



## Índice

Índice.....	2
Abstract.....	4
Keywords .....	4
Resumo .....	5
Palavras-Chave.....	5
Abreviaturas.....	6
Introdução .....	8
Materiais e Métodos.....	11
Discussão .....	12
1. O Início da Terapêutica Hormonal de Substituição. A Women’s Health Initiative .....	12
2. Eventos Cardiovasculares .....	16
a. Estudos e Subanálises da Women’s Health Initiative .....	16
b. Estudos de Prevenção Primária .....	19
c. Estudos de Prevenção Secundária .....	26
d. Outros estudos .....	29
e. Formulações de THS e Eventos Cardiovasculares.....	32
3. Fatores de Risco Cardiovascular.....	41
a. Tensão Arterial.....	41
b. Lípidos.....	44

c. Peso/IMC.....	47
d. Aterosclerose.....	47
4. Outros aspetos relevantes.....	51
a. O impacto da THS em outros órgãos e sistemas.....	51
b. Relação das recomendações clínicas atuais com a evidência .....	53
Conclusão.....	55
Agradecimentos .....	57
Referências.....	58

## **Abstract**

Menopause is a consequence of permanent ovarian failure, with symptoms occurring in most women. Considering women's current life span, it is expected that many women will live a few decades in postmenopause, thus making it essential to provide good quality of life in those years. Hormone replacement therapy is the most effective treatment for vasomotor menopausal symptoms that occur in an acute phase. Chronically, bone and cardiovascular complications occur; the role of hormone therapy regarding these complications has been somewhat controversial since the Women's Health Initiative trials publication. Indeed, hormone replacement therapy can affect virtually any organ or system, with potential adverse effects for its users. The cardiovascular system is considered, simultaneously, one of the main harmed systems by hormone therapy and one of the most likely to benefit from it. Cerebro-cardiovascular disease is the main cause of death in Portugal. This review focuses on recent data regarding the relationship between postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. Studies addressing vascular events, as well as known risk factors for cardiovascular disease are presented. There is an additional focus on the role of different hormone therapy formulations. The complexity and need for individualized treatment decisions in order to maximize benefit and reduce harm make the comprehension of this subject of crucial importance to the General Practitioner.

Keywords: Hormone Replacement Therapy, Estrogen Replacement Therapy, Menopause, Cardiovascular Diseases, General Practitioners, Review.

## **Resumo**

A menopausa ocorre como consequência da falência ovárica definitiva, provocando sintomas na maioria das mulheres. Tendo em conta a esperança de vida atual, muitas mulheres viverão algumas décadas após a menopausa, sendo da maior importância garantir qualidade de vida neste período. A terapêutica hormonal de substituição é a forma mais eficaz de combater os sintomas vasomotores da menopausa, que surgem numa fase aguda. Na fase crónica surgem complicações de natureza óssea e cardiovascular; o perfil risco-benefício da terapêutica hormonal de substituição em relação às consequências crónicas da menopausa tem sido alvo de controvérsia desde os estudos da Women's Health Initiative. A terapêutica hormonal de substituição pode ter impacto em virtualmente qualquer órgão e sistema, com potenciais efeitos adversos para as suas utilizadoras. O sistema cardiovascular é tido, simultaneamente, como um dos mais afetados e um dos mais passíveis de beneficiar de terapêutica hormonal de substituição. A principal causa de morte em Portugal é a doença cérebro-cardiovascular. Na presente revisão enumeram-se estudos recentes dedicados à relação entre a utilização de terapêutica hormonal de substituição e o impacto no sistema cardiovascular. Aborda-se o risco de desenvolver eventos vasculares, bem como o impacto sobre fatores de risco cardiovascular conhecidos, com um foco adicional sobre o papel de diferentes formulações terapêuticas. A complexidade dos efeitos potenciais da terapêutica hormonal de substituição e a necessidade de um tratamento individualizado, para maximizar benefícios e diminuir riscos, tornam a compreensão deste assunto por parte do especialista de Medicina Geral e Familiar crucial.

**Palavras-Chave:** Terapêutica Hormonal de Substituição, Terapêutica Estrogénica de Substituição, Menopausa, Doenças Cardiovasculares, Medicina Geral e Familiar, Revisão.

## **Abreviaturas**

- ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
- AVC: Acidente Vascular Cerebral
- CAC: Cálculo das Artérias Coronárias
- CIMT: Espessura da Íntima Média Carotídea
- DOPS: Estudo Dinamarquês de Prevenção da Osteoporose
- E3N: Étude Epidémiologique de l'Éducation Nationale
- EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio
- EEC: Estrogénios Equinos Conjugados
- ESTHER: Estrogen and Thromboembolism Risk Study
- EVTET: Estudo Estrogénios em Tromboembolismo
- FDA: Food and Drug Administration
- GPRD: General Practice Research Database
- GUSTO-III: Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries III
- HR: Hazard Ratio
- HTA: Hipertensão Arterial
- KEEPS: Kronos Early Estrogen Prevention Study
- MEGA: Multiple Environmental and Genetic Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis
- MPA: Acetato de Medroxiprogesterona
- MWS: Million Women Study
- NAMS: North American Menopause Society
- OR: Odds Ratio

- RCTs: Estudos Controlados e Randomizados
- TA: Tensão Arterial
- TC: Tomografia Computorizada
- THS: Terapêutica Hormonal de Substituição
- TVP: Trombose Venosa Profunda
- VTE: Tromboembolismo Venoso
- WHI: Women's Health Initiative
- WHI-OS: Estudo Observacional da Women's Health Initiative

## **Introdução**

O termo menopausa corresponde à última menstruação de uma mulher, confirmada após 12 meses sucessivos de amenorreia e correspondendo à cessação definitiva da atividade folicular ovárica. Para a maioria das mulheres dos países ocidentais a menopausa ocorre entre os 45 e os 55 anos de idade. A redução dos níveis de hormonas ováricas provoca o aparecimento de alterações físicas e psíquicas, conhecidas como síndrome de climatério. A falência ovárica divide-se, assim, em acontecimentos classificados em agudos, intermédios e crónicos (1). Numa fase aguda são comuns afrontamentos, suores noturnos, insónia, ansiedade/irritabilidade, alterações da memória e perturbações da concentração. Os sintomas vasomotores são o sintoma clássico associado à menopausa, afetando 70 a 80% das mulheres (1). Numa fase intermédia surgem alterações do trato urogenital e do tecido conjuntivo. As consequências crónicas são do foro cardiovascular e ósseo, nomeadamente com o aparecimento de osteoporose e de doença cardiovascular. A terapêutica hormonal de substituição (THS) surgiu na década de 70 do século XX com o objetivo de combater as consequências indesejáveis da falência ovárica definitiva. Este tipo de terapêutica é composto por estrogénios e/ou progestagénios. Os estrogénios têm como função suprimir os sintomas derivados da falência ovárica. Os progestagénios transformam o endométrio estimulado por estrogénios numa fase secretora, protegendo-o de alterações que poderiam culminar em carcinoma do endométrio. Os estrogénios podem ser naturais ou sintéticos e, dentro dos naturais, humanos, ésteres ou equinos conjugados. A maioria das formulações utilizadas em países europeus são humanos ou ésteres, enquanto que nos Estados Unidos há preferência pelos estrogénios equinos conjugados (EEC). A maioria dos progestagénios utilizados em THS são derivados da progesterona natural ou da testosterona. Consoante o tipo de progestagénio, há interações com vários tipos de recetores esteroides, o que implica ações e consequências diferentes para cada um.



A administração de THS pode ser feita por várias vias. A via oral é, ainda, a mais utilizada. No entanto, há um interesse crescente nas formulações transdérmicas, por evitarem o efeito de primeira passagem no fígado.

