

O EFEITO DA TERAPIA HORMONAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA E NA MENOPAUSA

THE EFFECT OF HORMONE THERAPY ON POSTMENOPAUSAL AND MENOPAUSAL WOMEN

KEVLEN CAUANA NOGUEIRA¹, JOÃO LUIZ DUARTE SANTOS¹, PEDRO SILVA PEREIRA¹, MARIANA RODRIGUES DE QUEIROZ¹, PAOLA GONÇALVES LEITE GARCIA¹, NATALIA VIEIRA SOUZA JORDÃO², DÉBORAH MARIA GONÇALES RIBEIRO³, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARAES^{4*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS); 3. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG); 4. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007.
drbernardocsg@gmail.com

Recebido em 23/04/2021. Aceito para publicação em 09/06/2021

RESUMO

As mulheres normais têm menopausa em uma idade média de 51 anos, nesse período, muitas mulheres apresentam ondas de calor moderadas a graves e o estrogênio sistêmico é o tratamento mais eficaz disponível para o alívio das ondas de calor. As mulheres na pós-menopausa também podem apresentar sintomas vulvovaginais, incluindo dispareunia, que pode ser tratada com eficácia pela administração local de estrogênio. A terapia de reposição de estrogênio na pós-menopausa consiste em doses de estrogênio muito mais baixas do que as usadas em anticoncepcionais orais e tem demonstrado efeitos benéficos nos sintomas da pós-menopausa e da menopausa.

PALAVRAS-CHAVE: Mulheres; Terapia de Reposição Hormonal; Menopausa.

ABSTRACT

Normal women have menopause at an average age of 51 years, during which time many women experience moderate to severe hot flashes and systemic estrogen is the most effective treatment available for hot flash relief. Postmenopausal women may also have vulvovaginal symptoms, including dyspareunia, which can be effectively treated by local administration of estrogen. Postmenopausal estrogen replacement therapy consists of much lower estrogen doses than those used in oral contraceptives and has been shown to have beneficial effects on postmenopausal and menopausal symptoms.

KEYWORDS: Women; Hormone Replacement Therapy; Menopause.

1. INTRODUÇÃO

As mulheres normais têm menopausa em uma idade média de 51 anos, com 95% na menopausa entre as

idades de 45 a 55 anos, durante a transição da menopausa e a pós-menopausa, muitas mulheres apresentam ondas de calor moderadas a graves e o estrogênio sistêmico é o tratamento mais eficaz disponível para o alívio das ondas de calor¹. As mulheres na pós-menopausa também podem apresentar sintomas vulvovaginais, incluindo dispareunia, que pode ser tratada com eficácia pela administração local de estrogênio.

Uma diretriz publicada pela Endocrine Society apresenta uma abordagem individualizada para o tratamento com base no cálculo dos riscos cardiovasculares e de câncer de mama da mulher antes de iniciar a terapia de reposição hormonal¹, semelhante à maioria das outras diretrizes, a Endocrine Society concorda que a terapia hormonal da menopausa (THM) é indicada para o tratamento dos sintomas da menopausa, mas não para a prevenção de doenças cardiovasculares, osteoporose ou demência². Os benefícios da THM parecem superar seus riscos para a maioria das mulheres sintomáticas que têm menos de 60 anos ou menos de 10 anos após a menopausa.

A terapia de reposição de estrogênio na pós-menopausa (TRE; ou terapia de reposição hormonal [TRH] quando combinada com uma progestina) consiste em doses de estrogênio muito mais baixas do que as usadas em anticoncepcionais orais. A TRE e TRH parecem ter um efeito neutro sobre a pressão arterial (PA).

