
CONSUMO DE HORMÔNIOS E
FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM MULHERES*

S. Graff-Iversen & L. Orozco Nodarse

INTRODUÇÃO

Estudos observacionais mostram uma redução de risco da ordem de 50% de ocorrer um evento coronário em mulheres no período de pós-menopausa que utilizam terapia de reposição com estrogênio de boa absorção (Barrett-Connor & Bush, 1991). Uma intervenção randômica, duplo-cega e controlada com a utilização de placebo, o Ensaio Clínico Pós-Menopausa de Intervenções com Estrogênio/Progesterona (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*) indica, fortemente, existir um benefício cardioprotetor secundário aos tratamentos ativos de reposição hormonal – efeito mais acentuado em mulheres que recebem somente estrogênio (Writing Group for the PEPI Trial, 1995). Os resultados desses estudos de observação não

* Tradução: *Erick Felinto*

se mostram, contudo, necessariamente válidos na população norueguesa, e os resultados de ensaios clínicos controlados nem sempre se reproduzem na prática médica corrente.

No presente trabalho analisamos dados obtidos a partir de uma ampla pesquisa desenvolvida na Noruega, de modo a investigar fatores de risco coronários em mulheres norueguesas que utilizam terapia hormonal de reposição. Primeiramente, identificamos subamostras relativas a configurações específicas, em função de distintos modos de utilização e diferentes tipos de hormônios empregados, e então testamos hipóteses como a seguinte: mulheres recebendo estrogênio de fácil absorção possuem um padrão mais favorável de lipídios séricos e menor pressão arterial se comparadas a mulheres não-usuárias e usuárias de esquemas terapêuticos que empregam estrogênio/progesterona.

DESENHO

A hipótese foi testada pela comparação, ajustada por idade, de valores médios de colesterol total (TC), triglicérides (TG) – colhidos sem estar em jejum (*non-fasting triglycerides*) –, colesterol de lipoproteína de alta densidade (hdl-c), a razão TC/hdl-c, a pressão arterial sistólica (SBP), a pressão arterial diastólica (DBP) e os batimentos cardíacos (HR) em usuárias não-grávidas de: apenas estrogênio; terapia de reposição hormonal combinada com estrogênio/progesterona; e não-utilização de hormônios sexuais femininos em mulheres que participavam de uma pesquisa sobre saúde.

SUJEITOS E MÉTODOS

Este estudo seccional baseia-se em dados obtidos a partir de uma pesquisa sobre saúde realizado em três comarcas norueguesas, durante os anos 1985-1988. O objetivo principal foi oferecer à população um programa de prevenção de doenças em função das altas taxas de mortalidade por doenças coronárias e cardiovasculares. Todas as mulheres e os homens na faixa etária

de 40-54 anos – e amostras compreendendo 10% da população nas faixas entre 20-39 e 55-63 anos – foram convidados a tomar parte. O índice de participação entre as mulheres foi de 87%.

Na presente análise, utilizamos dados de 33.880 mulheres não-grávidas com idades entre 20 e 63 anos, das quais 24.529 se situavam na faixa etária 40-54. Duzentas e dezoito (0,6%) utilizaram somente estrogênio (a maioria delas 17-beta-estradiol cíclico na posologia de 1-2 mg por dia); 405 (1,2%) utilizaram terapia de reposição de estrogênio/progesterona (a maioria delas 17-beta-estradiol cíclico 17 1-2 mg, combinado a noretisteronacetato 1 mg ou levonorgestrel 0,25 mg dez dias por mês); 130 (0,4%) usaram somente progesterona (a maioria noretisterona 0,35 mg ou linestrenol 0,5 mg diariamente); 614 (1,8%) serviram-se de contraceptivos orais combinados (em sua maioria etinil estradiol 0,03 mg com levonorgestrel 0,05-0,125 mg ou 0,150 mg em 21 de cada 28 dias); 288 (0,8%) utilizaram outras formulações ou formulações não-especificadas de hormônios; e 32.225 (95,1%) eram não-usuárias. Neste trabalho, apresentamos os resultados relativos às usuárias de terapia de reposição hormonal e não-usuárias de hormônios sexuais femininos.