A THS é a forma mais eficaz de tratar com sucesso os sintomas vasomotores da menopausa. Adicionalmente, desde os primórdios da sua utilização que também se pretendeu avaliar o sucesso desta forma de terapêutica nas consequências mais tardias da menopausa. Os efeitos benéficos da THS sobre o desenvolvimento de osteoporose e fraturas osteoporóticas é relativamente consensual desde há vários anos; no entanto, a relação da THS com a doença cardiovascular tem sido alvo de muita controvérsia, mesmo entre os peritos. De facto, surgiu a ideia, aparentemente paradoxal, de que a THS agravaria, em vez de melhorar, a doença cardiovascular. O facto de as hormonas esteroides terem efeitos em quase todos os órgãos e sistemas, não se limitando ao trato urogenital, torna a questão dos efeitos adversos da THS um problema complexo e abrangente. Existe muita investigação clínica dedicada à relação de THS com doença e risco cardiovascular, cancro, osteoporose, alterações do sono, depressão e demência, entre outros. A abundância de literatura científica torna útil e necessária a revisão dos achados mais recentes relativos aos efeitos da THS sobre diferentes órgãos e sistemas. O Médico de Família surge, assim, como um dos especialistas mais aptos a lidar com a problemática da THS na pós-menopausa. Tal está justificado pela complexidade, abrangência e natureza multidisciplinar desta questão, as particularidades da relação médico-doente em Medicina Geral e Familiar (MGF), com a visão do indivíduo como um todo e um conhecimento mais aprofundado das morbilidades de cada doente. A atual esperança média de vida e ligeira preponderância do sexo feminino na população portuguesa implica um grande número de mulheres que, em teoria, pode viver cerca de 30 anos após a menopausa. A gestão adequada da saúde neste período da vida das mulheres, do ponto de vista da atenuação dos

efeitos da falência ovárica nas mulheres mais afetadas por sintomas, bem como a minimização do risco de outras patologias, tornam a menopausa e a THS um problema importante em saúde. As doenças do aparelho circulatório são responsáveis por 30.4% das mortes em Portugal, consistindo na primeira causa de morte no país; as doenças cerebrovasculares afetam principalmente as mulheres, com maior expressão nas idades avançadas (2). Pela incapacidade de abordar a relação da THS com todos os órgãos e sistemas que pode afetar com o grau de profundidade adequado a um artigo de revisão, escolheu-se focar o presente trabalho na relação de THS com doença cardiovascular. Sintetizam-se os principais achados de investigação clínica que relacionam THS com eventos cardiovasculares e alguns fatores de risco conhecidos para doença cardiovascular, com um foco adicional nas formulações utilizadas. Pretende-se, com esta revisão, facilitar a compreensão de um assunto complexo, muito explorado na literatura e em constante atualização, de forma a auxiliar o especialista de MGF a tomar decisões e educar as utentes em relação à THS.

## **Materiais e Métodos**

Foi utilizada a base de dados da PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) para a pesquisa de artigos relevantes. Foram privilegiados estudos mais recentes, especificamente dos últimos 10 anos, mas incluíram-se alguns mais antigos por uma questão de enquadramento histórico e/ou relevância. Pesquisaram-se artigos em língua inglesa e portuguesa, com estudos realizados em humanos. Utilizaram-se combinações dos seguintes termos: menopause, menopausal, postmenopause, postmenopausal, hormone therapy, estrogen therapy, hormone replacement, hormone replacement therapy. Foram eliminados estudos duplicados. A seleção de artigos foi feita, sequencialmente, com base no título, abstract e texto integral.

## Discussão

### 1. O Início da Terapêutica Hormonal de Substituição. A Women's Health Initiative

A grande popularidade da THS surgiu juntamente com as primeiras evidências dos seus efeitos benéficos; a aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) de THS para a prevenção de fraturas osteoporóticas e vários estudos demonstrando efeitos benéficos sobre doença coronária, doenças neurodegenerativas e mortalidade global, foram os principais impulsionadores desta popularidade. Por outro lado, a ausência de evidência ou resultados inconsistentes sobre eventuais efeitos nefastos da THS não ameaçaram o seu uso disseminado em mulheres pós-menopáusicas durante muitos anos. O desejo de aprovar esta terapêutica para a prevenção de doença coronária levou ao desenvolvimento de alguns estudos controlados e randomizados (RCTs), dos quais o produzido pela Women's Health Initiative (WHI) foi um dos primeiros e, provavelmente, o mais relevante na mudança radical de paradigma de prescrição e utilização de THS no mundo.

A WHI consistiu num estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplamente cego, de grandes dimensões, dividido em dois braços. O principal objetivo era avaliar *outcomes* a longo prazo: doença coronária (incluindo enfarte do miocárdio não fatal e morte por doença coronária), cancro da mama invasivo, acidente vascular cerebral (AVC), embolismo pulmonar, cancro colorretal, fratura da anca e morte por outras causas; a combinação destes *outcomes* foi sintetizada num “índice global de saúde” e utilizada em ambos os estudos. Os dois braços do estudo utilizaram THS diferente: EEC isolados no grupo de mulheres histerectomizadas (3) e associado a acetato de medroxiprogesterona (MPA) nas mulheres com útero (4), de forma a evitar a proliferação de células endometriais causadas pelo estrogénio isolado; cada um destes grupos foi emparelhado com outro de placebo.

Os resultados do grupo de tratamento combinado vs placebo demonstraram um aumento do risco absoluto de tromboembolismo venoso (VTE), eventos coronários, AVC e cancro da mama, levando à terminação antecipada do estudo após menos de 6 anos do seu início (3). No grupo de tratamento com estrogénios isolados não foram evidenciados efeitos cardioprotetores em termos de enfarte agudo do miocárdio, doença coronária ou mortalidade global; demonstrou-se, ainda, um risco aumentado de AVC e VTE e um risco diminuído de fratura da cabeça do fémur e de diagnóstico de cancro da mama (4). À semelhança do grupo de THS combinada, também neste grupo se terminou antecipadamente a intervenção.

A terminação antecipada de ambos os braços de estudo da WHI e a publicação dos seus resultados tiveram um grande impacto na popularidade da THS. A ideia de que esta terapêutica não só não conferia a proteção inicialmente esperada e de que, adicionalmente, podia ser perigosa, foi amplamente divulgada pela própria WHI, por instituições estadunidenses dedicadas à investigação em saúde e pelos media (5). Os achados do estudo não foram amplamente explicados ao público, nem as suas limitações evidenciadas, levando à cessação abrupta do tratamento por parte de muitas mulheres e a uma diminuição notável da prescrição de THS. As figuras 1 e 2 mostram os resultados publicados pela WHI de risco absoluto nos braços de THS combinada e estrogénios isolados, respetivamente (6).

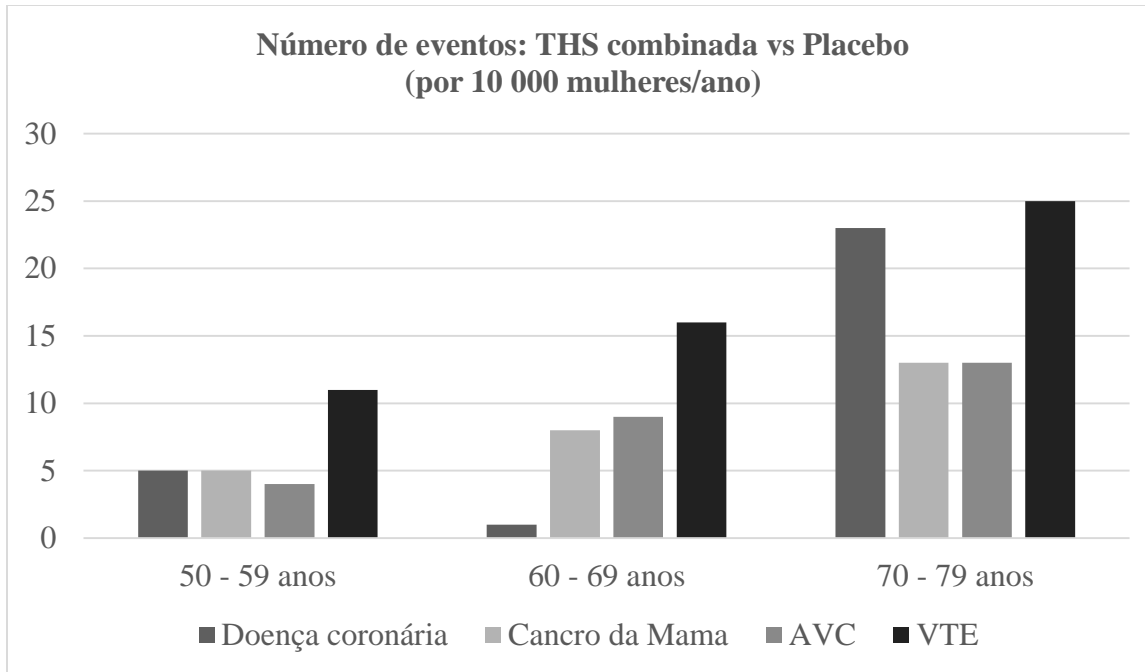


Figura 1: Risco Absoluto por Idade, WHI com THS combinada. Adaptado de (6)