O presente artigo tem como objetivo demonstrar o efeito da terapia hormonal em mulheres pós-menopausa e menopausa, a fim de informar sobre terapias benéficas para melhora da qualidade de vida desse grupo de mulheres.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de

dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Women; Hormone Replacement Therapy; Menopause. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 28 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1984 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as diferentes perspectivas sobre o efeito da terapia hormonal em mulheres pós-menopausa e menopausa. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3. DESENVOLVIMENTO

Muitos especialistas sugerem THM para mulheres na pós-menopausa mais jovens com sintomas moderados a graves e sem contra-indicações ao uso de estrogênio^{1,2}. No passado, alguns especialistas aconselharam que o THM fosse limitado a cinco anos de uso. No entanto, as ondas de calor podem durar uma década ou mais em muitas mulheres. Portanto, algumas sociedades profissionais sugerem que uma terapia mais longa é razoável em mulheres selecionadas com sintomas persistentes. Embora haja efeitos adversos da THM em mulheres pós-menopáusicas com mais de 60 anos, esta não é a faixa etária que apresenta novos sintomas de menopausa, quase todas as mulheres que procuram tratamento médico para os sintomas da menopausa o fazem por volta dos 40 ou 50 anos. Ao aconselhar mulheres sobre THM, o médico deve fornecer estimativas dos riscos e benefícios absolutos por até cinco anos de tratamento em mulheres jovens na pós-menopausa. As mulheres devem ser tranquilizadas de que o risco absoluto de complicações

para mulheres pós-menopáusicas jovens saudáveis que tomam TH por cinco anos é muito baixo.

A Women's Health Initiative (WHI) demonstrou efeitos adversos da terapia hormonal da menopausa em mulheres pós-menopáusicas mais velhas, com mais de 60 anos ou mais de 10 anos desde a menopausa, ao aconselhar mulheres sintomáticas que consideram a terapia hormonal, o profissional da saúde deve fornecer a melhor estimativa dos riscos e benefícios potenciais para cinco anos de uso com base em dados de mulheres na faixa dos 50 anos^{1,2}. Embora a maioria dos dados de ensaios clínicos de TH disponíveis sejam de mulheres com mais de 60 anos, foram publicadas estimativas dos riscos e benefícios absolutos para mulheres que iniciaram a TH em seus 50 anos³.

Os dados disponíveis sugerem que a terapia hormonal da menopausa não está associada a um aumento nas taxas de mortalidade quando comparada com o placebo. As mulheres menopáusicas mais jovens, com idades entre 50 a 59, podem realmente ter uma redução na mortalidade por todas as causas com THM⁴. Os primeiros estudos epidemiológicos relataram uma redução nas taxas de mortalidade com THM⁵, depois que os riscos cardiovasculares excessivos foram relatados nos primeiros relatórios da Women's Health Initiative, houve preocupações de que a THM pudesse realmente estar associada a um aumento na mortalidade cardiovascular. Os melhores dados disponíveis vêm de um relatório de acompanhamento de 18 anos dos ensaios de terapia hormonal WHI de estrogênio sem oposição, duração média de sete anos, ou terapia de estrogênio-progestina, duração média de cinco anos, versus placebo^{4,5}. A mortalidade por todas as causas foi semelhante, aproximadamente 27%, em mulheres que receberam THM ou placebo.

As taxas de mortalidade cardiovascular e por câncer, incluindo câncer de mama, também foram semelhantes para THM e placebo. Quando analisado por grupos de 10 anos de idade, o THM reduziu a mortalidade por todas as causas em mulheres de 50 a 59 anos durante a fase de intervenção e, possivelmente, após 18 anos de acompanhamento, embora a redução não seja mais estatisticamente significativa. Em uma análise anterior, mulheres com idades entre 50 e 59 anos, o grupo com maior probabilidade de utilizar terapia hormonal, a estimativa do benefício de mortalidade em uma análise foi de 5,3 e 5 mortes a menos por 1000 por cinco anos de uso combinado de estrogênio-progestina ou estrogênio sem oposição respectivamente⁶.

O estrogênio tem um efeito variável na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa, dependendo da idade da mulher e da presença de sintomas ou comorbidades. Em mulheres na pós-menopausa com ondas vasomotoras, o estrogênio parece melhorar a qualidade de vida⁷. No ensaio HERS, a maioria das mulheres não tinha sintomas vasomotores no início do estudo, nesse grupo, houve maiores declínios na função física e na energia com a terapia com estrogênio do que

com o placebo, enquanto não houve mudanças na saúde mental ou sintomas depressivos em nenhum dos grupos. Em contraste, nas mulheres com sintomas iniciais, o estrogênio melhorou a saúde mental e reduziu os sintomas depressivos, sem efeito na função física ou nível de energia⁸. É possível que o declínio da função física no grupo assintomático seja devido ao aumento das taxas de eventos cardiovasculares nos primeiros dois anos do estudo. Em um segundo estudo com mulheres mais velhas, três anos de terapia com estrogênio, com ou sem progesterona, não preveniu o declínio normal relacionado à idade no funcionamento físico⁹.

