

Terapia de reposição hormonal em hipertensas: associação permitida ou indesejável?

Marcos Felipe Silva de Sá

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

George Dantas de Azevedo

Médico-assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Para facilitar o entendimento do leitor da *Revista Brasileira de Hipertensão*, na sua imensa maioria composta de profissionais com a atenção voltada para as doenças cardiovasculares, sejam clínicas ou cirurgias, acredita-se ser interessante fazer uma pequena introdução sobre os aspectos hormonais da fisiologia feminina e as repercussões da falência ovariana que ocorre no climatério.

Os estrogênios são hormônios esteróides produzidos nas mulheres pelos folículos ovarianos e pelos chamados tecidos periféricos, como tecido adiposo, pele, fígado, etc. Durante a gravidez, a unidade feto-placentária também constitui fonte importante deles. Entre os estrogênios, o estradiol (E2) é o principal produzido pelos ovários, a estrona (E1), o principal produzido pelos tecidos periféricos e o estriol (E3), o principal produzido pela unidade feto-placentária. São os chamados estrogênios naturais, pouco ativos quando administrados por via oral, necessitando de pequenas variações em suas moléculas, a fim de torná-los ativos. Por essa razão, não são usados

como contraceptivos orais. Para esse fim são empregados produtos estrogênicos sintéticos, como o etinilestradiol e o mestranol, que têm a potência biológica dezenas de vezes superior à dos hormônios naturais, sendo capazes de bloquear a secreção das gonadotrofinas (LH e FSH).

Após a ovulação, além de produzir estrogênios, os ovários produzem também a progesterona, que atua como um antagonista natural dos estrogênios, modulando seus efeitos. A progesterona somente atua em tecidos previamente “banhados” por estrogênios, uma vez que seus receptores são induzidos por aqueles. Têm particular interesse seus efeitos sobre o útero, no qual os estrogênios desempenham uma ação estimulatória sobre o endométrio, a qual é moderada pela progesterona. Por essa razão, a prescrição de estrogênios para mulheres portadoras de útero deve sempre vir complementada pela prescrição da progesterona ou de um progestogênio, uma vez que a hiperproliferação celular promovida pelos estrogênios determina um aumento significativo nos riscos de hiperplasia e câncer do endométrio,

riscos esses abolidos pelos progestogênios.

Quando administrados por via oral, os estrogênios são rapidamente absorvidos, passando em grande quantidade pelo fígado, o que causa forte impacto sobre a função de enzimas hepáticas (primeira passagem hepática). Assim, estimulam a produção de HDL-colesterol (efeito favorável) e ativam a produção de fatores da cascata de coagulação e de angiotensinogênio (efeitos colaterais desfavoráveis). A administração parenteral evita a primeira passagem hepática e, portanto, o impacto sobre o fígado é mais ameno. É evidente que esses efeitos são dose e tempo-dependentes.

A mulher já nasce com um número limitado de folículos em cada ovário. Cada folículo contém um óvulo e, ao contrário do homem, que multiplica seus espermatozoides durante a vida, não ocorre multiplicação ou produção de novos folículos durante a vida reprodutiva da mulher. A cada ciclo menstrual, somente um folículo expulsa o seu óvulo (ovulação), sendo paralelamente consumidas centenas de outros folículos, no processo denominado de

atresia folicular. Assim, ao redor dos 50 anos, a mulher já “consumiu” sua população de folículos, reduzindo, dessa forma, sua capacidade de ovular e sua grande fonte de estrogênios (estradiol), culminando com a impossibilidade de menstruar (menopausa).

O aumento da expectativa de vida das mulheres, hoje beirando os 80 anos nos países desenvolvidos (dados recentes do IBGE mostram que as brasileiras atingem 70 anos), faz com que vivam, portanto, mais de um terço de suas vidas no período após a menopausa, ou seja, em regime de carência estrogênica. Em decorrência dos relatos de centenas de estudos observacionais e controlados demonstrando um efeito benéfico da reposição estrogênica sobre a qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa, tem-se observado um aumento global da prescrição de estrogênios para esse grupo populacional.