Uma descrição dos procedimentos empregados na pesquisa pode ser obtida em Bjartveit et al. (1985). As participantes preencheram um questionário, versando principalmente sobre saúde cardiovascular, fatores de risco cardiovasculares conhecidos e fatores sociais relacionados ao risco cardiovascular. Informações sobre menstruação, gravidez e uso corrente de contraceptivos ou terapia de reposição hormonal foram igualmente coletadas, por meio de uma entrevista de breve duração realizada por uma enfermeira. Peso, altura, batimentos cardíacos, pressão arterial diastólica e sistólica foram avaliados, e amostras de sangue após ingestão de alimento (*non-fasting*) foram extraídas para análise de TC e TG no soro (método enzimático, auto-analisador Technicon). O hdl-c foi avaliado em 25.157 mulheres, em duas das três comarcas.

Visando a comparar a distribuição de fatores relacionados à saúde que constavam do questionário, utilizamos testes Qui-quadrado, e para a comparação de valores médios usamos o teste T. Cada um dos grupos de tratamento de reposição foi comparado com as não-usuárias. Para o cálculo de valores médios ajustados, utilizamos o procedimento MANOVA/SPSS. Verificamos as diferenças intergrupais nos dados ajustados por meio de testes T de Bonferroni. Quando testamos diferenças nos níveis de TG, utilizamos dados 'logtransformados'.

mados' (*logtransformed*). As covariantes, além da idade, foram: comarcas de residência, hábito diário de fumar e índice de massa corporal (BMI, kg/m²) – cada um deles em adição à idade, e todos combinados.

RESULTADOS: AMOSTRA SAÚDAVEL?

A Tabela 1 mostra proporções dentre os entrevistados com hábitos saudáveis, de acordo com informações do questionário. Com exceção do uso menos frequente de gordura saturada no pão por parte das usuárias de estrogênio, não encontramos diferenças significativas entre os diferentes grupos de usuárias da terapia de reposição hormonal e não-usuárias.

Tabela 1 – Indicadores de um estilo de vida saudável distribuídos por uso de terapia de reposição hormonal

	Estrogênio n = 218	Estrogênio/progesterona n = 405	Não-usuárias n = 32.225
Não usam gordura no pão, %	31,2*	23,5	23,1
Têm gorduras leves em casa, %	38,5	40,5	37,8
Nunca adicionam sal às refeições, %	73,9	70,5	74,4
Atividade física, %	9,6	9,2	10,9
Nunca tomam café, %	7,8	7,9	6,3
Não-fumantes, %	61,9	59,0	62,4

* Estatisticamente significativo (Teste Qui-quadrado, $p < 0,05$).

A Tabela 2 mostra alguns indicadores da saúde geral e cardiovascular *versus* uso da terapia de reposição hormonal. Comparadas às não-usuárias, as mulheres em terapia de reposição eram mais velhas, algo mais altas ($p = 0,053$) e com um menor BMI. Quando ajustado por idade, o BMI era significativamente inferior em ambos os grupos de usuárias de hormônios de reposição. Fatores como pensão por invalidez, dispensas por enfermidade e doenças coronarianas em parentes revelaram-se prevalentes entre as usuárias de reposição hormonal.