Na Women's Health Initiative (WHI) (uma população mais velha e assintomática), nenhuma melhora significativa foi observada nas medidas de qualidade de vida (incluindo saúde geral, vitalidade, saúde mental, sintomas depressivos e satisfação sexual)¹⁰. O WHI não foi elaborado para examinar os efeitos da terapia hormonal nos afrontamentos vasomotores ou outros sintomas da menopausa. No entanto, 12% da população do estudo apresentava sintomas significativos. Nessas mulheres mais jovens, a TH aliviou os rubores vasomotores e melhorou o sono, mas não melhorou a qualidade de vida de outra forma. No ensaio de estrogênio sem oposição, mulheres com sintomas vasomotores moderados a graves no início do estudo experimentaram melhora significativa nos rubores vasomotores em comparação com o placebo¹¹. No grupo como um todo, foi observada uma melhora mínima nos sintomas de distúrbios do sono, mas não houve diferenças em outras medidas de qualidade de vida (funcionamento físico e social, vitalidade, dor corporal, sintomas depressivos e satisfação sexual) entre os grupos de estrogênio e placebo.

Uma nova progestina, a drospirenona, tem efeitos diuréticos antagonista dos mineralocorticoides e, quando administrada como parte da terapia anticoncepcional oral combinada, parece atenuar o efeito de aumento da PA do estrogênio¹². O estrogênio e a progesterona parecem contribuir para a elevação da pressão arterial de uma forma dependente da dose. A incidência de 5% de hipertensão relatada em 1988 foi amplamente derivada de estudos de terapia com altas doses em que a dose de estrogênio era geralmente de 50 a 150 mcg e a dose de progestina era de 1 a 4 mg. No entanto, a maioria das preparações contém menos de 35 mcg de estrogênio e muitas preparações, geralmente conhecidas como dose ultrabaixa, contêm menos de 20 mcg de estrogênio, o que estaria associado a uma elevação ainda menor da pressão arterial.

Os mecanismos responsáveis pelo efeito hipertensivo dos anticoncepcionais orais não são completamente compreendidos¹³. O sistema renina-angiotensina (SRA) pode estar envolvido, uma vez que o estrogênio estimula a produção hepática do substrato da renina (angiotensinogênio)¹⁴, mas as interações entre estrogênio e progesterona e o SRA são

complexas, a ativação do sistema nervoso simpático também pode estar envolvida. No entanto, nenhuma alteração na atividade do nervo simpático muscular ou na hemodinâmica sistêmica foi encontrada entre mulheres jovens que tomavam um contraceptivo oral e mulheres com ciclos menstruais naturais¹⁵. O uso de contraceptivos orais, incluindo opções de baixa dosagem, e combinações incluindo drospirenona podem aumentar significativamente o risco de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), particularmente entre fumantes¹⁶. Os modestos aumentos relatados no risco relativo de hipertensão com o uso de anticoncepcionais orais não se traduzem em aumentos substanciais na mortalidade geral de longo prazo. Assim, para a maioria das mulheres, os perigos do uso de anticoncepcionais orais são superados pelos múltiplos benefícios de uma anticoncepção eficaz.

