

Editor: Eduardo Pimenta

## Menopausa e hipertensão arterial Menopause and hypertension

Jaqueline Neves Lubianca<sup>1</sup>, Felipe Homem Valle<sup>2</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>3</sup>

O fato de a incidência de doença cardiovascular ser menor em mulheres na idade reprodutiva e tornar-se similar à do homem após a menopausa levantou a possibilidade de que o estrogênio fosse protetor para eventos cardiovasculares. Seguindo essa linha de raciocínio, vários estudos epidemiológicos sugeriram que a terapia hormonal (TH) fosse benéfica na prevenção da doença cardiovascular (DCV).

Um dos principais estudos sobre o assunto foi a coorte – *The Nurse's Health Study*<sup>1</sup>, que acompanhou 85.941 mulheres por 14 anos, coletando informações sobre vários fatores de risco para doença coronariana (dieta, estilo de vida). Os desfechos principais foram infarto do miocárdio não-fatal e mortalidade por doença coronariana (DAC). A redução de 31% na incidência de DAC encontrada após ajuste para idade associou-se ao uso de reposição hormonal. Estudos experimentais também avaliaram a TH na prevenção primária da DCV. O mais importante foi o PEPI *trial*<sup>2</sup>, que avaliou o benefício da TH apenas em desfechos substitutos (redução do colesterol).

Esses estudos delinearão o papel da TH na prevenção primária da DCV, não obstante evidentes vieses das co-intervenções (redução do tabagismo, melhora na dieta, atividade física regular) nos estudos de coorte e da falta de resultados em desfechos primordiais nos ensaios clínicos. Para prevenção secundária da DCV, estudos observacionais e metanálises também encontraram possível efeito protetor da TH, com redução em novos eventos coronarianos em usuárias *versus* não-usuárias<sup>3-5</sup>.

Assim, durante a década de 1980, os achados dos grandes estudos observacionais prospectivos e de poucos experimentos embasaram o uso de TH nas prevenções primária e secundária de DCV na pós-menopausa.

Os ensaios clínicos randomizados, que são únicos na capacidade de identificar a eficácia de tratamentos, vieram contradizer as evidências dos estudos observacionais. O estudo *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group* (HERS)<sup>6</sup> avaliou o efeito da TH combinada na prevenção secundária da doença cardiovascular. Foram analisadas 2.763 mulheres com

DCV estabelecida randomizadas para tratamento (estrogênios equínos conjugados 0,625 mg e medroxiprogesterona 2,5 mg contínuos) ou placebo. Acentuado aumento de eventos cardiovasculares, mais especificamente infarto agudo do miocárdio (IAM), ocorreu nos primeiros meses de TH, assim como maior número de eventos tromboembólicos. Nos três anos seguintes, diminuíram-se os eventos cardiovasculares, mas sem diferença significativa a favor do grupo tratado. Os autores decidiram prolongar o seguimento dessas pacientes (HERS II)<sup>7</sup> para 6,8 anos e, ainda assim, não encontraram diferença na taxa de eventos cardiovasculares em mulheres com DAC usuárias de TH. O tromboembolismo venoso foi também mais frequente no grupo alocado à TH.

Os resultados dos estudos HERS geraram muita polêmica, mas foram confirmados alguns anos após pelos resultados do *Women's Health Initiative* (WHI)<sup>8</sup>, que veio comprovar a ausência de benefício também na prevenção primária da DCV.

O WHI<sup>8</sup> randomizou 16.608 mulheres pós-menopáusicas para terapia hormonal (estrogênios equínos conjugados e medroxiprogesterona *versus* placebo). Após 5,2 anos de seguimento, o estudo foi interrompido em razão de maior incidência de câncer de mama – desfecho primário – nas mulheres expostas. No grupo tratado, o risco relativo para DAC foi 1,29 (IC 1,02-1,63) e para o desfecho composto de doenças cardiovasculares (arteriais e venosas) foi de 1,22 (intervalo de confiança: 1,09-1,36), demonstrando que a incidência de eventos cardiovasculares foi maior no grupo tratado.

