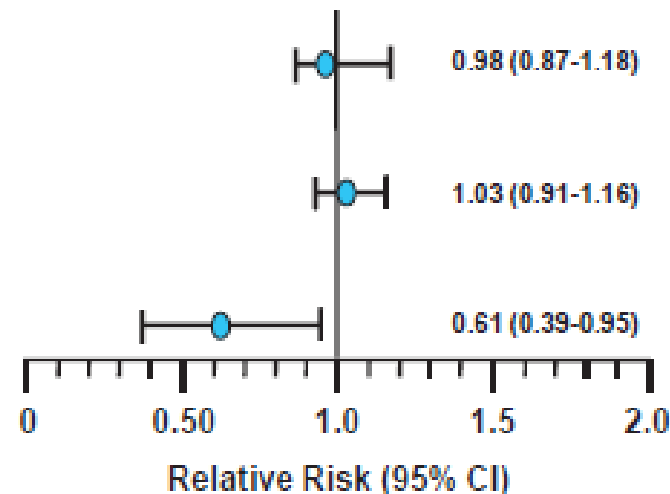
All ages

>60 years old,

Mean age = 66 years

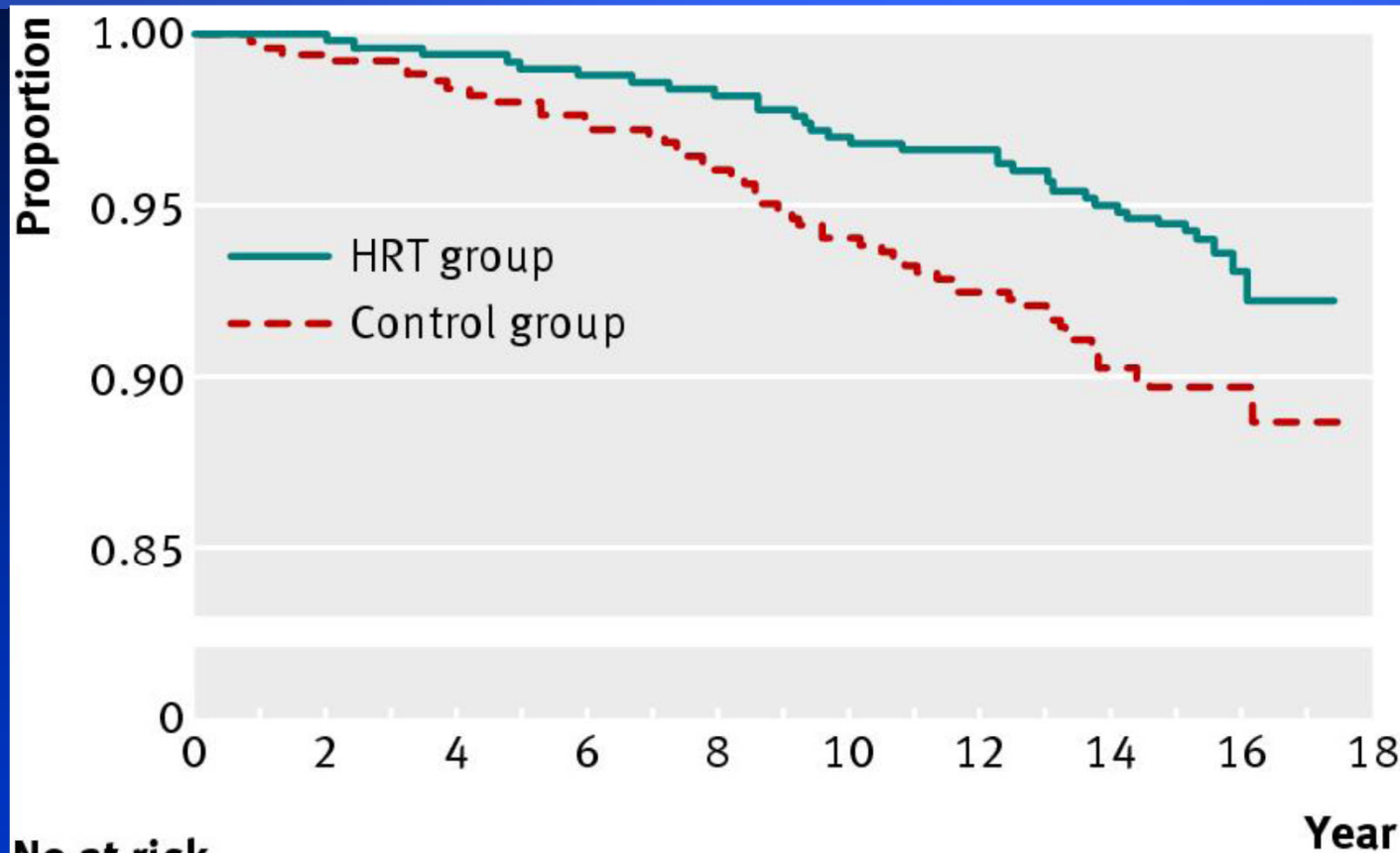
<60 years old,

Mean age = 54 years



TRH -Denmark Study

Randomized -n = 1006



No at risk

HRT

502 502 498 496 483 487 484 477 155

Control

504 502 497 492 484 475 466 455 90

Follow up = 16 anos
Idade 48-58 anos
Open label

Schierbeck. BMJ 2012;345: e6049

The Kronos Estrogen Early Prevention Study (KEEPS)

- 3 Grupos
 - » ECE 0,45 mg/dia
 - » 17 β estradiol transdérmico (50 μ g/dia)
 - » Placebo
- N= 727
- Idade 42 a 58 anos (< 3 anos de menopausa)
- Endpoints:
 - » Calcificação coronária
 - » Progressão de aterosclerose de carótida
 - » Função cognitiva (KEEPS –Cog)