4. DISCUSSÃO

A THM era frequentemente prescrita para a prevenção de doenças cardíacas coronárias (DCC) e osteoporose, com base em dados epidemiológicos que demonstravam um efeito protetor do estrogênio no coração e nos ossos. No entanto, os dados do Women's Health Initiative, um conjunto de dois ensaios de terapia hormonal (TH) (estrogênio sem oposição e terapia combinada de estrogênio-progestina versus placebo) em aproximadamente 27.000 mulheres na pós-menopausa (idade média de 63 anos), mostraram uma série de resultados adversos, incluindo um risco excessivo de DCC, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso e câncer de mama^{3,16}. Resultados semelhantes foram observados em uma meta-análise de 22 estudos¹⁷ e uma meta-análise atualizada da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF) em 2017 de 18 estudos¹⁸. Ambos incluíram o WHI, e a idade média dos indivíduos era maiores de 60 anos. Na análise da USPSTF, os resultados foram amplamente baseados no WHI. Com base em sua meta-análise, a USPSTF recomenda contra o uso de estrogênio-progestógeno combinado e estrogênio sem oposição para mulheres pós-histerectomia, para a prevenção de condições crônicas.

O uso de terapia hormonal na menopausa diminuiu significativamente na década após a publicação dos resultados do WHI em 2002. Em um relatório do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), o uso de THM oral nos Estados Unidos em mulheres com mais de 40 anos diminuiu de 22% em 1999 a 2002 para 12 por cento em 2003 a 2004, atingindo um mínimo de 4,7% em 2009 a 2010¹⁹. Este declínio contínuo ocorreu apesar dos dados tranquilizadores de que os benefícios da MHT superam os riscos para a maioria das mulheres jovens na menopausa.

O declínio no uso de terapia de estrogênio sem oposição pós-WHI parece ter resultado em um aumento nos custos de saúde para mulheres na faixa dos 50

anos, o grupo com maior probabilidade de buscar tratamento para os sintomas da menopausa. Em uma análise estratificada por idade, o declínio no uso da terapia somente com estrogênio ao longo de 13 anos foi associado a um aumento de US \$ 4,1 bilhões em despesas com doenças crônicas em excesso entre mulheres na faixa dos 50 anos e uma redução de US \$ 1,5 e 4,4 bilhões nos gastos entre mulheres na faixa dos 60 e 70 anos, respectivamente. Em uma segunda análise do impacto de evitar a terapia de estrogênio sem oposição pós-WHI (mulheres pós-histerectomia), um aumento importante nas taxas de mortalidade em mulheres com idades entre 50 e 59 anos foi calculado (um mínimo de 18.601 e até 91.601 mortes adicionais)²⁰.

Os números de casos (adicionais ou menos) por 1000 mulheres por cinco anos de uso de hormônio quando comparado com placebo foi de doença cardíaca coronariana (2,5 casos adicionais), câncer de mama invasivo (3 casos adicionais), AVC (2,5 casos adicionais), embolia pulmonar (3 casos adicionais), câncer colorretal (0,5 menos casos), câncer endometrial (sem diferença), fratura de quadril (1,5 casos a menos) e mortalidade por todas as causas (5 eventos a menos).

Os números de casos (adicionais ou menos) por 1000 mulheres a cada cinco anos de uso de hormônio, em comparação com o placebo foi de DCC (5,5 menos casos), câncer de mama invasivo (2,5 casos a menos), AVC (0,5 menos casos), embolia pulmonar (1,5 casos adicionais), câncer colorretal (0,5 menos casos), fratura de quadril (1,5 casos adicionais) e mortalidade por todas as causas (5,5 menos eventos). Esta análise destaca que os riscos gerais de TH em mulheres pós-menopáusicas mais jovens são consideravelmente menores do que em mulheres mais velhas. A principal explicação para a diferença no excesso de risco absoluto entre mulheres pós-menopáusicas mais velhas e mais jovens é o risco basal mais baixo de DCC, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso e câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas mais jovens^{6,20}.

Uma visão geral abrangente dos resultados das fases de intervenção e pós-intervenção do WHI (um total de 13 anos de acompanhamento) destacou as diferenças nos perfis de risco-benefício entre a combinação de estrogênio conjugado-acetato de medroxiprogesterona e terapia de estrogênio conjugado sem oposição, bem como a impacto da idade nos efeitos da TH, a terapia combinada foi associada a um maior risco de DCC e câncer de mama do que o estrogênio sem oposição.

