

Terapia de substituição hormonal

Elizabeth Barrett-Connor

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

BARRETO, ML., *et al.*, orgs. *Epidemiologia, serviços e tecnologias em saúde* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1998. 235 p. Epidemiológica series, nº 3. ISBN 85-85676-49-3. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

TERAPIA DE
SUBSTITUIÇÃO
HORMONAL

Elizabeth Barrett-Connor

Como já assinalado em outros trabalhos (Barrett-Connor & Bush, 1991), estudos realizados no início da década de 50 mostraram que o estrogênio prevenia a arteriosclerose em modelos animais, aumentava os níveis de colesterol HDL e diminuía os níveis de colesterol LDL em humanos, e que mulheres prematuramente oforectomizadas tinham excesso de arteriosclerose coronária. Oliver & Boyd (1959) propuseram “a prescrição de um pouco de estrogênio para a vida” de modo a prevenir doenças de coração em mulheres na pós-menopausa. Tikkanen (1978) indicou o uso de estrogênio como agente diminuidor de lipídios para mulheres com hipercolesterolemia.

No entanto, uma vasta experiência clínica – chamada Projetos de Medicamentos Coronários – de quatro medicamentos para diminuição de lipídios, incluindo dois regimes de estrogênio, foi conduzida em homens. Doses muito altas de estrogênio (5 ou 2,5 mg de Premarin) eram ministradas diariamente. Os regimes foram escolhidos deliberadamente de modo a fazer da ginecomastia um indicador de ‘feminização’ bem-sucedida. Não surpreende que, em retrospecto, essas doses não-fisiológicas também tenham causado impotência

e trombose, levando ao abandono dos estudos e à descontinuação desses instrumentos de tratamento (The Coronary Drug Project Research Group, 1973).

Desafortunadamente, reporta-se apenas uma pequena experiência clínica com eliminação de doenças cardíacas em mulheres. Nachtigall et al. (1979) registraram uma experiência aleatória com estrogênio mais uma progesterona cíclica em 168 mulheres internadas, que foram observadas por dez anos. Foram poucos os eventos cardiovasculares, e o risco relativo de 0,33 não era estatisticamente significativo. No mesmo ano, Hammond et al. (1979) registraram um vasto estudo de observação mostrando significativas reduções de doenças cardíacas e diabetes em mulheres tratadas com estrogênio em comparação às não-tratadas.

Na década de 80, o tema estrogênio-doença cardíaca foi redescoberto. Cerca de vinte estudos de controle de casos e coorte foram publicados, quase todos baseados em estrogênio equino oral conjugado não-antagonizado ministrado sem um progestínico. Uma metanálise desses estudos elaborada por Stampfer & Colditz (1991) encontrou uma redução de risco global de aproximadamente 50%. Estudos de mulheres submetidas a angiografia coronária também encontraram menos arteriosclerose em mulheres sob tratamento de estrogênio (Barrett-Connor & Bush, 1991).

Cardioproteção induzida por estrogênio é biologicamente plausível. Tanto o Estudo Clínico de Pesquisas sobre Lipídios (Bush et al., 1987) quanto um estudo sobre mulheres com doenças da artéria angiográfica coronária, realizado por Gruchow et al. (1988) sugerem que os mais altos níveis de colesterol HDL encontrados em usuários de hormônios situam-se entre 25 e 50% de proteção. Esse mecanismo é sugerido porque a introdução de colesterol HDL no modelo analítico reduziu a associação independente inversa de estrogênio ao risco de doenças cardíacas. Algumas das aparentes proteções associadas ao estrogênio são perdidas quando a terapia de substituição de hormônio é interrompida (Criqui, 1988), sugerindo assim que o estrogênio tem um efeito dinâmico em vasos sanguíneos, além de reduzir a arteriosclerose. Um estudo controlado por placebo mostrou que um pequeno número de mulheres com angina *pectoris* apresentava aumentos significativos durante o tempo de *exercise-treadmill* subsequente a uma dose farmacológica de etinil estradiol sublingual (Rosano et al., 1992). Outros efeitos conhecidos do estrogênio no coração ou em fatores de risco para doenças cardíacas também são