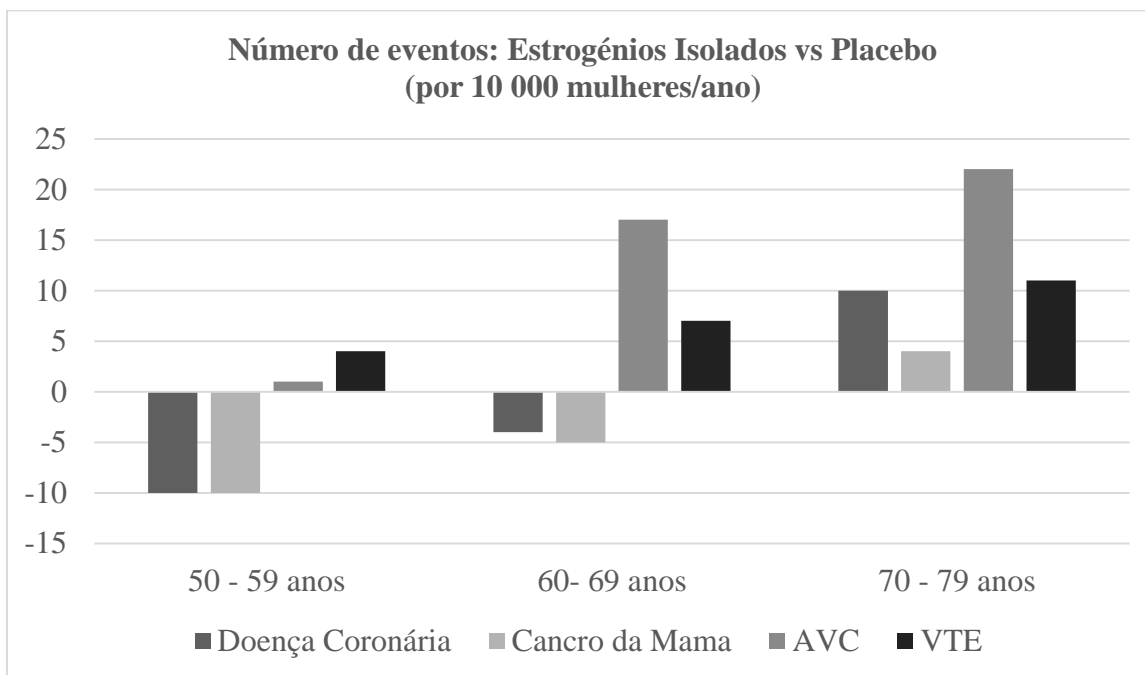


Figura 2: Risco Absoluto por Idade, WHI com Estrogénios Isolados. Adaptado de (6)

Desde a publicação dos resultados iniciais da WHI, várias reinterpretações e críticas foram feitas aos estudos. A existência de sintomas vasomotores significativos constituiu um critério de exclusão de grande parte das potenciais participantes em ambos os braços do estudo; foi administrada THS às mulheres nos grupos de tratamento independentemente da presença de sintomas relacionados com deficiência hormonal. A idade também foi um elemento criticado: foram estudadas e tratadas mulheres com uma média de 63.3 anos, distribuídas entre os 50 e os 79 anos de idade, e em média cerca de 12 anos após a menopausa (6). Análises subsequentes da WHI evidenciaram que alguns dos efeitos nefastos publicados podiam estar relacionados com o grande número de participantes cuja menopausa não era recente e com idade mais avançada. Estudos posteriores focaram-se nos efeitos em mulheres com menopausa mais recente e mais jovens, tendo chegado a conclusões, em relação a muitos aspetos, distintas das publicadas inicialmente pela WHI e consideravelmente menos preocupantes. A figura 3 mostra o risco de eventos avaliados pela WHI após descontinuação de THS (6). Ainda assim os estudos da WHI, após mais de 10 anos da sua publicação, ainda parecem exercer alguma influência sobre os estudos dedicados à THS.

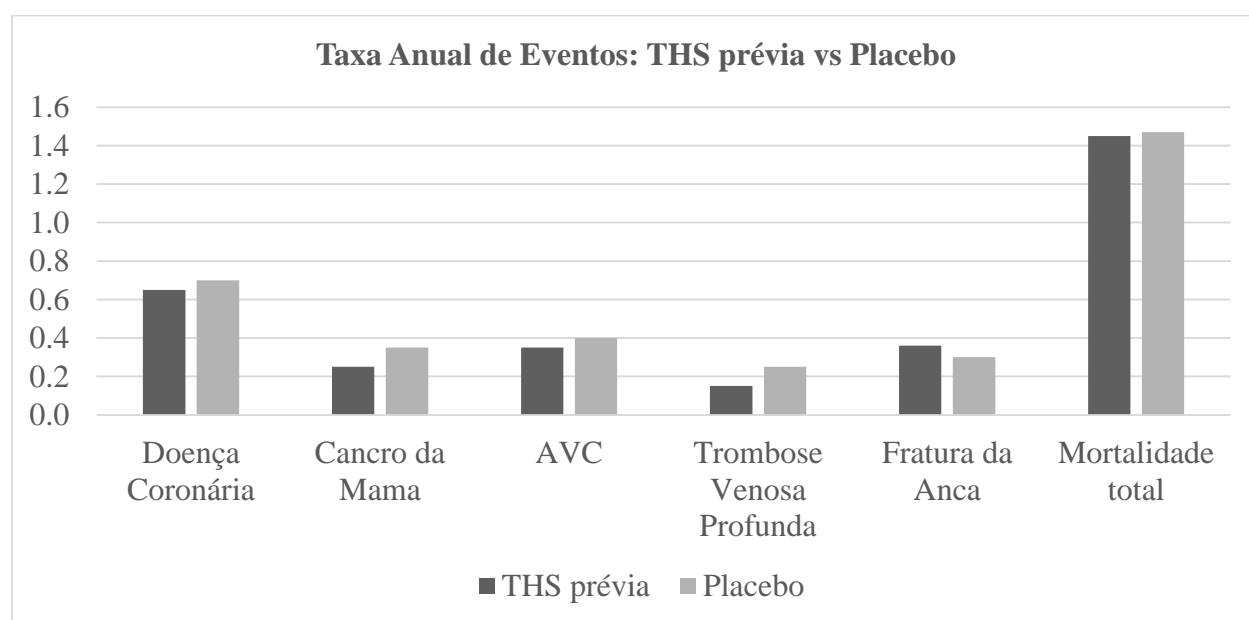


Figura 3: Risco de Eventos Após Descontinuação de THS. Adaptado de (6)

## 2. Eventos Cardiovasculares

### a. **Estudos e Subanálises da Women's Health Initiative**

Dados de *follow-up* da própria WHI ou de outros autores em relação à mesma população evidenciaram diferenças de resposta à THS em mulheres de grupos etários distintos e com mais ou menos tempo passado desde a menopausa.

