

Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal: uma Diretriz Baseada em Evidências

Prevention of Cardiovascular Diseases in Perimenopausal Women and the Influence of Hormone Replacement Therapy: an Evidence-Based Guideline

Otávio C. E. Gebara¹, Cesar Fernandes³, Marcelo C. Bertolami²

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia², São Paulo - SP; Faculdade de Medicina do ABC³, Santo André, SP - Brasil

Na condição de coordenadores/participantes da I Diretriz Brasileira para Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas publicada em *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*¹, lemos com certa perplexidade o ponto de vista exposto no artigo “Reposição Hormonal e Doença Cardiovascular: uma Diretriz Contrária à Evidência”, publicado na última edição dessa revista², e ficamos bastante confusos com as considerações feitas pelo autor para contraditar o trabalho feito pelo grupo multidisciplinar que elaborou a referida diretriz.

O estado de confusão começa com uma inverdade mencionada no artigo². O autor faz uma afirmação que não está contida nas conclusões da diretriz, qual seja, “a recomendação de usar terapia de reposição hormonal (TRH) para prevenir doença cardiovascular (DCV) em mulheres no climatério” (reprodução literal, grifo nosso). Em sua primeira conclusão, num conjunto de doze, no capítulo “Evidências sobre a influência da terapia hormonal nas doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas”, aqui reproduzida textualmente, a diretriz refere que “A TRH não está recomendada com a finalidade exclusiva de reduzir o risco de DCV em mulheres no período de transição menopáusicas ou de pós-menopausa (Classe III, Nível de Evidência A)”. Essa conclusão está locada como a primeira no conjunto das demais não por acaso e, como claramente se depreende, pela sua importância. Em outras palavras, para não deixar dúvidas sobre qualquer desatenção de leitura, a diretriz recomenda não usar a TRH para prevenir doença cardiovascular. Nesse aspecto, obteve-se consenso entre os participantes, cardiologistas ou não, que participaram da elaboração das conclusões da diretriz.

De outra parte, vamos à diretriz em si, à sua composição e às suas motivações.

Entendemos que o adequado cuidado da saúde

Palavras-chave

Doenças cardiovasculares/prevenção e controle, climatério, terapia de reposição hormonal, diretriz, medicina baseada em evidências.

Correspondência: Otávio Celso Eluf Gebara •

Rua Inocêncio Nogueira, 251/02 - Cidade Jardim - 05676030 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: gebara@cardiol.br

Artigo recebido 19/08/09; revisado recebido 19/08/09; aceito em 24/08/09.

da população de mulheres, no âmbito preventivo ou terapêutico, só pode ser atingido quando existe uma convergência de interesses entre os vários especialistas médicos que atuam sobre sua saúde. Quando foi idealizada, e realizada, a I Diretriz Brasileira para Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas, existiam dois objetivos principais: elaborar uma diretriz de prevenção de doenças cardiovasculares na população de mulheres e, nesse contexto, esclarecer o papel da terapêutica de reposição hormonal após a menopausa.

Esses objetivos só poderiam ser atingidos se houvesse a congregação de especialistas que cuidam da saúde integral da mulher (no Brasil, esse trabalho é feito predominantemente por ginecologistas), colocando-os lado a lado com cardiologistas e endocrinologistas. Dessa forma, a realização de uma diretriz em conjunto com outras sociedades, além da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), nos pareceu absolutamente apropriada.

Dessa forma, a Sociedade Brasileira do Climatério (Sobrac) reuniu profissionais que se responsabilizaram pela elaboração dessa diretriz. Segundo a Sobrac, existem pontos ainda não muito claros que envolvem as influências da TRH sobre o risco cardiovascular em mulheres nessa etapa da vida.

A Sobrac é uma sociedade temática, multiprofissional e multidisciplinar, voltada ao estudo do climatério feminino e masculino. Não é uma sociedade de especialidade médica. Congrega em seu quadro associativo médicos de diferentes especialidades, a exemplo de outras sociedades congêneres no mundo todo, como é o caso da *International Menopause Society* (IMS), da *North American Menopause Society*, da *European Menopause and Andropause Society* (EMAS), entre outras. Também essas sociedades internacionais são formadas por cardiologistas, ginecologistas, endocrinologistas, geriatras, reumatologistas, mastologistas, oncologistas etc. Alguns documentos sobre o mesmo tema que se alinham perfeitamente com as conclusões da nossa diretriz também foram produzidos por essas sociedades multidisciplinares^{3,4}. Em razão da importância desses documentos, recomendamos a leitura a todos os interessados pelo tema TRH e DCV.

Pelas razões expostas e pela natureza do tema a ser tratado – prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal –, a Sobrac, em parceria com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), elaborou essa diretriz. Para compor o quadro de especialistas

que nos parecia apropriado para tanto, convidamos também a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

O documento é dividido em duas partes principais: a primeira versa sobre medidas preventivas e estratificação de risco em mulheres, e a segunda parte apresenta esclarecimentos sobre diferentes tipos de hormônios e esquemas terapêuticos utilizados na TRH e seus possíveis efeitos sobre o risco cardiovascular.