Nas duas últimas décadas, diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado que a estrogênioterapia no climatério pode diminuir a morbimortalidade por doenças cardiovasculares, passando a ser recomendada a terapia de reposição hormonal (TRH) como medida coadjuvante a outras formas de tratamento, visando à prevenção primária de doenças cardiovasculares. A doença cardíaca coronariana e os acidentes vasculares cerebrais representam a principal causa de morte de mulheres na faixa etária após os 50 anos, concorrendo para isso as elevadas prevalências de diversos fatores de risco, como obesidade, *diabetes mellitus*, dislipidemias, sedentarismo e hipertensão arterial.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) afeta mais homens que mulheres até a idade de 55 anos, observando-se um aumento significativo no percentual de mulheres hipertensas após essa idade. Tal fato apresenta correlação com o aumento global da ocorrência de problemas cardiovas-

culares observado em mulheres após a menopausa, de forma que a deficiência estrogênica, típica dessa fase da vida da mulher, tem sido também implicada como fator de risco de significativa importância.

Os motivos para as diferenças na incidência de hipertensão entre os sexos não são claramente conhecidos, tendo sido sugerido que os estrogênios são responsáveis pelos menores níveis pressóricos observados em mulheres jovens. Recentes estudos sobre as flutuações da pressão arterial durante o ciclo menstrual relatam uma pressão arterial menor na fase lútea (pós-ovulatória), em comparação à fase folicular (pré-ovulatória). A influência hormonal sobre a pressão arterial também se faz sentir na gravidez normal, em que ocorre diminuição significativa dos níveis pressóricos, paralela a um aumento de cerca de 50 a 100 vezes nos níveis estrogênicos e progestogênicos. Entretanto, como o período em que ocorre a redução máxima dos níveis pressóricos não coincide com o aumento máximo dos níveis hormonais, acredita-se ser bastante complexa a relação entre pressão arterial e hormônios endógenos, sofrendo a influência de vários outros fatores.

A influência da menopausa sobre a pressão arterial constitui-se em um tema também de grande controvérsia. O aumento pressórico relacionado à menopausa, descrito em vários estudos, tem sido atribuído a uma variedade de fatores, especialmente à obesidade e à diminuição da atividade física, não se sabendo ao certo qual a repercussão da reduzida produção de estrogênios pelos ovários. Com o advento da terapia de reposição hormonal (TRH), inúmeros benefícios foram a ela atribuídos, incluindo diminuição na incidência de eventos coronarianos e proteção cardiovascular. Tal conclusão resultou dos relatos de estudos observacionais, apontando um efeito positivo da TRH sobre

o estilo de vida, o perfil lipídico e o desempenho cardíaco entre as mulheres tratadas.

Os efeitos dos estrogênios sobre o sistema circulatório foram inicialmente estudados somente em relação aos vasos pélvicos, imaginados até então como os prováveis e únicos leitos vasculares onde teriam atuação. Trabalhos experimentais utilizando segmentos vasculares *in vitro* ou em animais *in vivo*, nas décadas de 1960 e 1970, demonstraram de forma clara o efeito vasodilatador dos estrogênios nos vasos uterinos e umbilicais. Os estrogênios atuam interferindo nos canais de cálcio, com um efeito direto sobre a musculatura lisa dos vasos pélvicos.