Os resultados iniciais da WHI e algumas análises posteriores da mesma população demonstraram, em relação a eventos cardiovasculares no grupo de THS combinada, um aumento do risco absoluto por idade de VTE, AVC e eventos coronários; no grupo de THS com estrogénios isolados não se demonstrou qualquer efeito protetor contra enfarte agudo do miocárdio, doença coronária ou mortalidade global, e demonstrou-se um risco aumentado de AVC isquémico em todos os grupos etários e de VTE. O risco de VTE parecia ser mais elevado nos 2 primeiros anos de utilização de THS, à semelhança do demonstrado no Nurses' Health Study (aumento de risco cardiovascular no primeiro ano de THS (7)), mas com um risco global menor do que no grupo de THS combinada. Esboçou-se um risco diminuído de doença coronária nas mulheres dos 50 - 59 anos deste segundo grupo que, no entanto, não atingiu significado estatístico (6). Assim, concluiu-se que poderia haver um benefício em termos de risco cardiovascular, mas que o risco de tromboembolismo e AVC aumentaria com a idade (8). Um estudo subsequente feito pela própria WHI, o estudo observacional da WHI (WHI-OS) mostrou que o risco de eventos vasculares é baixo quando se inicia THS nos primeiros 5 anos após a menopausa, mas que aumenta com o tempo, até 10 vezes, quando esta é começada 20 anos depois (9); uma meta-análise de 39 estudos em mais de 39 000 mulheres extraiu conclusões semelhantes (10). A combinação dos dados da fase de intervenção e de *follow-up* da população da WHI ao fim de 10 e 13 anos mostrou, no grupo de THS com estrogénio, *hazard ratios* diminuídos para doença coronária e enfarte do miocárdio



no grupo de 50-59 anos (11), e no grupo de THS combinada uma ausência de aumento de doença coronária global em todos os grupos etários, ao contrário do inicialmente publicado; aliás, no grupo de mulheres mais jovens (50-59 anos) este efeito verificou-se também para o risco de AVC, que também se demonstrou não estar aumentado (12). As tabelas 3 e 4 mostram o risco de mortalidade e eventos medidos pela WHI com os dados cumulativos de 13 anos de observação e a consistência de decréscimo de mortalidade associada a THS em vários estudos envolvendo mulheres pós-menopáusicas jovens.

	<b>Hazard Ratio</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
<b>Doença Coronária</b>	0.65	0.44 – 0.96
<b>EAM</b>	0.60	0.39 – 0.91
<b>Cancro da Mama</b>	0.76	0.52 – 1.11
<b>Todos os Cancros</b>	0.80	0.64 – 0.99
<b>Índice Global</b>	0.82	0.82 – 0.98
<b>Mortalidade Total</b>	0.78	0.59 – 1.03

Figura 4: Dados cumulativos de 13 anos da WHI no estrato etário 50-59 anos, estrogénios equinos conjugados. Adaptado de (5)

	<b>Hazard Ratio</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
<b>Meta-análise de Estudos Observacionais</b>	0.78	0.69 – 0.90
<b>Meta-análise de RCTs</b>	0.73	0.52 – 0.96
<b>Meta-análise Bayesiana</b>	0.72	0.62 – 0.82
<b>WHI 50 – 59 Anos</b>	0.70	0.51 – 0.96
<b>WHI 10 anos com EEC, 50 – 59 anos</b>	0.73	0.53 – 1.0
<b>WHI 13 anos com EEC, 50 – 59 anos</b>	0.78	0.59 – 1.03
<b>WHI 13 anos combinada, 50 – 59 anos</b>	0.88	0.70 – 1.1

Figura 5: Diminuição da mortalidade em mulheres jovens sob THS em vários estudos. Adaptado de (5)

As análises subsequentes estratificadas por idades não só puseram em evidência limitações do desenho da WHI (já abordados na secção anterior) como fizeram retomar algum do entusiasmo em relação à THS nas mulheres mais jovens, já que esta não seria tão perigosa como demonstrado inicialmente. Uma das explicações apresentadas para um risco maior de eventos vasculares nas mulheres mais velhas é a de que terão aterosclerose mais significativa que as mais jovens e que a toma oral de estrogénios possa induzir instabilidade da placa aterosclerótica (5). Esta teoria de que pode existir uma janela ideal de intervenção de acordo com a idade/tempo passado desde a menopausa foi denominada de hipótese de *timing* (13).

Nas secções seguintes abordam-se os principais achados de estudos recentes que relacionam a utilização de THS com eventos vasculares e variáveis relacionadas com risco cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas. São referidos estudos em mulheres saudáveis e com co-morbilidades, e analisam-se estudos em que foram usadas diferentes formulações de THS.

## **b. Estudos de Prevenção Primária**

Os estudos elaborados em populações de mulheres saudáveis têm um foco muito significativo na procura algo extrema de efeitos francamente benéficos ou nefastos. De facto, alguns estudos ainda parecem espelhar um pouco os primeiros estudos da WHI, que surgiram no contexto de popularização da THS como tendo efeitos benéficos, talvez, até, irrealistas, sobre patologias tão distintas como cancro, doença cardiovascular e osteoporose, e terminaram no extremo oposto de aparente malefício que afetou muito significativamente o uso de THS.

### AVC

O estudo de THS combinada da WHI demonstrou-se um risco aumentado de AVC. Mesmo após a aceitação da hipótese de *timing* em relação a alguns aspetos relacionados com THS, a maioria dos estudos demonstrou um aumento do risco de AVC com THS, ou um efeito neutro sobre este risco. No entanto, como vários destes estudos utilizaram uma mistura de mulheres saudáveis e com co-morbilidade, surgiu a necessidade de avaliar o risco de AVC em mulheres saudáveis sob THS. Eliminar a potencial influência de diferentes estados de saúde basal das participantes poderia trazer informação mais precisa sobre os efeitos da THS sobre o risco de AVC.

Estudo	THS	Fase de Intervenção	Duração Total
		(Anos)	(Anos)
<b>PEPI (1995)</b>	EEC/Combinada	3.0	3.0
<b>EPTH (2006)</b>	EEC/Combinada	3.4	3.43
<b>DOPS (2012)</b>	Estradiol/Combinada	10.1	15.8
<b>WHI (2013)</b>	EEC/Combinada	7.2/5.6	13.0/13.2

Figura 6: Características dos estudos. Adaptado de (14)

Para avaliar o risco de AVC em mulheres saudáveis durante e após THS, Gu et al conduziram uma meta análise de 4 RCTs, com um total de 15 423 participantes (14). A meta-análise demonstrou um aumento do risco durante a fase de intervenção (administração de THS) e total (intervenção e *follow-up*) para as mulheres sob THS; não se registou um aumento do risco na fase de *follow up*. Apesar de se ter verificado um aumento do risco, o risco de AVC em mulheres durante e após THS, por si só, não foi considerado muito elevado pelos autores. A figura 6 resume as características dos estudos utilizados na meta-análise, particularmente em relação aos regimes de THS. Na população desta meta análise verificaram-se diferenças entre estudos: as idades das participantes e o momento de início de THS não eram uniformes; em 3 dos estudos utilizou-se placebo e no restante não se aplicou qualquer intervenção no grupo sem THS; todos os estudos foram realizados com terapêutica oral, mas foram utilizados estrogénios tanto equinos como estradiol, e utilizou-se THS com estrogénios isolados e THS combinada; as participantes dos 4 estudos tinham taxas de histerectomia diferentes, o que, conseqüentemente, implica taxas diferentes de mulheres tratadas com progestagénios; a duração do *follow-up* não foi a mesma em todos os estudos. Uma limitação importante do estudo é que os seus resultados foram largamente

influenciados pela população de estudo da WHI, já que este foi um dos RCTs utilizado, contendo um maior número de participantes do que os restantes 3 estudos combinados. A análise dos 4 estudos combinados culminou num *hazard ratio* (HR) de 1.32 (P = 0.001) para a fase de intervenção, 1.00 (P = 0.958) na fase de *follow-up* e 1.15 global (período de intervenção + *follow-up*, P = 0.017, figura 7). Estes dados sugerem um aumento do risco, particularmente durante a utilização de THS, e um aumento muito modesto quando se considera o risco global. A ideia de que o risco de AVC aumenta com o uso de THS é consistente com outros estudos recentes (15,16). Se se tiver em conta a predominância de dados da WHI, contendo mulheres mais velhas e com mais tempo decorrido desde a menopausa, e conseqüentemente com mais co-morbilidades e risco cardiovascular mais elevado em média, e considerando a validade da hipótese de *timing*, esta meta-análise parece ser bastante tranquilizadora em relação ao risco de AVC em mulheres saudáveis sob THS.