A Women's Health Initiative relatou que muitos dos benefícios aparentes da terapia hormonal da menopausa observados em estudos epidemiológicos não foram encontrados nos estudos randomizados. Em vez de uma redução no risco de eventos de doença cardíaca coronária, foi observado um aumento. A taxa geral de eventos coronários foi aumentada com terapia combinada de estrogênio equino conjugado com acetato de medroxiprogesterona, mais oito eventos

adicionais por 10.000 pessoas-ano, respectivamente²¹. No ensaio de estrogênio sem oposição, o uso de estrogênio equino conjugado não pareceu afetar a incidência de eventos coronarianos em um acompanhamento médio de 6,8 anos.

Os dados de um estudo angiográfico coronariano, um estudo de calcificação da artéria coronária WHI e análise de subgrupo com base na idade e uma meta-análise de 2006 que incluiu o WHI, todos sugerem que o o momento do início do tratamento afeta o risco de DCC; no WHI, mulheres com menos 10 anos desde a menopausa ou com idades entre 50 e 59 anos não apresentaram risco excessivo ou possivelmente redução do risco²².

Uma análise de subgrupo de um ensaio MHT de 10 anos para osteoporose (Estudo de Prevenção de Osteoporose Dinamarquês [DOPS]) relatou que as mulheres que tomavam MHT tinham um risco reduzido do resultado composto de mortalidade, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio, sem um risco aumentado de acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso ou câncer. No entanto, existem preocupações metodológicas sobre este estudo, incluindo a falta de um grupo de placebo e o uso de um desfecho composto que não foi descrito no protocolo do estudo original.

O Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de quatro anos, em mulheres de 45 a 54 anos, relatou que, quando combinado com progesterona oral cíclica mensal, estrogênio conjugado oral ou estrogênio transdérmico reduziram os sintomas da menopausa. Os marcadores substitutos de aterosclerose (cálcio da artéria coronária e espessura da íntima-média da carótida [CIMT]) não foram significativamente diferentes na terapia hormonal e nos grupos de placebo²³.

No ensaio de intervenção precoce versus tardia com estradiol (ELITE), 643 mulheres na pós-menopausa, estratificadas de acordo com o tempo desde a menopausa, receberam estradiol oral (com progesterona para mulheres com útero) ou placebo por uma mediana de cinco anos. A progressão da aterosclerose subclínica (medida como CIMT) foi mais lenta do que o placebo no grupo de intervenção precoce, enquanto as taxas de progressão foram semelhantes às do placebo no grupo de intervenção tardia. O estradiol não teve efeito sobre o cálcio da artéria coronária na tomografia computadorizada no grupo de intervenção precoce ou tardia.

Uma meta-análise de 2015 de 19 ensaios de MHT oral (incluindo o WHI), mas não transdérmico, em mais de 40.000 mulheres na pós-menopausa, realizou análises de subgrupo em mulheres que começaram a MHT menos de 10 anos após a menopausa. Um menor risco de CHD (composto de morte por causas cardiovasculares e infarto do miocárdio não fatal) em comparação com o placebo, uma taxa de mortalidade mais baixa e a qualidade da evidência para a mortalidade e meta-análises de CHD foi classificada

como moderada.

O efeito da TH na mortalidade vem de uma meta-análise de 19 ensaios clínicos randomizados em mulheres pós-menopáusicas mais jovens, incluindo dados específicos para a idade, mulheres de 50 a 59 anos, dos dois ensaios WHI e 17 ensaios com uma idade média das participantes menores de 60 anos. Na análise conjunta de aproximadamente 16.000 mulheres, idade média de 55 anos, seguidas por uma média de 5,1 anos, a TH reduziu a mortalidade em 27% quando comparada com o placebo. A redução absoluta na mortalidade foi de 0,84%, 1 em cada 119 mulheres tratadas com TH não morreu em cinco anos em comparação com pacientes não tratadas. Esses dados fornecem garantias adicionais de que a TH é uma opção segura para o tratamento dos sintomas em mulheres pós-menopáusicas mais jovens²⁴.