Entre os conhecidos efeitos benéficos dos estrogênios sobre o sistema cardiovascular, podem ser destacados efeitos diretos sobre os vasos sanguíneos, aumentando a produção de substâncias vasodilatadoras endógenas, como o óxido nítrico, e efeitos indiretos, pela redução dos níveis séricos de colesterol e lipoproteínas. O óxido nítrico, além de induzir vasodilatação, reduz a proliferação do músculo liso dos vasos, que é um importante passo na formação da placa aterosclerótica. Os estrogênios também atenuam o efeito vasoconstritor induzido pela acetilcolina, que é observado nas coronárias de pacientes ateroscleróticos. Além disso, podem inibir a liberação de agentes vasoconstritores. Entretanto, só é possível determinar o quanto esses efeitos resultam em benefício clínico e efetiva proteção cardiovascular por meio da análise de dados provenientes de estudos clínicos controlados, envolvendo casuística ampla e tempo de seguimento prolongado.

Pouca informação existe na literatura acerca da relação entre TRH e hipertensão arterial. Decorrente da observação clínica de que a administração de estrogênios exógenos, na

forma de pílulas contraceptivas orais, representa uma causa de hipertensão secundária em mulheres, a maioria dos médicos tem hesitado em prescrever a reposição estrogênica para mulheres na pós-menopausa portadoras de hipertensão arterial. Tal fato advém de evidências experimentais que apontam o papel dos estrogênios na ativação do sistema renina-angiotensina, causando aumento dos níveis de angiotensinogênio e angiotensina II, além de aumento na retenção de sódio.

Como a maioria desses relatos provém de estudos em que foram utilizadas pílulas contraceptivas de alta dosagem hormonal, certamente os resultados com as preparações estrogênicas empregadas habitualmente no climatério são diferentes, especialmente quando se consideram variações com relação ao tipo de hormônio administrado (se sintético ou natural) e à dose utilizada. Conforme já destacado, as pílulas contraceptivas contêm estrogênios sintéticos, como o etinilestradiol e o mestranol, cuja potência biológica é muitas vezes superior à dos estrogênios utilizados na TRH, que são os chamados naturais, destituídos de ação contraceptiva, como, por exemplo, os estrogênios equinos conjugados, valerato de estradiol e 17-betaestradiol. Além disso, merece ser citado que as pílulas contraceptivas contêm um progestogênio combinado aos estrogênios.

Os efeitos do componente progestogênico sobre a pressão arterial em mulheres climatéricas são ainda pouco estudados. Algumas evidências sugerem que os progestogênios sintéticos causam aumento na pressão arterial, devido a um provável efeito favorecendo a retenção de sódio.

A maioria dos estudos publicados que procuraram estabelecer a influência da TRH sobre a pressão arterial não tem relatado nenhuma alteração significativa ou pequena diminuição

nos níveis pressóricos, após a utilização de estrogênios. O Pepi Trial (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) avaliou 875 mulheres normotensas, com idade variando de 45 a 64 anos, selecionadas de forma randomizada para o tratamento com diferentes regimes de TRH. Após 3 anos de seguimento, não foram evidenciadas diferenças significativas nos níveis de pressões sistólica e diastólica em quaisquer dos grupos tratados, comparando-se ao grupo que recebeu placebo. Em trabalho recente, multicêntrico, realizado na Itália com mais de 6 mil mulheres (4.904 normotensas e 1.371 hipertensas), não foi observado aumento ou redução dos níveis pressóricos, após a administração de TRH, em nenhum dos grupos de pacientes.

Em estudo aberto prospectivo envolvendo 75 mulheres hipertensas que receberam TRH por um período variável de 8 a 32 meses, Lip et al. não observaram mudanças nas pressões sistólica e diastólica. Utilizando casuística semelhante, Van der Mooren relatou reduções significativas dos níveis pressóricos após o tratamento por 6 meses com 17-betaestradiol associado a um progestogênio, por via oral.

Evidências recentes têm dado destaque ao fato de que as complicações decorrentes da HAS são mais frequentes e intensas em pacientes com maior variabilidade da pressão arterial, um fator não facilmente modificado pelo tratamento anti-hipertensivo habitual. Os efeitos da TRH sobre a variabilidade da pressão arterial foram investigados por Szekacs et al., com metodologia envolvendo a monitorização ambulatorial da pressão sanguínea durante o período de 24 horas. Após o tratamento com combinação cíclica de estradiol (estrogênio natural) e norgestrel (progestogênio) por 19 semanas, os autores observaram que a pressão arterial diária média e sua

variabilidade diminuíram significativamente.