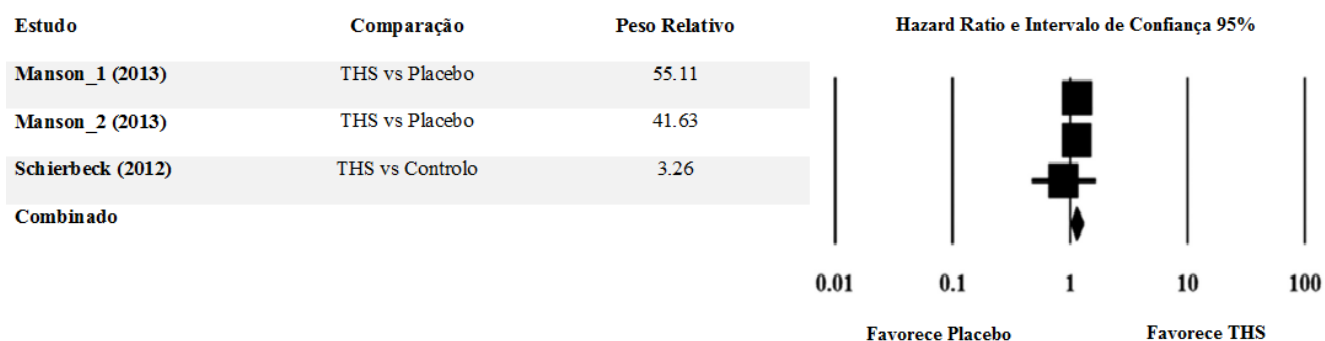


Figura 7: Risco Global de AVC. Adaptado de (12).

### Eventos Coronários e Mortalidade de Causa Cardiovascular

A estratificação posterior dos resultados da WHI por idades sugeriram um benefício em termos de eventos cardíacos e de mortalidade cardiovascular em mulheres mais jovens. Assim, os estudos mais recentes dedicados à relação entre eventos coronários, doença cardíaca e mortalidade cardiovascular continuam a focar-se nos efeitos distintos em grupos etários diferentes.

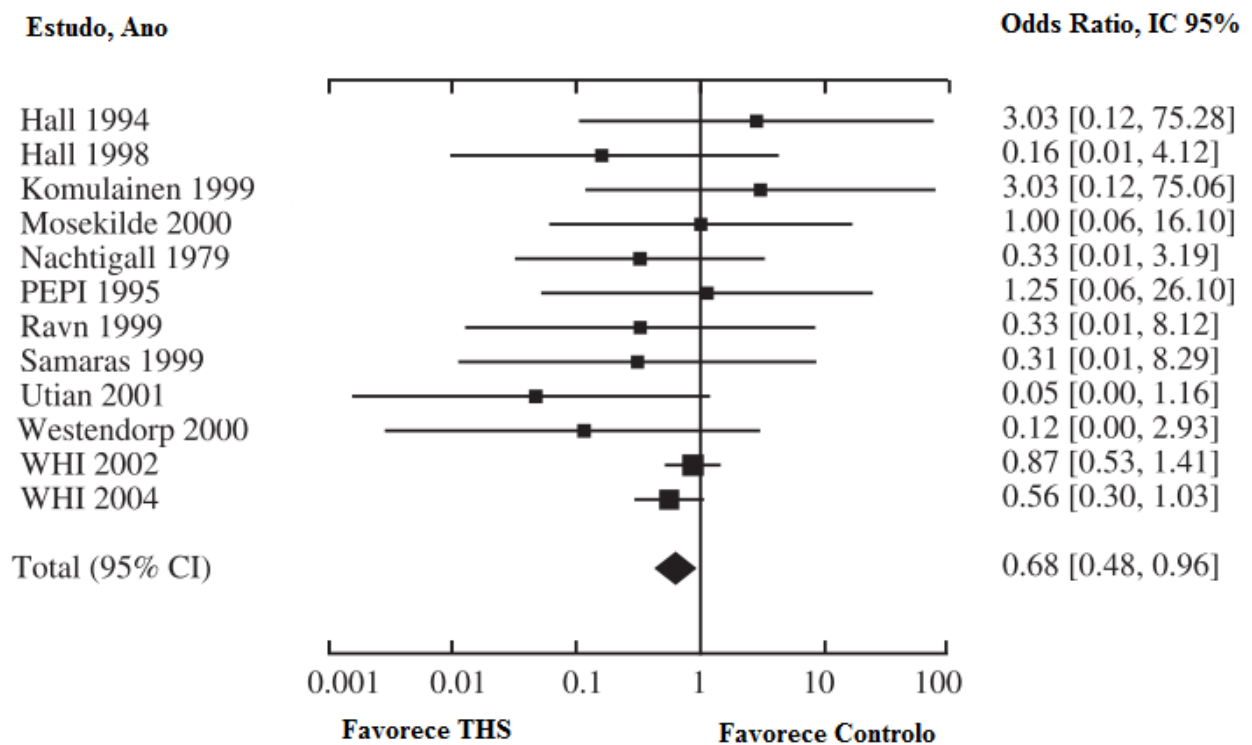


Figura 8: ORs para eventos coronários relacionados com THS, mulheres mais jovens. Adaptado de (10)