E a pressão arterial (PA), como se comporta após a menopausa? O emprego de terapia hormonal altera a PA em normotensas ou em hipertensas bem controladas? Quais são os riscos da TH em pacientes hipertensas?

Os poucos estudos existentes sobre o assunto são incapazes de fundamentar conclusões adequadas. Sabe-se que a PA se eleva com a idade e que, apesar de ser menor em mulheres do que em homens até os 40 anos, essa relação desaparece após os 50 anos. Alguns autores sugerem que a elevação da PA e a

Recebido: 23/7/2007 Aceito: 18/8/2008

1 Professora adjunta de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Famed-UFRGS), doutora em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da UFRGS, coordenadora do Ambulatório de Planejamento Familiar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2 Graduando de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), bolsista do Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, professor doutor e livre-docente da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Correspondência para: Jaqueline Neves Lubianca. Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – 90035-903 – Porto Alegre, RS. E-mail: jaquelub@terra.com.br

maior incidência de hipertensão na perimenopausa decorram, pelo menos em parte, da deficiência estrogênica<sup>9</sup>.

Steiner *et al.*<sup>10</sup>, em um ensaio clínico, estudaram o comportamento da PA em 222 pós-menopáusicas, com média de idade de 61 anos, randomizadas para receber 1 mg de 17  $\beta$ -estradiol oral ou placebo por dois anos. Do total de pacientes, 181 eram normotensas e 41 usavam anti-hipertensivos. A PA foi aferida mensalmente com esfigmomanômetro de mercúrio. Não se encontrou diferença significativa na variação da PA entre o grupo tratado e o placebo. Na análise de subgrupos, observou-se que normotensas usuárias de estradiol apresentavam variações na pressão arterial sistólica (PAS) relacionadas à idade: mulheres mais jovens apresentaram elevação da PAS e mulheres mais velhas, redução da PAS ( $p = 0,04$ ). Essa interação idade-tratamento poderia ser explicada por diferenças nas concentrações séricas de estradiol, em mulheres tratadas, obtidas em diferentes idades. A mesma interação não apareceu na pressão arterial diastólica (PAD). Em hipertensas, a PA permaneceu inalterada ao longo do estudo em ambos os grupos.

Os autores concluíram, a partir desse resultado, que o estradiol isolado pode ser empregado na pós-menopausa em mulheres hipertensas bem controladas com anti-hipertensivos e que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) não deve ser considerada contra-indicação para estrogenerioterapia. Essa conclusão parece desconsiderar as falhas que o estudo apresenta, como a relativa imprecisão do diagnóstico de HAS, o fato de a PA ser aferida com esfigmomanômetro de mercúrio e não com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e o uso de medida isolada como referência. Além disso, pacientes com útero devem, ao menos periodicamente, realizar uso de progestogênios, a fim de evitar hiperplasia e câncer de endométrio nas expostas, o que torna pouco freqüente seu uso isolado.

Uma publicação anterior<sup>11</sup> avaliou o estradiol transdérmico e a progesterona intravaginal sobre a PA medida por MAPA. Analisaram-se 15 mulheres pós-menopáusicas em três condições: placebo, após oito semanas de estradiol isolado e duas semanas após a adição de progesterona ao tratamento. No grupo estradiol isolado, os valores noturnos da PAS ( $110 \pm 3$  mmHg) e PAD ( $63 \pm 2$  mmHg) foram significativamente menores do que os encontrados no grupo placebo (PAS  $116 \pm 2$  mmHg; PAD  $68 \pm 2$  mmHg) ( $p < 0,02$ ). Para os valores diurnos, só houve significância para PA média.

É importante considerar nessa análise o pequeno período de observação, pois os efeitos da TH sobre a PA provavelmente demandam maior período de exposição. Além disso, a pequena magnitude de efeito observada em pacientes normotensas seguramente poderá ser obtida com medidas não-medicamentosas, como redução de peso, da ingestão de sódio e álcool, entre outras, sem oferecer os riscos inerentes à reposição hormonal.