O tema TRH após a menopausa não está encerrado, e a diretriz publicada também não encerrou as controvérsias que nele existem. Falta muito a ser esclarecido sobre esse assunto, como também reconhece o documento elaborado e subscrito por 36 sociedades científicas ou órgãos oficiais nos Estados Unidos, o qual, em 2007, apontou para a necessidade de mais estudos sobre os hormônios para compreender como eles efetivamente influenciam as DCV na mulher⁵. Queremos aproveitar a citação a essa publicação para referir que ela está em perfeito alinhamento com a primeira conclusão da nossa diretriz quando também refere que “a TRH e os moduladores seletivos de receptores de estrogênios (*selective estrogen-receptor modulators* – SERM) não devem ser usados para a prevenção primária ou secundária das DCV (classe III, nível A)”⁵.

Lembramos que alguns temas são discutidos com mais propriedade quando diferentes especialistas se reúnem, particularmente, quando existem conhecimentos que são fronteiriços e que se imbricam entre especialidades distintas. Nos dias atuais, com a avalanche de conhecimentos que são disponibilizados, não se pode prescindir desse enfoque multidisciplinar. A xenofobia e o sectarismo são repulsivos por si próprios e absolutamente inaceitáveis no âmbito da ciência.

Nesse sentido, não resta dúvida de que os cardiologistas são as autoridades maiores para opinar sobre doenças cardiovasculares. Existem, no entanto, conhecimentos de outras áreas que permeiam essa discussão como é o caso da diversidade de hormônios empregados em TRH, para os quais os endocrinologistas e ginecologistas podem trazer contribuições importantes, ainda que a diretriz tenha abordado apenas as doenças cardiovasculares. Esta observação também está consignada em nossa diretriz quando, de maneira cautelosa, lembra, em suas conclusões, que cada hormônio empregado em TRH tem efeito próprio e singular sobre os marcadores intermediários de risco das DCV. Quando se muda a sua dose ou quando esse hormônio é administrado em associação com outros hormônios em terapêutica hormonal combinada, o efeito anteriormente observado pode mudar. A diretriz também ressalta que não se pode falar de “efeito de classe” da TRH sobre o risco das DCV. É recomendável que se especifiquem o regime terapêutico, a dose e a via de administração empregada. Cabe lembrar, portanto, que não se pode, de forma precipitada, extrapolar a melhor das evidências obtidas acerca dos efeitos de uma determinada composição hormonal empregada em TRH sobre o risco de DCV em mulheres climatéricas para todos os demais regimes, doses e vias de administração de hormônios. Não se pode universalizar uma evidência que tenha caráter restrito.

Os cardiologistas que estiveram presentes na diretriz, a par

de suas respeitadas credibilidades, contribuíram sobremaneira para a condução dos trabalhos e interagiram com os demais participantes de forma respeitosa e harmoniosa. As conclusões da diretriz basearam-se sempre nas evidências que lá foram discutidas, lastreadas pela convicção dos presentes e desprovidas de qualquer interesse particular ou de passionalismos. Não se tratou de uma votação nominal em que a prevalência de um número maior ou menor de participantes de uma determinada sociedade pudesse influenciar no resultado final. Naturalmente e por óbvias razões, as opiniões dos cardiologistas tiveram um grande peso na construção da diretriz.

Quanto às demais considerações feitas pelo autor da contestação² à I Diretriz Brasileira para Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas¹ e para evitar repetições desnecessárias, recomendamos a leitura do texto da própria diretriz, em que estão consideradas de forma equilibrada todas as evidências disponíveis à época para a sua elaboração e que serviram de base para as suas conclusões.

Em tempo, os 574 artigos selecionados para a análise inicial resultaram de uma pesquisa bibliográfica dos trabalhos científicos publicados e indexados no Medline, no site PubMed (www.pubmed.com), no período entre 1º de janeiro de 1990 e 4 de julho de 2007 (a data da realização da pesquisa). As 114 publicações que foram avaliadas mais aprofundadamente para compor a base de conhecimentos vigente e os níveis de evidência disponíveis foram tabuladas e oferecidas previamente a todos os participantes da reunião. O fato de não citá-las todas, mas apenas algumas, como se cobra no artigo contestatório¹, está atrelado à estruturação empregada na elaboração final do documento, onde apenas aquelas com contribuição de maior relevância foram alinhavadas. Aliás, essa é uma prática bastante comum em documentos similares. Não foi diferente com o artigo mais valorizado pelo autor da contestação à diretriz da Sobrac e da SBC e usado como base de sua argumentação. Sem igualmente nominá-los integralmente em suas referências bibliográficas, os autores do mencionado artigo contam que foram identificados 154 resumos de artigos com o tópico TRH e SERM, dos quais apenas 24 foram incluídos para uma análise completa⁵. Convenhamos, no entanto, que essa ausência da listagem completa dos artigos em nada diminuiu a importância dessa publicação⁵. Ainda mais, a palavra hormônios é citada em apenas três momentos no corpo do artigo⁵, o que não o credencia como uma publicação que tenha explorado adequada e aprofundadamente o tema TRH e DCV, em que pese a sua apropriada recomendação sobre a questão, conforme já reconhecido anteriormente.