The Kronos Estrogen Early Prevention Study (KEEPS)

- Melhora sintomas vasomotores
 - » Melhora em sintomas relacionados a atividade sexual
- Melhora sintomas depressivos
- Sem diferença na progressão de aterosclerose

- Sem diferença em função cognitiva
 - » Discreta melhora de memória com ECE.

- Sem diferença em eventos cardiovasculares
 - » Melhora na resistência a insulina (transdérmico).

The Mortality Toll of Estrogen Avoidance: An Analysis of Excess Deaths Among Hysterectomized Women Aged 50 to 59 Years

| Philip M. Sarrel, MD, Valentine Y. Njike, MD, MPH, Valentina Vinante, MD, and David L. Katz, MD, MPH

(Am J Public Health. 2013;103:1583–1588.

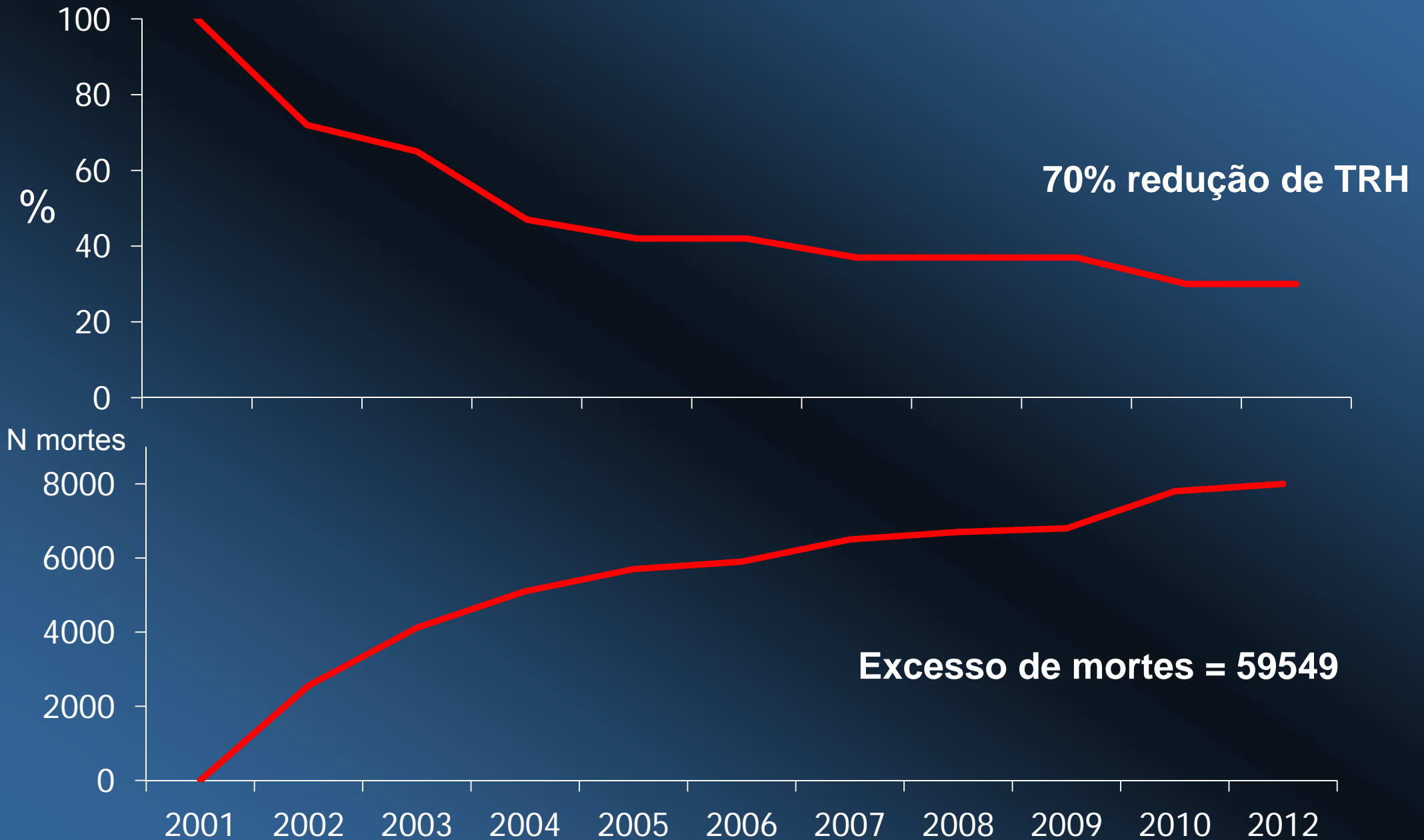
Premissas:

WHI- grupo com histerectomia – redução de mortalidade :
13 por 10.000/ano

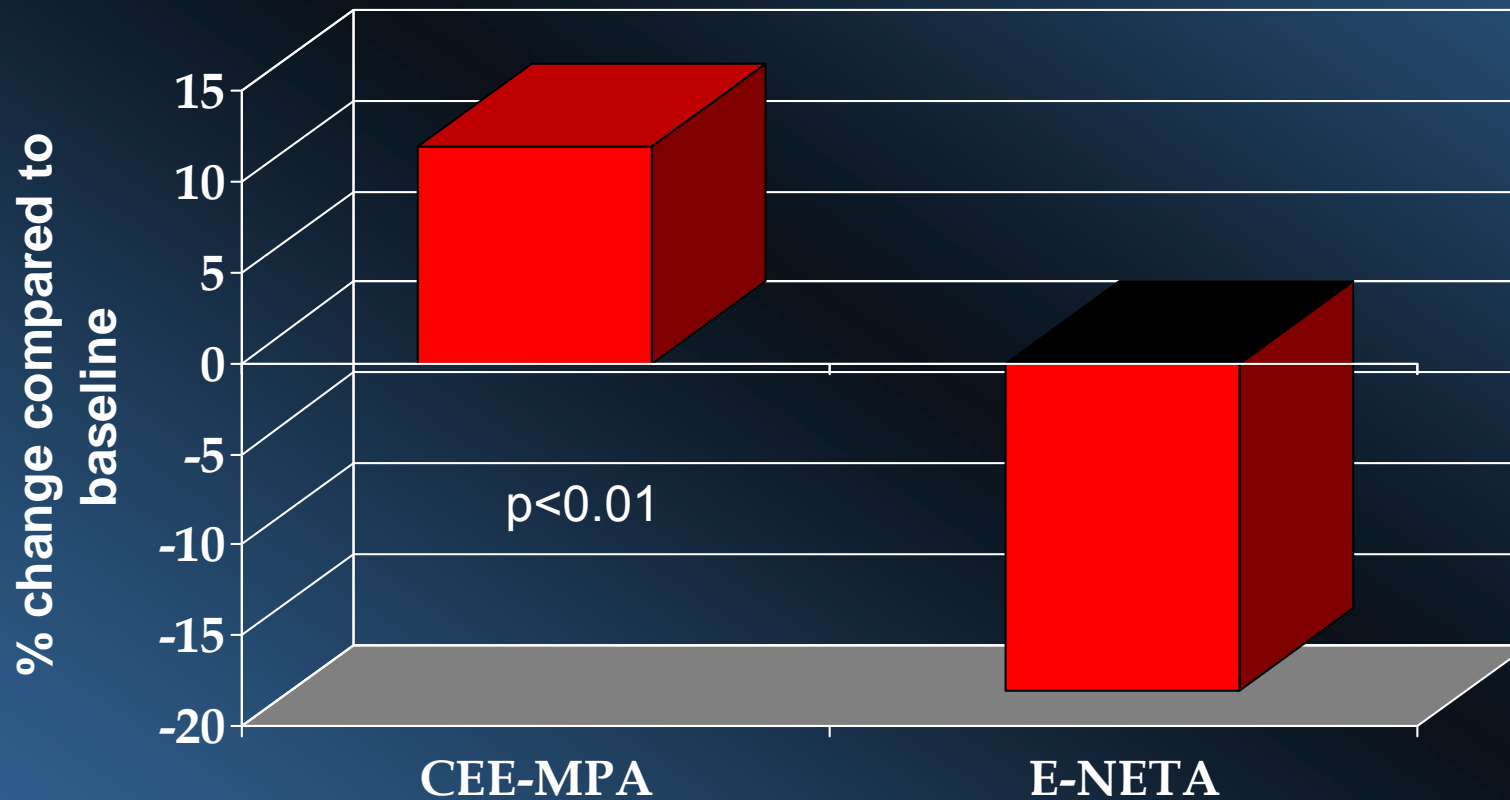
Redução no uso de TRH foi de 70% nos últimos 10 anos.