Tabela 2 – Indicadores da saúde *versus* uso de terapia de reposição hormonal

	Estrogênio n = 218	Estrogênio/progesterona n = 405	Não-usuárias n = 32.225
Idade, anos, média (DP)	49,4 (5,2)*	49,1 (4,4)*	46,2 (7,9)
Altura, cm, média (DP)	163,3 (5,9)	164,2 (5,8)	163,6 (6,2)
BMI, kg/m ² , média (DP)	24,9 (3,8)	24,5 (3,5)*	25,0 (4,3)
Anti-hipertensivos, %	6,9	7,2	8,7
D. coronária ou AVE, %	2,2	0,7	1,4
<i>Diabetes mellitus</i> , %	0,9	1,0	1,0
D. coron. em parentes, %	41,7	45,6*	37,9
Pensão por invalidez, %	15,6*	10,4	9,7
Dispensas por enfermidade, %	9,6*	8,9*	6,0

* Estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

A Tabela 3 mostra alguns indicadores de situação social, trabalho e emprego. Quando comparadas às não-usuárias, constatou-se que as mulheres submetidas à terapia de reposição com estrogênio/progesterona recebiam seguro-desemprego menos freqüentemente. Um número menor residia na região norte da Noruega, e menos comumente as atividades domésticas constituíam sua ocupação principal. Aquelas que utilizavam somente estrogênio relatavam menos freqüentemente trabalho manual ou deambulação freqüente durante o trabalho.

Tabela 3 – Indicadores de situação social *versus* uso de terapia de reposição hormonal

	Estrogênio n = 218	Estrogênio/progesterona n = 405	Não-usuárias n = 32.225
Desemprego registrado, %	3,7	2,2*	4,0
Trabalho noturno ou em escala, %	11,0	11,9	11,0
Trabalho manual/deambulação, %	67,4*	75,1	77,6
Do norte da Noruega, %	21,1	12,8*	25,9
Casadas, %	83,9	83,0	81,6
Trabalho doméstico, %	40,4	32,6*	44,0

* Estatisticamente significativo (Qui-quadrado, $p < 0,05$).

LIPÍDIOS SÉRICOS

A Tabela 4 mostra que mulheres que utilizavam esquemas terapêuticos de estrogênio/progesterona tinham médias mais baixas de TC, ajustadas por idade, menor razão de TC/hdl-c e médias mais altas de TG e hdl-c, se comparadas às não-usuárias. As que utilizavam somente estrogênio tinham o valor médio mais elevado de hdl-c. A razão média de TC/hdl-c em usuárias de esquemas terapêuticos de estrogênio/progesterona não era significativamente diferente, estatisticamente, daquela referente às mulheres que utilizavam somente estrogênio. Aquelas que usavam éstrogênio de fácil absorção apresentavam valores médios de TG mais elevados, enquanto as usuárias de estrogênio/progesterona apresentavam valores médios mais baixos de TG do que as não-usuárias.

Tabela 4 – Valores médios de lipídios séricos *versus* utilização de terapia de reposição hormonal. Ajustado por idade

	Estrogênio n = 218	Estrogênio/progesterona n = 405	Não-usuárias n = 32.225
Colesterol total, nmol/l	6,03 [#]	5,72 [*]	6,07
Hdl-c, nmol/l	1,63 ^{**}	1,56 [*]	1,52
Razão total/hdl-c	3,91	3,79 [*]	4,13
Triglicérides, nmol/l	1,48 ^{**}	1,34 [*]	1,44

* Diferença estatisticamente significativa, se comparada com não-usuárias ($p < 0,05$).

Diferença estatisticamente significativa, comparada com usuárias de estrogênio/progesterona ($p < 0,05$).

Ao se adicionar comarca de residência, BMI e fumo como covariantes, a diferença de TC entre não-usuárias e usuárias de estrogênio/progesterona reduziu-se em 0,06 mmol/l. A diferença entre médias para TG entre usuárias de apenas estrogênio e não-usuárias aumentou em 0,03 mmol/l. Para hdl-c e a razão TC/hdl-c, as diferenças foram minimamente reduzidas.