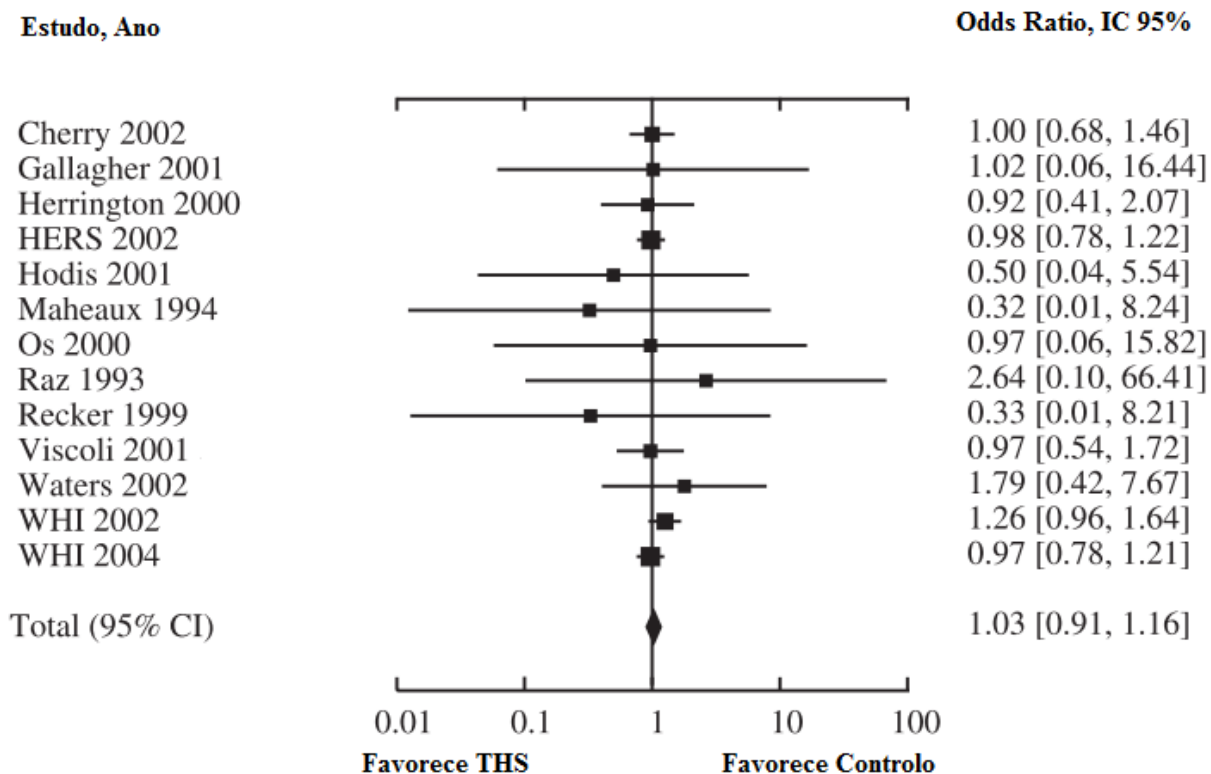


Figura 9: ORs para eventos coronários relacionados com THS, mulheres mais velhas. Adaptado de (10)

Uma meta-análise de RCTs procurou avaliar mortalidade por eventos causados por doença cardíaca coronária em mulheres saudáveis (10). Analisaram-se 23 RCTs, com um total de 39 049 participantes, considerando separadamente mulheres com mais ou menos de 10 anos após a menopausa ou, alternativamente, com mais ou menos de 60 anos; os eventos considerados foram enfarte agudo do miocárdio (EAM) e morte de presumível causa cardíaca. Os resultados demonstraram, em todas as mulheres, uma ausência de impacto positivo ou negativo em termos de eventos; no grupo de mulheres com menopausa mais recente/mais novas demonstrou-se uma redução do risco de 32% (OR 0.68, Intervalo de Confiança 0.48 - 0.96, figura 8) em relação às não tratadas com THS e de 34% (OR 0.66, CI 0.46 - 0.95) em relação às mulheres mais afastadas da menopausa/mais velhas. No grupo de mulheres mais velhas registou-se um aumento de eventos no primeiro ano no grupo tratado com THS (OR 1.47, CI 1.12 - 1.92], figura 9), que diminuiu após 2

anos (OR 0.79, CI 0.67 - 0.93). À semelhança da meta-análise referente ao risco de AVC, uma das principais limitações demonstrou ser a variabilidade entre estudos considerados em termos de tipo de THS usada (estrogénios isolados ou THS combinada, dose, via de administração). Os benefícios em termos de mortalidade também foram evidenciados numa análise Bayesiana de mortalidade em RCTs e estudos de coorte (17). Este estudo selecionou RCTs com pelo menos 6 meses de duração e 1 morte identificada, aos quais adicionou informação de 8 estudos prospetivos sobre o risco relativo de mortalidade associada a THS. Demonstrou-se uma redução de mortalidade global (RR de 0.73, CI 0.52-0.96), e RR 0.72 (CI 0.62-0.82) após se considerarem os dados dos estudos observacionais. Assim, registou-se uma diminuição da mortalidade em mulheres pós-menopáusicas jovens submetidas a THS num conjunto de 27 estudos com mais de 200 000 participantes no total.

O Estudo Dinamarquês de Prevenção de Osteoporose (DOPS) analisou cerca de 1000 mulheres pós-menopáusicas para avaliar a relação entre EAM, insuficiência cardíaca (IC) e mortalidade e o uso de THS (estrogénios isolados ou THS combinada) num período de intervenção de 10 anos e de 16 anos de seguimento em mulheres com menopausa recente (18). Demonstrou-se uma redução global dos eventos definidos que se continuou a observar no período de acompanhamento. Não se registou um aumento do risco de cancro, trombose venosa profunda (TVP) ou AVC.

Assim, as evidências atuais parecem apontar para um benefício sobre mortalidade cardiovascular e global e uma diminuição de eventos coronários e doença cardíaca em mulheres jovens e saudáveis tratadas que utilizam THS. Estes achados estão de acordo com a hipótese de *timing*.



Tendo em conta os estudos apresentados e levados a cabo em populações de mulheres saudáveis, parece verificar-se que a THS está ligada a um ligeiro aumento do risco de AVC mesmo em mulheres com menopausa mais recente ou mais jovens, mas que eventos coronários, doença cardíaca, mortalidade atribuída a causas cardíacas e mortalidade global estão diminuídos. Estes resultados parecem sugestivos, em relação a eventos cardiovasculares, de benefício da THS em mulheres jovens e saudáveis. Na secção seguinte abordam-se estudos com populações de mulheres com co-morbilidades.

### c. Estudos de Prevenção Secundária

No que toca aos estudos feitos em mulheres com patologia, há dois pontos de vista relevantes em termos de interpretação de resultados: primeiro, tem interesse verificar se a utilização de THS antes e aquando de um evento vascular estão associados a maior ou menor gravidade, ou a um curso clínico mais ou menos favorável, ou seja, se a THS tem um impacto positivo ou negativo nestes eventos; em segundo lugar, e tão ou mais importante do que classificar a THS em termos de efeitos nefastos ou protetores, é a ideia de efeito neutro em mulheres doentes. De facto, pode considerar-se um pouco rebuscada a ideia de melhorar patologia do foro cardiovascular com THS; por outro lado, a ideia de que o tratamento adequado de sintomas da menopausa em mulheres com patologia pode ser executado em mulheres com patologia de base é, talvez, a questão essencial. Apesar de, na generalidade, as mulheres que mais beneficiam com THS, de acordo com a hipótese de *timing*, serem aquelas em que o risco cardiovascular e de eventos vasculares é menor, existe um número substancial de mulheres em que esta questão é relevante: mulheres com menopausa recente, e portanto, com maior probabilidade de sintomas, podem ter um risco cardiovascular elevado ou já ter sofrido eventos cardiovasculares, e, inversamente, mulheres mais velhas e, portanto, com uma maior probabilidade de já ter sofrido ou de vir a sofrer um evento vascular podem, ainda, ter sintomas vasomotores. Assim, é importante averiguar se, mesmo na ausência de resultados muito positivos ou negativos em relação ao uso de THS em mulheres doentes, o efeito sobre eventos vasculares é neutro, o que pode significar que é seguro mesmo numa população considerada não ideal.

Os estudos que abordam unicamente mulheres com patologia não abundam na literatura recente. De facto, o evento vascular mais explorado é o EAM que se aborda de seguida.

## Enfarte Agudo do Miocárdio

Os estudos apresentados referem tanto utilização continuada de THS antes, durante e após EAM como o início de utilização de THS durante ou pouco após o episódio. Assim, explora-se o impacto do uso corrente de THS como influenciadora do curso clínico de EAM como de THS como modificadora de determinados aspetos relacionados com este evento.

Variável	Estimativa (desvio-padrão)	p
<b>Idade</b>	0.08 (0.007)	<0.0001
<b>Peso</b>	-0.01 (0.005)	0.010
<b>Classe de Killip</b>	0.58 (0.09)	<0.0001
<b>Localização EAM</b>	0.78 (0.12)	<0.0001
<b>História de DM</b>	0.62 (0.13)	<0.0001
<b>História de hipercolesterolemia</b>	-0.44 (0.13)	0.0006
<b>TA sistólica</b>	-0.01 (0.002)	<0.0001
<b>Frequência Cardíaca</b>	0.01 (0.002)	0.0001
<b>THS prévia</b>	-0.9 (0.25)	0.7

Figura 10: GUSTO-III, preditores de mortalidade a 30 dias. Adaptado de (19)

Executou-se uma sub-análise da população feminina pós-menopáusia (3 791 indivíduos) do “Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries III” (GUSTO-III) em relação à mortalidade após 30 dias em doentes internados por EAM (19). O uso de THS não se mostrou um preditor significativo de mortalidade; não se verificaram diferenças de mortalidade a 30 dias nem de AVC pós-enfarte nas mulheres sob THS (figura 19). Tendo em conta que este estudo multinacional não foi desenhado com o objetivo inicial de avaliar o impacto da THS na

mortalidade pós-enfarte, verificou-se variabilidade no tipo de THS utilizada. Este estudo prova que apesar de o uso de THS não melhorar a mortalidade pós-enfarte, não tem efeitos adversos após este tipo de evento vascular, aparentando ser seguro. Esta ausência de malefício está de acordo com um estudo mais antigo onde se demonstrou uma diminuição da mortalidade após enfarte em utilizadoras de THS em todos os estratos etários (20). Estes estudos estão, em conjunto, de acordo com a ideia já exprimida por alguns autores de que o uso de THS pode ser seguro mesmo após um evento vascular (8,21) apesar de não existir, de momento, evidência de que seja útil como forma de prevenção secundária.