Em uma análise post hoc do Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), um estudo de prevenção secundária de doença cardíaca coronária, 734 de 2.783 mulheres eram diabéticas no início do estudo; as 2.029 mulheres restantes, que eram normoglicêmicas ou tinham tolerância à glicose diminuída, foram acompanhadas para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 por uma média de quatro anos. Os resultados do ensaio foram, a incidência cumulativa de diabetes tipo 2 foi de 6,2% no grupo de terapia hormonal em comparação com 9,5% no grupo de placebo. Resultados semelhantes foram relatados no ensaio combinado de estrogênio-progestina da Women's Health Initiative, no qual a glicose de jejum e a insulina foram medidas em uma amostra aleatória no início do estudo e em um e três anos. Após um acompanhamento médio de 5,6 anos, os seguintes resultados foram observados, a incidência cumulativa de diabetes tratada foi de 3,5% no grupo de hormônios e 4,2% no grupo de placebo. As alterações na glicose de jejum e insulina durante o primeiro ano de acompanhamento sugeriram uma diminuição na resistência à insulina no grupo de hormônios. Assim, a TH combinada parece reduzir o risco de diabetes mellitus tipo 2, possivelmente mediado por uma diminuição na resistência à insulina não relacionada ao tamanho do corpo. No entanto, esse efeito é insuficiente para recomendar a TH como estratégia de prevenção do diabetes em mulheres com DCC.

O uso crônico de anticoncepcionais orais em doses contemporâneas aumentará ligeiramente a pressão arterial (PA) sistêmica na maioria das mulheres e pode ter outros efeitos adversos no risco cardiovascular. Os primeiros estudos epidemiológicos usando estrogênio em altas doses encontraram uma elevação média na PA de 3 a 6/2 a 5 mmHg, com aproximadamente 5% das mulheres desenvolvendo hipertensão evidente. Um estudo de coorte prospectivo subsequente com mais de 68.000 mulheres em doses mais baixas de estrogênio demonstrou que, em comparação com mulheres que nunca usaram anticoncepcionais orais, o risco relativo ajustado por idade de desenvolver hipertensão foi de 1,5 para o uso atual e 1,1 para o uso anterior. O

desenvolvimento de hipertensão é mais provável de ocorrer em pacientes que desenvolveram hipertensão durante uma gravidez anterior ou que têm histórico familiar de hipertensão. Embora o aumento da pressão arterial seja geralmente leve, algumas mulheres terão aumentos mais significativos da pressão arterial, e emergências hipertensivas podem ocorrer muito raramente²⁵. A interrupção da terapia normalmente leva ao retorno da PA aos valores basais, mas a resolução pode levar muitos meses.

A principal preocupação com um aumento da PA induzida por contraceptivos orais é o desenvolvimento de hipertensão persistente e o risco correspondente de doença cardiovascular prematura subsequente. Em uma meta-análise de 14 estudos independentes publicados de 1980 a 2003, o risco relativo de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio aumentou duas vezes em usuárias atuais de anticoncepcionais orais de baixa dose, definidos como menos de 50 mcg de etinilestradiol. Um aumento estatisticamente significativo no risco de acidente vascular cerebral isquêmico também foi observado com formulações de anticoncepcionais orais de segunda e terceira geração, enquanto uma tendência em direção a um risco aumentado de infarto do miocárdio foi observada entre as usuárias de anticoncepcionais orais de baixa dose de terceira geração. No entanto, parece que o aumento absoluto (em vez de relativo) do risco é baixo e se limita principalmente a mulheres com idade acima de 35 anos ou àquelas que apresentam outros fatores de risco para eventos ateroscleróticos²⁶.

A Women's Health Initiative (WHI) é o maior estudo randomizado (16.000 mulheres) controlado por placebo que avaliou o efeito da TRH pós-menopausa nos desfechos cardiovasculares. Aos 5,2 anos, a TRH produziu apenas um pequeno aumento médio, 1,5 mmHg, na pressão sistólica em comparação com o placebo. No ensaio de Intervenções de Estrogênio / Progestina Pós-menopausa (PEPI), o uso de TRE com ou sem progestágenos não afetou a PA em três anos entre 875 mulheres pós-menopáusicas saudáveis. No Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), nenhuma das duas formulações diferentes de TRH avaliadas produziu qualquer alteração significativa na PA ou função endotelial entre mulheres na pós-menopausa sem PA elevada no início do estudo. Estudos adicionais envolvendo menos mulheres encontraram uma redução da PA ambulatorial e uma queda maior da PA noturna em usuárias de ERT. É possível que a TRH diminua o aumento da pressão sistólica em um acompanhamento mais longo²⁷. No entanto, devido aos aumentos de doença coronariana, acidente vascular cerebral e risco tromboembólico venoso demonstrado no WHI, a TRH não deve ser prescrita para a única indicação de proteção cardiovascular²⁸.