(Am J Public Health. 2013;103:1583–1588.

Declínio no uso de TRH X Excesso de mortalidade

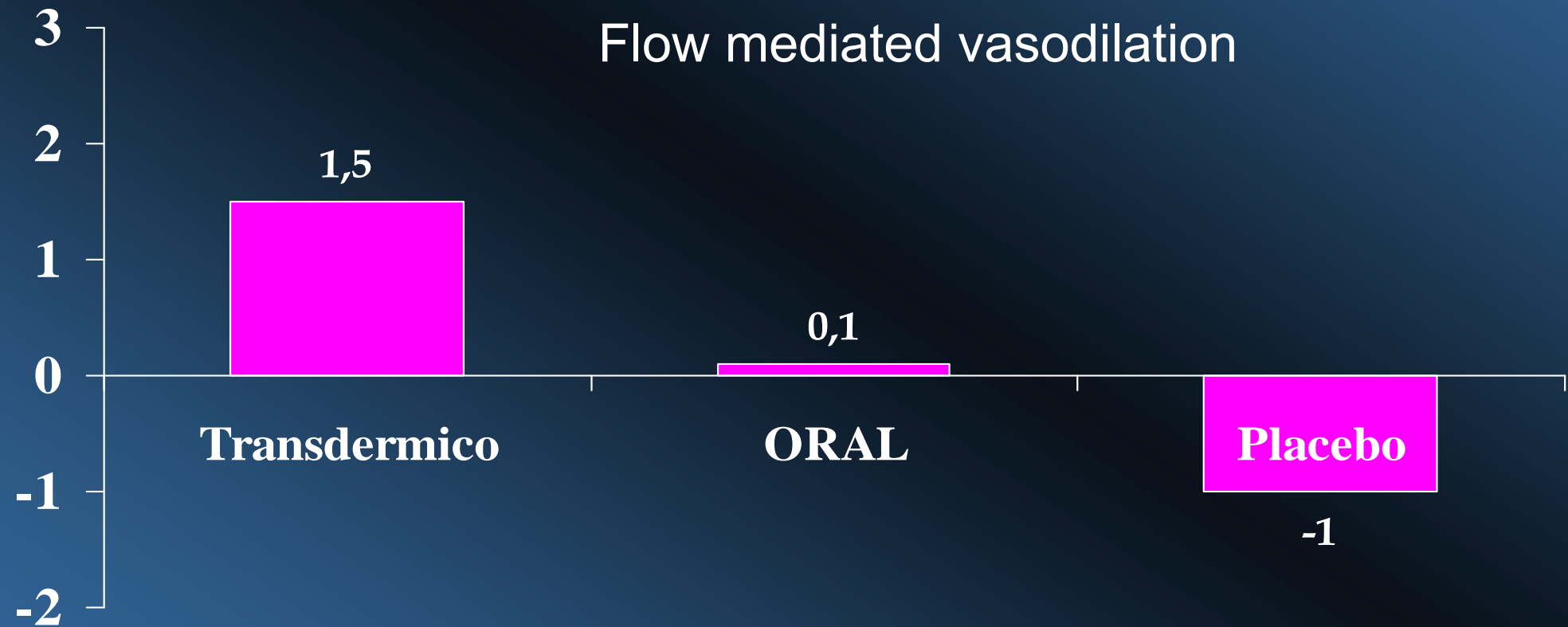


Effect of CEE-MPA or E-NETA on Flow-Mediated Dilatation



Transdermal versus Oral

% dilatação



Progesterona e derivados

- Progesterona
- Diidrogesterona
- Drospirenona
- 17 hidroxiprogesterona (AMP)
- 19 nortestosterona (noretisterona)