Um recente lançamento em TH foi a associação de estradiol e drospirenona, um novo progestogênio com atividade antiminerlocorticóide. Preston *et al.*<sup>12</sup> avaliaram o efeito da associação de 1 mg de estradiol + 3 mg de drospirenona sobre a PA de mulheres pós-menopáusicas com hipertensão estágio 1 que recebiam apenas 25 mg de hidroclorotiazida. As pacientes foram avaliadas por meio de estudo cruzado, com randomização para quatro semanas de placebo e quatro semanas de tratamento. O desfecho principal foi a variação da PAS e da PAD aferida por MAPA e o secundário, os níveis de potássio sérico. As pacientes tratadas apresentaram redução de 7,2 mmHg na PAS e 4,5 mmHg na PAD, com diferença significativa nos níveis de potássio sérico (0,2 mEq/l superior do que no placebo).

É necessário salientar que os autores não realizaram ajuste para PA inicial e que as diferenças encontradas nos níveis de potássio são, muito provavelmente, clinicamente irrelevantes. Novamente o período de exposição é pequeno e o emprego de anti-hipertensivos e de TH se faz por longo período. Não se pode excluir que o efeito de redução da PA seja apenas transitório, como ocorre com o peso em usuárias de anticoncepcionais orais que contêm o mesmo progestogênio<sup>13</sup> (pequena redução inicial, com retorno aos valores basais após o sexto mês de uso). Além disso, a média de idade das pacientes foi de 61 anos, momento no qual, normalmente, inexistem sintomas vasomotores importantes ou outras condições que justifiquem o emprego da TH; resultados em paciente mais jovens podem ser discordantes, com elevação da PA associada ao uso de estradiol, conforme encontrado na publicação de Steiner *et al.*

Outro ensaio clínico randomizado<sup>14</sup> verificou resultados similares com a mesma TH (DRSP na dose de 2 ou 3 mg + 1 mg de estradiol), mas também foi subsidiado pela indústria farmacêutica.

O uso de hormônios como forma de anticoncepção se associa, definitivamente, com PA mais elevada, inclusive entre pacientes hipertensas, como será demonstrado no serviço do Ambulatório de Planejamento Familiar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>15</sup>, visto que a suspensão de uso dos anticoncepcionais promove diminuição da PA<sup>16</sup>. O uso contraceptivo de hormônios se dá em vigência de secreção endógena normal e é feito com agentes diferentes dos empregados após a menopausa. Os resultados dos poucos estudos controlados realizados após a menopausa sugerem que a TH não promove elevação relevante da PA nessa fase do ciclo de vida da mulher. As fortes evidências de risco cardiovascular, tromboembolismo e câncer de mama associadas à TH nessa faixa etária, entretanto, sugerem não ser prudente empregar TH com vistas à prevenção de DCV, independentemente da existência de hipertensão arterial sistêmica. Deve-se preferir alternativas não-hormonais para o tratamento de sintomas vasomotores (fogachos) nessas pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Grodstein P, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;335:453-61.
2. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995;273:199-208.
3. Sullivan JM, Zwaag RV, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, *et al.* Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1990;150:2557-62.
4. Sullivan JM, El-Zeky F, Zwaag RV, Ramanathan KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1997;79:847-50.
5. O'Keefe JH, Kim SC, Hall RR, Cochran VC, Lawhorn SL, McCallister BD. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1-5.
6. Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women – HERS Study. *JAMA.* 1998;280:605-13.
7. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, *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.
8. Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials.* 1998;19:61-109.
9. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension.* 2004;43:918-23.
10. Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, Shoupe D, Xiang M, Mack WJ. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause.* 2005;12(6):728-33.
11. Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension.* 1999;33:1190-94.
12. Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause.* 2007;14(3):408-14.
13. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception.* 2000;61:105-11.
14. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17- $\beta$ -estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension.* 2006;48:246-53.
15. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception.* 2003;67:19-24.
16. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005;19:451-5.