favoráveis, e incluem atividade antioxidante e de bloqueio de canais de cálcio, bem como efeitos sobre a hiper-homocisteinemia (Barrett-Connor & Bush, 1991). Muitos concluíram que esses resultados eram suficientemente consistentes e coerentes para recomendar estrogênio a quase todas as mulheres na pós-menopausa. Tivesse ele sido aplicado, esta seria a primeira vez na história que uma droga foi recomendada para 'prevenir' doenças cardíacas em uma população inteira definida apenas com base em idade e sexo.

Apesar de evidência sugerindo que a substituição de hormônio previne doenças coronárias cardíacas e é biologicamente plausível, os 'benefícios' verificados nos estudos de observação, como regra geral, são consideravelmente mais largos do que aqueles observados em experiências randômicas, controladas por placebo e duplo-cego. Os verdadeiros riscos e benefícios do estrogênio podem ser avaliados apenas por meio de tais estudos. Isto porque muitos dos aparentes benefícios podem refletir tendências. Mulheres sob tratamento de estrogênio tendem a ser de baixo risco desde o início, pois pertencem, na média, às classes sociais mais altas, mais educadas, mais esbeltas e com níveis de fatores de risco de doenças cardíacas mais baixos do que em mulheres não-tratadas. Mulheres que tomam estrogênio por um período de tempo extenso representam menos da metade de todas as mulheres às quais se prescreve estrogênio; em experiências clínicas, submissão ao placebo pode reduzir o risco de doença cardíaca em 50%.

Há também evidência de tendências para prevenção: mulheres tomando estrogênio têm cuidado médico regular, que freqüentemente inclui medição (e controle) de pressão sanguínea e de colesterol, além de outros acompanhamentos médicos (Barrett-Connor, 1991). Como regra geral, experiências clínicas randomizadas são necessárias para estabelecer qualquer recomendação preventiva que não seja uma restauração da norma evolucionária. Desse modo, pode-se recomendar abstinência de fumo ou mais atividades físicas sem a exigência de prova dos benefícios ou ausência de risco. Seguindo essa orientação, podem-se recomendar estrogênio e progesterona, que são drogas ministradas em doses não-fisiológicas para o controle da menopausa, condição que não é uma doença.

Experiências clínicas com terapia de estrogênio na pós-menopausa foram por fim realizadas. Os resultados de um primeiro e vasto estudo multicentros, a experiência *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI), foram reporta-

dos em janeiro de 1995 (The Writing Group for the PEPI Trial, 1995). Esse estudo randômico, controlado por placebo, envolveu a comparação entre 875 mulheres submetidas somente a estrogênio ou ao estrogênio ministrado juntamente com um dos três regimes de progesterona. Mulheres tratadas com estrogênio equino oral conjugado não-antagonizado tiveram as mais favoráveis mudanças no colesterol HDL e na glicose plasmática 2 horas pós-prandial; mulheres tratadas com estrogênio e progesterona cíclica micronizada tiveram mudanças similares. Com respeito ao colesterol LDL e ao fibrinogênio, todos os tratamentos ativos, incluindo um regime cíclico contínuo de baixa dose de acetato medroxyprogesterona, produziram efeitos similares e melhores que o placebo. Os tratamentos não tinham efeito em pressão sanguínea, insulina ou peso de ganho. Após três anos, teve-se que suspender o tratamento de apenas um terço das mulheres com útero submetidas a estrogênio não-antagonizado, porque haviam desenvolvido adenomas ou hiperplasia endometrial atípica. Não houve outras diferenças significativas em eventos adversos pelo tratamento.

O estudo PEPI não examinou o fluxo sanguíneo e não era suficientemente abrangente para encontrar diferenças na interrupção de doenças cardíacas, porém os resultados são úteis para escolher o mais adequado regime para melhorar fatores selecionados de risco de doenças cardíacas. Os pesquisadores da PEPI concluíram que mulheres sem útero deviam receber estrogênio sem progesterona, mas que a maioria das mulheres com útero na pós-menopausa e que escolheram tomar estrogênio necessitaria também de uma progesterona, a qual – no contexto dos fatores de risco das doenças cardíacas estudadas – deveria ser micronizada.