Desafios

North American Menopause Society Position Statement

Terapia de Reposição hormonal:

- Abordagem flexível
- Sintomas vasomotores moderados a intensos
- Estrogênio – até 7 anos
- Estrogênio + progestágeno- 3 a 5 anos (risco para mama).
- Menopausa precoce – indicação mais forte.
- Sintomas vaginais – creme vaginal

- Via transdérmica – risco de trombose menor.

North American Menopause Society Position Statement

Terapia de Reposição hormonal:

- Não parece aumentar risco de IAM em mulheres com menos de 60 anos ou até 10 anos após menopausa
- Pequeno aumento de risco de AVC, mas nessa faixa etária não é significativo.

TRH e Doenças Cardiovasculares ?

- Paciente certa
- Medicação certa
- Dose certa
- Momento certo

Gebara O.

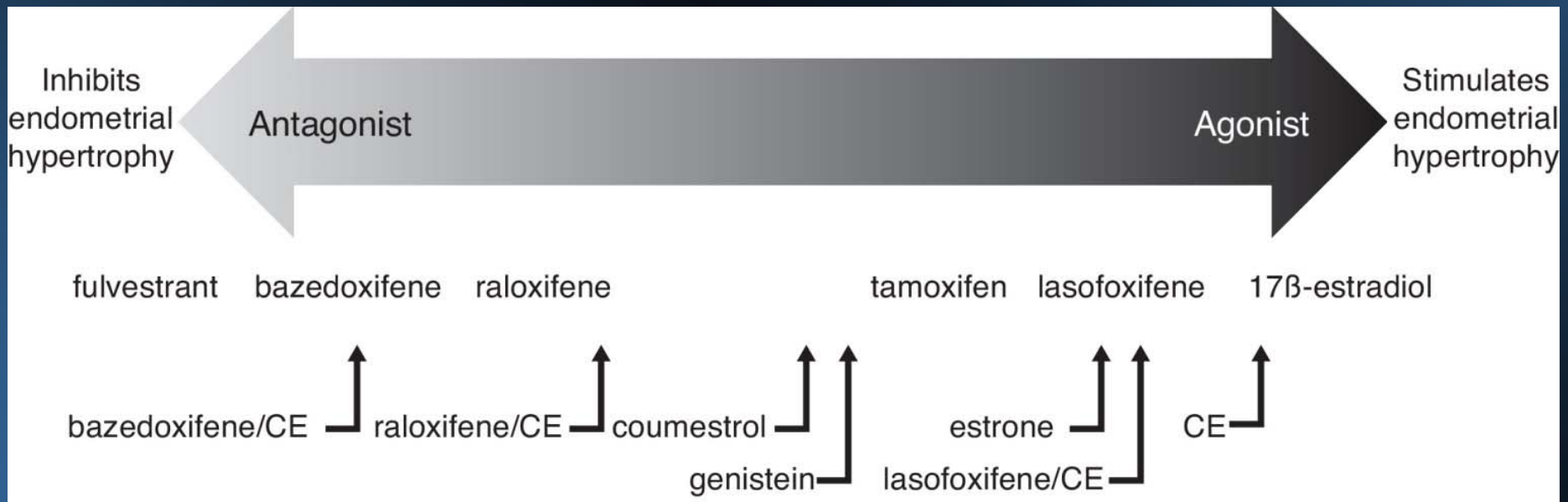
Futuro?

- **Via transdérmica**
- **Doses baixas**
- **Progesterona micronizada**
- **Tissue – Selective Complex**

Gebara O.

Tissue-selective estrogen complexes for postmenopausal women

Sebastian Mirkin, Barry S. Komm . *Maturitas* 2013; 76- 213₃



“Prevention remains the foundation of our strategies to reduce heart disease in women.”

Rita F Redberg,
MD, MSc, FACC,
FAHA

*UCSF School of
Medicine, Director,
Women's Cardiovascular
Services Professor of
Medicine, 505 Parnassus*