O ponto de discórdia mais evidente do Dr. Fuchs diz respeito à expressão “janela de oportunidade”. O período de tempo que compreende os primeiros anos de início da menopausa é o momento em que os ginecologistas indicam a TRH. Mesmo nessa fase a TRH não é indicada para prevenção cardiovascular. Os estudos clínicos citados pelo Dr. Fuchs, HERS e WHI, que demonstraram aumento de risco cardiovascular, iniciaram a TRH, em sua maioria, em pacientes muito além dessa idade. Nesse período, vários estudos, inclusive o WHI, não mostraram aumento de risco cardiovascular evidente. O risco de trombose venosa há

Ponto de Vista

muito tempo é conhecido e real, fazendo parte da bula de precauções dessas medicações. Porém, análises de subgrupos (que têm sua limitação metodológica) consistentemente têm demonstrado que, em mulheres mais jovens (menos de 10 anos após a menopausa), os riscos de infarto não são evidentes. Metanálises de estudos clínicos demonstraram que a TRH, nessa faixa de tempo, reduz a mortalidade.

Nessa linha de evidência, Lobo⁶ avaliou dois estudos clínicos randomizados que incluíram 4.065 mulheres saudáveis com idade média de 53,6 anos. A incidência de eventos cardiovasculares foi de 1,96 evento por 1.000 pacientes/ano no grupo TRH e 3,01 eventos por 1.000 pacientes/ano no grupo placebo. Esses resultados foram observados em um grupo de pacientes que é 1,5 vez maior do que o grupo de pacientes com idades entre 50 e 60 anos no estudo WHI. Esses dados reforçam a segurança da prescrição de TRH em mulheres mais jovens, e o autor conclui que, nessa faixa etária, não existe aumento de risco e talvez um possível benefício cardiovascular.

Rossouw cols.⁷ realizaram uma análise de subgrupo do WHI. Nas mulheres randomizadas para uso de TRH com idades entre 50 e 59 anos, houve tendência não significativa de redução de infarto do miocárdio e redução significativa da mortalidade (razão de risco de 0,7 e IC de 0,51 a 0,96). Não foi possível estratificar o grupo de mulheres com menos de 55 anos. Nas faixas etárias acima de 60 anos, houve aumento significativo de eventos cardiovasculares no grupo TRH em relação ao placebo.

Salpenter e cols.⁸ realizaram metanálise de 23 estudos clínicos randomizados (de 1966 a 2002, com duração de pelo menos 6 meses), incluindo 39.049 pacientes, e

mostraram que a TRH reduziu significativamente eventos (OR de 0,63 e IC de 0,48 a 0,96) em mulheres mais jovens (menos de 60 anos ou menopausa há menos de 10 anos), mas não reduziu eventos no grupo mais idoso. Os mesmos autores já haviam realizado outra metanálise (2004) que demonstrou redução de mortalidade em usuárias de TRH mais jovens⁹.

Quanto à escolha da revista para publicar essa diretriz, cremos que mais uma vez acertamos. Fazemos nossas as palavras do autor da contestação à diretriz. A revista *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* é “periódico líder brasileiro e de alta visibilidade”. Ademais, entre nós, não vemos que outra revista médica poderia ser mais apropriada para a publicação dessa diretriz. Após a publicação em *Arquivos*, a Sobrac também colocou o teor da diretriz em seu site (www.sobrac.org.br) e o disponibilizou a todos os seus associados, como claramente se pode comprovar.

Por tudo que aqui consideramos, temos a firme convicção de que a diretriz publicada¹ está em perfeita sintonia com as evidências disponíveis quando de sua elaboração e que ela oferece uma contribuição relevante em nosso meio a todos quantos se interessem por DCV em mulheres no período climatérico. Dessa forma, salvo melhor juízo, não conseguimos entender os porquês da contestação e o rótulo emprestado ao ponto de vista oferecido à diretriz² ao considerá-la contrária à evidência.

Embora a comunidade cardiológica deva manter a não indicação exclusivamente para prevenção cardiovascular, é importante salientar que a TRH deve ser indicada a mulheres que possam se beneficiar de seu uso, com baixo risco de eventos cardíacos (janela de oportunidade).

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Associação Brasileira do Climatério. I Diretriz brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH). *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91 (1 supl.1): 1-23.
2. Fuchs FD. Ponto de vista - reposição hormonal e doença cardiovascular: uma diretriz contrária à evidência. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (1): e11-e13.
3. Position Statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2008; 15 (4): 584-603.
4. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HPG, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2007; 10: 181-94.
5. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Expert Panel/Writing Group; American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women's Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women's Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007; 115: 1481-501.
6. Lobo R. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 482-4.
7. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnaba VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297: 1465-77.
8. Salpenter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med*. 2006; 21: 363-6.
9. Salpenter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med*. 2004; 19: 791-804.