#### **d. Outros estudos**

Alguns estudos, nomeadamente meta-análises ou revisões sistemáticas, procuraram englobar estudos com mulheres doentes e saudáveis, considerando-as em conjunto ou confrontando os resultados nas populações separadas das mesmas variáveis.

A mais recente atualização de uma grande revisão sistemática em termos de eventos cardiovasculares e THS englobou estudos de prevenção primária e secundária, num total de 19 RCTs com mais de 40 000 mulheres (22). Os *outcomes* utilizados foram mortalidade global, morte de causa cardiovascular, EAM não fatal, angina e revascularização. Foram analisados 9 estudos de prevenção primária usando THS vs placebo, com um total de cerca de 35 000 participantes. O resultado da revisão sistemática em termos de prevenção primária não mostrou efeito da THS na mortalidade global nem em qualquer um dos *outcomes* cardiovasculares. Notou-se um aumento do risco de AVC (RR: 1.32, CI 1.12 - 1.56;), VTE (RR: 1.92, CI 1.24 - 2.99) e TEP (RR: 1.89, CI 1.17 - 3.04). A avaliação de estudos de prevenção secundária incluiu os restantes 10 estudos, com um total de 5766 participantes. Não se verificou um efeito benéfico ou nefasto sobre qualquer *outcome* exceto VTE (RR: 2.02, CI 1.13 - 3.62). A avaliação conjunta dos 19 estudos, incluindo prevenção primária e secundária, não revelou impacto da THS sobre mortalidade global ou de causa cardiovascular, EAM, angina ou procedimentos de revascularização. É de referir que entre os estudos avaliados se encontrava o grande grupo de intervenções da WHI, com as suas limitações, nomeadamente a idade das participantes; de facto, a idade média das participantes nesta revisão sistemática foi de 64 anos, com 14 dos 19 estudos apresentando uma idade média das participantes acima dos 60 anos, o que está necessariamente associado a mais co-morbilidade, risco cardiovascular e eventos cardiovasculares. De forma a poder fazer alguma interpretação da hipótese de *timing*, os autores executaram uma análise de acordo com o tempo decorrido desde a

menopausa/idade de início da THS, apesar de a avaliação de certos *outcomes* separadamente ter sido limitada pelo desenho de alguns dos estudos, nomeadamente os da WHI. Observou-se um efeito benéfico nas mulheres mais jovens em termos de mortalidade e doença cardiovascular, um efeito neutro no risco de AVC e um risco aumentado de tromboembolismo (RR: 1.74, CI 1.11 - 2.73). Estes achados estão, no geral, de acordo com os restantes estudos mencionados e constituem um reforço importante à hipótese de *timing*.

O VTE é um dos eventos vasculares mais frequentemente associados à THS. De facto, mesmo considerando a hipótese de *timing*, nalguns estudos já referidos o risco de VTE mantém-se elevado em mulheres com menopausa mais recente/mais novas. Num artigo de revisão dedicado ao VTE (23) sintetizaram-se RCTs com um número significativo de VTEs observados na população em estudo; de facto, uma das limitações dos estudos com o objetivo de avaliar o impacto de THS sobre eventos vasculares é a necessidade de grandes populações, de forma a conseguir-se obter um número mínimo de eventos e garantir significado e poder estatístico. Dos RCTs com mais de 5 VTEs ocorridos, demonstrou-se em todos um risco aumentado de VTE numa população mista de mulheres previamente saudáveis ou com patologia (por exemplo, VTE prévio). O aumento de risco variou, nos 5 estudos referidos, entre RR= 1.33 (WHI com estrogénios isolados, mulheres classificadas como previamente saudáveis, figura 11) e RR=7.80 (Estrogen in Venous Thromboembolism Trial – EVTET, mulheres com VTE prévio). A grande variabilidade de risco obtido, para além de se poder justificar à luz de um estado de saúde basal diferente entre indivíduos, também se pode associar a diferentes tipos de estrogénios usados (equinos conjugados ou estradiol), THS de estrogénios isolados ou combinada, THS combinada com progestagénios diferentes, duração diferente de *follow-up* e tempo decorrido desde a menopausa/idade das participantes. Numa meta-análise e revisão sistemática de estudos observacionais e RCTs de

prevenção primária e secundária (mulheres saudáveis e doentes) (24) demonstrou-se um aumento do risco de VTE de 2-3 vezes em utilizadoras de estrogénios por via oral; este risco seria maior no primeiro ano de tratamento e também em mulheres com risco aumentado de VTE; o risco de VTE em antigas utilizadoras seria semelhante ao de utilizadoras antigas. Os resultados algo desapontadores da THS em relação ao risco de VTE levaram ao interesse em estudar o tipo de THS usada (estrogénios isolados ou combinada), dose de estrogénios, combinação com progestagénio, tipo de progestagénio e via de administração e a relação com VTE; estes aspetos serão abordados na secção seguinte.

Estudo	Estado de Saúde de Base	Idade Média (intervalo)	Número de Participantes	Follow-up (anos)	Eventos THS/Placebo	Tipo de THS	RR (IC 95%)
HERS	Doença cardíaca prévia	67 (44-79)	2 763	4.1	34/12	Combinada	2.89 (1.50-5.58)
EVTET	VTE prévio	56 (42-69)	140	1.3	8/1	Combinada	7.80 (0.99-60.5)
WHI Combinada	População geral Com útero	63 (50-79)	16 608	5.2	151/67	Combinada	2.06 (1.57-2.70)
WHI EEC	População geral Sem útero	64 (50-79)	10 739	7	77/54	EEC	1.33 (0.99-1.79)
WISDOM	População geral	63 (50-69)	5 692	1	22/3	Combinada	7.36 (2.20-24.60)

Figura 11: Relação entre THS e VTE. Adaptado de (23)

## e. Formulações de THS e Eventos Cardiovasculares

### *Dose*

Alguns estudos procuraram avaliar o impacto da utilização de doses baixas de THS sobre eventos vasculares. Num estudo caso-controlo *nested* comparando doses baixas e *standard* de THS oral e transdérmica (25) concluiu-se que doses baixas de THS transdérmica não se associaram a um aumento do risco de AVC vs não utilizadoras, enquanto que doses altas, mesmo administradas por via transdérmica, se associaram a um aumento do risco; tanto doses baixas como *standard* de THS por via oral se associaram a um aumento semelhante de risco. No estudo observacional da WHI (figura 12), considerações sobre tipos de THS e eventos vasculares publicadas recentemente mostraram uma taxa mais baixa de doença coronária, doença cardiovascular e mortalidade de causa vascular não estatisticamente significativas com doses baixas de THS oral, e nenhuma diferença em relação a doses orais *standard* em relação a AVC e mortalidade global (9). Os autores do estudo reconheceram a necessidade de estudos semelhantes adicionais, e eventualmente com maior poder estatístico, para confirmação dos achados referidos. De facto, até à data, não foi conduzido qualquer RCT de grande escala com o objetivo de comparar diferentes formulações de THS. Em relação ao impacto de diferentes doses de THS e o risco de VTE, num estudo de base populacional (26) observou-se um aumento do risco de VTE com doses mais elevadas de THS oral, desde um aumento de risco de 19% para doses baixas de estrogénios a 84% para doses elevadas; não se registaram diferenças entre doses mais baixas ou altas de THS por via transdérmica. Numa meta-análise (27) concluiu-se, da mesma forma, que o risco de VTE aumenta com a dose de THS oral; o OR para doses baixas foi de 1.6 para doses baixas e de 1.9 (p= 0.004) para doses altas de THS; o risco encontrado foi semelhante para doses altas e baixas de THS transdérmica. Assim, em relação ao risco de VTE, este parece ser tanto maior quanto a dose de



THS oral administrada, e não parece existir qualquer diferença de risco entre doses distintas de THS por via transdérmica. Em relação ao risco de AVC, por outro lado, parece existir um risco diferente consoante a dose de THS transdérmica, enquanto que em relação a eventos e mortalidade cardiovascular, a WHI-OS não encontrou quaisquer diferenças em termos de resultados para doses diferentes de THS para qualquer das vias de administração testadas.