5. CONCLUSÃO

O início da terapia hormonal da menopausa é uma opção segura para mulheres saudáveis e sintomáticas

que estão dentro de 10 anos da menopausa ou com menos de 60 anos e que não têm contra-indicações para a terapia. A terapia com estrogênio-progesterona deve ser usada para mulheres com útero e estrogênio sem oposição para aquelas pós-histerectomia e para mulheres com sintomas de atrofia vaginal apenas, é utilizado estrogênio vaginal. A THM é eficaz para o tratamento de ondas de calor da menopausa e atrofia vaginal causada por hipostrogenismo.

No ensaio de terapia hormonal combinada da Women's Health Initiative, os riscos incluíram eventos de DCC, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso e câncer de mama, enquanto os benefícios incluíram uma redução do risco de fratura e câncer colorretal. Em contraste, nenhum aumento no risco de DCC ou câncer de mama foi observado com o uso de estrogênio sem oposição; na verdade, foi observada uma possível redução no risco de câncer de mama. As discrepâncias no risco de DCC e câncer de mama entre o estudo WHI de estrogênio sem oposição e o estudo combinado de estrogênio-progesterona sugerem que a progesterona desempenhou um papel importante no aumento do risco de DCC e câncer de mama observado com a terapia combinada.

O uso crônico de anticoncepcionais orais aumenta ligeiramente a pressão arterial sistêmica na maioria das mulheres, mas raramente causa hipertensão, o efeito é variável entre os indivíduos, mas geralmente é bastante modesto. A terapia de reposição de estrogênio na pós-menopausa, TRE ou terapia de reposição hormonal [TRH] quando combinada com uma progestina, consiste em doses de estrogênio muito mais baixas do que os anticoncepcionais orais e parece ter um efeito neutro sobre a pressão arterial.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:3975.
- [2] Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation.* 2011; 123:1243.
- [3] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013; 310:1353.
- [4] Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017; 318:927.
- [5] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; 297:1465.
- [6] Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:s1.
- [7] MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric.* 2001; 4:58.
- [8] Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA.* 2002; 287:591.
- [9] Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med.* 2005; 118:1232.
- [10] Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med.* 2003; 348:1839.
- [11] Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1976.
- [12] Boldo A, White WB. Blood pressure effects of the oral contraceptive and postmenopausal hormone therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40:419.
- [13] Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension.* 1988; 11:III1.
- [14] Goldhaber SZ, Hennekens CH, Spark RF, et al. Plasma renin substrate, renin activity, and aldosterone levels in a sample of oral contraceptive users from a community survey. *Am Heart J.* 1984; 107:119.
- [15] Harvey RE, Hart EC, Charkoudian N, et al. Oral Contraceptive Use, Muscle Sympathetic Nerve Activity, and Systemic Hemodynamics in Young Women. *Hypertension.* 2015; 66:590.
- [16] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2015; 350:h2135.
- [17] Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1:CD004143.
- [18] Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017; 318:2234.
- [19] Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. *Obstet Gynecol.* 2012; 120:595.
- [20] Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health.* 2013; 103:1583.
- [21] Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003; 349:523.
- [22] Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006; 21:363.
- [23] Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014; 161:249.
- [24] Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with

- menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4567.
- [25] Lim KG, Isles CG, Hodsman GP, et al. Malignant hypertension in women of childbearing age and its relation to the contraceptive pill. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 294:1057.
- [26] Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ.* 1989; 298:165.
- [27] Scuteri A, Bos AJ, Brant LJ, et al. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 2001; 135:229.
- [28] Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ.* 2005; 330:342.