Três estudos estão em andamento nos EUA para examinar manifestações de doenças cardiovasculares. Um estudo multicentro de cinco anos terminou de recrutar mais de 2.750 mulheres acometidas de doenças cardíacas, para comparar o efeito do estrogênio e do acetato medroxyprogesterona continuado contra o placebo em taxas de recorrência. Um segundo estudo multicentro (ainda em fase de recrutamento) irá submeter randomicamente 25 mil mulheres a estrogênio puro (se tiverem tido uma histerectomia) ou a estrogênio mais acetato medroxyprogesterona (se tiverem útero) ou placebo, para então acompanhá-las por nove anos, atentando para doenças cardíacas, fraturas de osteoporose e câncer de mama. Um terceiro estudo controlado por placebo, que está apenas se iniciando, foi projetado para examinar o efeito da substituição de hormônio em doenças da artéria carótida extracranial, avaliada por ultra-som.

Até que esses estudos estejam terminados, as mulheres terão de tomar decisões sobre o uso de hormônios na prevenção de doenças cardíacas com base nos resultados obtidos até o momento, no seu *status* quanto aos fatores de risco pessoais e suas preocupações. Se o estrogênio é cardioprotetor como sugerem os estudos de observação, a relação risco-benefício seria maior para mulheres já acometidas por doenças cardíacas ou que tenham dislipidemia (Grady et al., 1992). Mulheres com colesterol total alto e baixo colesterol HDL podem ser candidatas particularmente boas para a terapia hormonal de prevenção de doenças cardíacas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRETT-CONNOR, E. & BUSH, T. L. Estrogen and coronary heart disease in women. *Journal American Association*, 265:1.861-1.867, 1991.
- BARRETT-CONNOR, E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Annals of Internal Medicine*, 115:954-963, 1991.
- BUSH, T. L. et al. Cardiovascular disease mortality in women: results from the Lipid Research Clinics Follow-up Study. In: BAKER, E. D. et al. (Ed.) *Coronary Heart Disease in Women*. Nova York: Haymarket Doyma, Inc., 1987.
- CRIQUI, M. H. et al. Postmenopausal estrogen use and mortality: results from a prospective study in a defined, homogenous community. *American Journal of Epidemiology*, 128:606-614, 1988.
- GRADY, D. et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals Internal Medicine*, 117:1.016-1.037, 1992.
- GRUCHOW, H. W. et al. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *American Heart Journal*, 115:954-963, 1988.
- HAMMOND, C. V. et al. Effects of long-term estrogen replacement therapy, I: metabolic effects. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 133:525-536, 1979.
- NACHTIGALL, L. E. et al. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma, cardiovascular disease, and metabolic problems. *Obstetric Gynecology*, 54:74-79, 1979.

OLIVER, M. F. & BOYD, G. S. Effect of bilateral ovariectomy on coronary-artery disease and serum-lipid levels. *Lancet*, 2:690-694, 1959.

ROSANO, G. M. et al. Beneficial effects of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in women with coronary artery disease. *Lancet*, 342:133-136, 1992.

STAMPFER, M. J. & COLDITZ, G. A. Estrogen replacement therapy and coronary disease: a quantitative assessment of the epidemiological evidence. *Preventive Medicine*, 20:47-63, 1991.

THE CORONARY DRUG PROJECT RESEARCH GROUP. The Coronary Drug Project: findings leading to discontinuation of the 2,5 mg/day estrogen group. *Journal of American Medical Association*, 226:652-657, 1973.

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. *Journal of American Medical Association*, 273:199-208, 1995.

TIKKANEN, M. J. Natural estrogen as an effective treatment for type-II hyperlipoproteinaemia in postmenopausal women. *Lancet*, 2:490-491, 1978.