Os dados disponíveis atualmente sugerem que a TRH representa um risco insignificante de desencadear hipertensão arterial em mulheres normotensas e uma causa pouco comum de agravamento da hipertensão em mulheres na pós-menopausa. Entretanto, são poucas as casuísticas de mulheres hipertensas sob TRH acompanhadas a longo prazo, de forma que é desconhecida a incidência real de piora dos níveis pressóricos em pacientes com hipertensão prévia. Cerca de 20% dos médicos acreditam que a TRH aumenta a pressão arterial. Como a maioria das pacientes realiza tratamento com drogas anti-hipertensivas, possíveis aumentos súbitos da pressão arterial atribuíveis à TRH são difíceis de detectar, além do fato de que os níveis pressóricos podem flutuar conforme ocorram modificações no peso corporal, no nível de atividade física e na dieta.

De nossa experiência particular, acreditamos ser segura a utilização da terapia de reposição hormonal em mulheres hipertensas portadoras de sintomas climatéricos significativos, especialmente quando se tem por objetivo a melhora na qualidade de vida e a proteção óssea, efeitos amplamente confirmados em inúmeros estudos clínicos publicados na literatura.

Devido ao fato de representarem um grupo de alto risco para eventos cardiovasculares, não somente pela presença de hipertensão arterial, mas pela concomitância de vários outros fatores de risco, recomenda-se um seguimento rigoroso dessas pacientes, especialmente no tocante à avaliação periódica dos níveis pressóricos, variações de peso, dieta e atividade física.

Caso ocorra aumento da pressão arterial em usuárias de TRH, esta não deve ser interrompida. Como primeiro passo, deve-se tomar algumas medi-

das de ordem geral, como restrição de sal na dieta, prescrição de exercícios físicos, redução do estresse emocional, mudanças no estilo de vida, etc. Se essas medidas não forem suficientes, pode-se introduzir um anti-hipertensivo moderado. Somente se todas essas condutas falharem é que se deve considerar a possibilidade de suspender a TRH.

Com relação ao tipo de terapia hormonal a ser prescrita, deve-se utilizar preparações hormonais com efeitos mínimos sobre a produção hepática de angiotensinogênio. Nesse sentido, a preferência deve recair sobre as medicações contendo estrogênios naturais administrados por via transdérmica.

Em suma, entendemos que, perante os dados disponíveis na literatura

e decorrentes da observação em nosso serviço de Endocrinologia Ginecológica, as mulheres hipertensas não devem ser privadas dos benefícios da TRH no climatério e, portanto, sua prescrição pode e deve ser feita, desde que o clínico tenha consciência de que um bom seguimento monitorizado deve ser realizado com essas mulheres.

Referências

1. August & Oparil. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1862-6, 1999.
2. Caulin-Glaser. Primary prevention of hypertension in women. *J Clin Hypertens* 2: 204-9, 214, 2000.
3. Harrison-Bernard & Raij. Postmenopausal hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2: 202-7, 2000.
4. Hulley et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280: 605-13, 1998.
5. Lip et al. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 8: 491-4, 1994.
6. PEPI Trial Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 273: 199-208, 1995.
7. Silva de Sá & Meirelles. Vasodilating effect of estrogen on the human umbilical artery. *Gynecol Invest* 8: 307-13, 1977.
8. Silva de Sá & Meirelles. Estriol antagonism of the action of bradykinin and adrenalin on human umbilical artery. *Gynecol Obstet Invest* 9: 49-56, 1978.
9. Szekacs et al. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause* 7: 31-5, 2000.
10. Van der Mooren et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with specific risk factors for coronary artery disease. *Maturitas* 30: 27-36, 1998.