PRESSÃO ARTERIAL E BATIMENTOS CARDÍACOS

A Tabela 5 mostra que as usuárias de estrogênio possuíam a mais baixa SBP ajustada por idade, e que ambos os grupos de usuárias de terapia hormonal de reposição tinham SBP mais baixa do que as não-usuárias. Os níveis de DBP foram não-significativamente menores em ambas as usuárias de terapia hormonal de reposição do que entre as não-usuárias ($p < 0,1$). Ao adicionarmos BMI, comarca de residência e fumo à idade como covariantes, reduzem-se as diferenças quanto à SBP entre usuárias de estrogênio e não-usuárias entre 5,8 mmHg e 5 mmHg, enquanto a diferença relativa à DBP reduziu-se entre 1,3 mmHg e 0,8 mmHg. De modo correspondente, as diferenças entre não-usuárias e usuárias de esquemas de reposição com estrogênio/progesterona reduziram-se de 3,3 mmHg a 2,0 mmHg para a SBP e de 0,9 mmHg a

0,1 mmHg para a DBP, respectivamente. Aquelas que utilizaram apenas o estrogênio apresentaram o mais baixo HR ajustado por idade. Em termos de dados brutos, a diferença mostrou-se mais acentuada, com valores médios de 73,6 batidas/min em usuárias de estrogênio puro, 76,8 batidas/min em usuárias de estrogênio/progesterona e 77,5 batidas/min em não-usuárias.

Tabela 5 – Valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica e batimentos cardíacos *versus* uso de terapia de reposição hormonal. Ajustado por idade

	Estrogênio n = 218	Estrogênio/progesterona n = 405	Não-usuárias n = 32.225
P. arterial sistólica, mmHg	121,9**	124,4*	127,7
P. arterial diastólica, mmHg	76,2	76,6	77,5
Freq. cardíaca, freq./min.	74,3*	77,4	77,8

* Diferença estatisticamente significativa, se comparada a não-usuárias (p<0,05).

** Diferença estatisticamente significativa, se comparada com usuárias de estrogênio/progesterona (p<0,05).

DISCUSSÃO

A hipótese de que as usuárias de terapia de reposição hormonal constituam uma coorte saudável ou uma amostra selecionada entre os saudáveis não encontrou apoio no presente estudo. Isto revelou-se surpreendente, porque a maioria dos autores tem encontrado, ou sugerido, um vício de seleção de mulheres saudáveis e de baixo risco quanto ao tratamento de reposição hormonal ao longo dos anos 70 e 80 (Vandenbroucke, 1995). Acreditou-se, até fins da década de 80, que o estrogênio aumentava o risco coronariano, determinando provavelmente um viés nos padrões de prescrição. O presente estudo, no entanto, sugere mesmo a possibilidade de uma seleção não-saudável quanto à terapia hormonal. Consultas médicas podem constituir um fator de risco para mulheres em idade de menopausa, no sentido de receber uma pres-

crição, bem como um reforço social no sentido da manutenção do uso dos hormônios de reposição. De forma menos surpreendente, este estudo sugere que mulheres que utilizam estrogênio/progesterona foram recrutadas de estratos de nível socioeconômico relativamente alto. A altura é um indicador de nutrição durante a infância ou a juventude, quando se comparam grupos dentro de uma população geneticamente homogênea. O peso corporal algo mais elevado, o BMI mais baixo, o menor índice de desemprego, a menor proporção de envolvimento com atividades domésticas como ocupação principal e, talvez, a percentagem mais baixa de habitantes da região mais ao norte do país reforçam a hipótese de seleção de natureza socioeconômica.

No sentido de encontrar níveis de pressão arterial e lipídios séricos com parâmetros mais favoráveis em usuárias de estrogênio de fácil absorção, nossa hipótese vê-se reforçada pela descoberta de que esse grupo tinha os mais altos valores médios de hdl-c ajustados pela idade e a mais baixa SBP. Contudo, usuárias de esquema terapêutico de estrogênio/progesterona possuíam os mais baixos níveis de TC e TG. A razão total/hdl-c era favorável em usuárias de ambos os esquemas terapêuticos de reposição. Para aquelas que utilizavam estrogênio/progesterona, a seleção social pode, em alguma medida, explicar o perfil metabólico favorável. Os achados relativos ao hdl-c e TG nas usuárias estão em consonância com o estudo PEPI (Writing Group for the PEPI Trial, 1995). O hdl-c mais elevado em 0,11 mmol/l registrado em mulheres que utilizavam apenas estrogênio, se comparado às não-usuárias, tem importância clínica, uma vez que os estudos de observação demonstraram que um incremento de 0,1 a 0,13 mmol/hdl-c estava associado a um decréscimo de 20-25% no risco de doenças coronarianas (Gouldburt & Medalie, 1979). Por outro lado, o hdl-c mais elevado em 0,04 mmol/l em mulheres que utilizavam esquemas terapêuticos de estrogênio/progesterona, se comparado às não-usuárias, representa uma pequena diferença de um ponto de vista clínico. Nossos achados de SBP e HR significativamente (do ponto de vista estatístico) mais baixos em usuárias de estrogênio foram surpreendentes e necessitam de confirmação por meio de estudos controlados. As diferenças no nível de triglicérides devido ao uso de hormônios não têm provavelmente significação clínica (Writing Group for the PEPI Trial, 1995).

Estudos seccionais nada permitem afirmar sobre causa e efeito, e sempre existem fatores de confusão (*confounders*). Há fatores de confusão que esca-

pam à nossa atenção; aqueles de que podemos suspeitar, mas não avaliar; e aqueles que avaliamos de forma imprecisa. No presente estudo, o uso de álcool e a educação são exemplos de possíveis fatores de confusão não-avaliados, uma vez que a pesquisa não foi inicialmente planejada como um estudo sobre terapia de reposição hormonal. Por outro lado, pode-se ajustar demasiadamente, como talvez seja o caso ao se incluir o BMI como covariante. Existem argumentos para ajustar pelo BMI, o qual poderia ser menor em usuárias de estrogênio/progesterona do que em não-usuárias antes que a terapia hormonal se iniciasse. Mulheres magras podem desenvolver sintomas de deficiência hormonal – o que constituía a indicação mais comum para terapia hormonal nos anos 80 – com maior frequência do que mulheres gordas. Mulheres que escolheram usar hormônios podem ser mais conscientes do seu peso do que as não-usuárias. Em ambos os casos, o BMI é um fator de confusão que deveríamos ajustar. Mas os hormônios sexuais femininos podem também influenciar o peso corporal e, neste caso, o ajuste para BMI significa ajuste para o efeito hormonal que desejamos estudar.

CONCLUSÃO

No presente estudo seccional, as usuárias de estrogênio puro tiveram os valores médios ajustados mais favoráveis de hdl e SBP, comparadas com não-usuárias e usuárias de outros esquemas terapêuticos. No entanto, usuárias de esquemas de reposição combinada de hormônios sexuais apresentaram TC mais baixo, razão TC/hdl idêntica e idêntico DBP, se comparadas a usuárias de estrogênio de fácil absorção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETT-CONNOR, E. & BUSH, T. L. Estrogen and coronary heart disease in women. *Journal of American Medical Association*, 256:1.861-1.867, 1991.

BJARTVEIT, K. et al. The cardiovascular disease study in Norwegian countries: background and organization. *Acta Medica Scandinava*, (suppl.) 634:1-70, 1985.

GOULDBURT, U. & MEDALIE, J. H. High density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease: the Israeli ischemic heart disease study. *American Journal of Epidemiology*, 109:296-308, 1979.

VANDENBROUCKE, J. P. How much of the cardioprotective effect of postmenopausal estrogen is real? *Epidemiology*, 6:207-208, 1995.

WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimes on heart disease risk factors in postmenopausal women. *Journal of American Medical Association*, 273:199-208, 1995.