Outcome	THS transdérmica vs Oral				THS baixa dose vs dose standard			
	Casos por Tipo de THS		HR (95% CI)		Casos por Tipo de THS		HR (95% CI)	
	Transdérmica	Oral			Baixa Dose	Dose Standard		
<b>Doença Coronária Major</b>	18	324	0.63	(0.37, 1.06)	22	324	0.82	(0.57, 1.19)
<b>AVC</b>	17	297	0.87	(0.55, 1.38)	36	297	1.07	(0.76, 1.49)
<b>Doença Cardiovascular</b>	36	634	0.82	(0.59, 1.14)	59	634	0.86	(0.67, 1.12)
<b>Mortalidade Cardiovascular</b>	9	188	0.94	(0.50, 1.74)	19	188	0.87	(0.54, 1.42)
<b>Mortalidade Global</b>	44	654	1.06	(0.78, 1.44)	65	654	0.98	(0.75, 1.28)

Figura 12: WHI-OS, comparação direta entre THS transdérmica/oral e THS oral de baixa dose/dose standard. Adaptado de (9)

### *Tipos de Estrogénios*

Nos EUA a maioria das mulheres usa THS contendo estrogénios equinos conjugados; por outro lado, nos países europeus usa-se estradiol na maioria das formulações de THS; ambos são utilizados isoladamente ou em combinação com um progestagénio, como já se referiu anteriormente. Num estudo em utilizadoras de estrogénios orais encontrou-se um maior risco de VTE em utilizadoras de estrogénios equinos conjugados de que de estradiol (OR= 2.08, CI 1.02-4.27, p=0.045), um risco potencialmente maior de EAM, e nenhuma diferença no risco de AVC isquémico (28). No entanto, estes resultados carecem de replicação (23). Na avaliação dos dados da WHI-OS relativos a diferentes formulações e THS (9) esboçou-se um risco menor de AVC para THS com estradiol em relação aos estrogénios equinos conjugados, que não atingiu significado

estatístico (figura 13); a limitação de poder estatístico deste estudo já foi referida, acrescentando-se ainda o facto de a WHI-OS ser um estudo dos EUA, onde poucas mulheres são tratadas com estradiol. Com exceção dos estudos referidos, a pesquisa no campo da THS parece estar pouco dirigida para a exploração de diferenças entre os tipos de estrogénios utilizados e os seus efeitos em eventos vasculares adversos.

Outcome	Estradiol vs Estrogénios Equinos Conjugados				THS combinada vs Estrogénios Isolados			
	Casos por Tipo de THS		HR (95% CI)		Casos por Tipo de THS		HR (95% CI)	
	Estradiol	EEC			Combinada	Estrogénios Isolados		
<b>Doença Coronária Major</b>	40	324	1.13	(0.79, 1.61)	138	258	1.02	(0.80, 1.31)
<b>AVC</b>	21	297	0.64	(0.40, 1.02)	110	265	0.97	(0.75, 1.26)
<b>Doença Cardiovascular</b>	65	634	0.93	(0.71, 1.23)	259	531	1.01	(0.85, 1.21)
<b>Mortalidade Cardiovascular</b>	23	188	1.33	(0.84, 2.12)	77	159	0.97	(0.69, 1.37)
<b>Mortalidade Global</b>	81	654	1.09	(0.83, 1.43)	314	511	1.14	(0.95, 1.37)

Figura 13: WHI-OS, comparação direta entre estradiol/estrogénios equinos conjugados e THS combinada/estrogénios isolados. Adaptado de (9)

Outcome	Oral Estradiol vs. Oral Conventional-dose CEE				Oral E+P vs. Oral Conventional-dose CEE alone			
	# cases by baseline HT		HR (95% CI) <sup>1,2</sup>		# cases by baseline HT		HR (95% CI) <sup>1</sup>	
	Estradiol	Conv. CEE			Oral E+P	Conv. CEE alone		
<b>Major CHD</b>	40	324	1.13	(0.79, 1.61)	138	258	1.02	(0.80, 1.31)
<b>Stroke</b>	21	297	0.64	(0.40, 1.02)	110	265	0.97	(0.75, 1.26)
<b>Total CVD</b>	65	634	0.93	(0.71, 1.23)	259	531	1.01	(0.85, 1.21)
<b>CVD Mortality</b>	23	188	1.33	(0.84, 2.12)	77	159	0.97	(0.69, 1.37)
<b>All-Cause Mortality</b>	81	654	1.09	(0.83, 1.43)	314	511	1.14	(0.95, 1.37)

Total CVD = total CHD, stroke and CVD mortality, Major CHD = nonfatal MI and CHD mortality, CEE denotes conjugated equine estrogens. Conventional-dose CEE is defined as 0.625 mg/d. Oral E+P includes the formulations of both oral CEE and oral estradiol with a progestin or progesterone

Figura 14: WHI-OS, comparação direta entre estradiol/estrogénios equinos conjugados e THS combinada/estrogénios isolados. Adaptado de (9)

### *THS com Estrogénios Isolados ou THS Combinada*

Desde a publicação dos primeiros resultados da WHI que se aponta para os esquemas combinados de THS como diminuindo as potenciais vantagens da administração de estrogénios ou conferindo riscos ou efeitos adversos adicionais pela presença de progestagénios. A utilização de THS com estrogénios e progestativos combinados dirige-se às mulheres com útero, em que a administração de estrogénios isolados leva a alterações hiperplásicas e, potencialmente, neoplásicas das células endometriais; a adição de um progestagénio impede estas alterações; nas mulheres histerectomizadas não há qualquer necessidade de adicionar progestagénios à THS, usando-se estrogénios isolados. Nas publicações mais recentes comparando as duas formas de THS, a publicação recente e já referida de dados da WHI-OS relativos a diferentes formulações de THS não encontrou diferenças em termos de eventos e mortalidade cardiovascular entre estas (figura 13); também não se tornou evidente qualquer diferença entre THS com estrogénios isolados ou combinada quando se estratificou as participantes por tempo decorrido desde a menopausa, idade, ou duração da utilização de THS (9); no entanto, uma vez mais, o poder estatístico destas comparações mostrou-se limitado e carece de estudo adicional. Uma meta-análise dedicada ao risco de VTE demonstrou um risco semelhante para ambos os tipos de THS (tabela) (24), à semelhança dos achados de outro estudo (29), mas ao contrário dos achados do Million Women Study (MWS), em que a utilização de THS combinada estava associada a um maior risco de VTE (RR= 2.07 [95%CI, 1.86-2.31] vs 1.42 [1.21-1.66] para estrogénios isolados) (30). Assim, parecem existir, ainda, dados controversos em relação às diferenças entre THS com estrogénios isolados ou combinada. O tipo de progestagénio usado na THS combinada pode ser relevante; o papel de diferentes progestagénios é explorado na secção seguinte.

### *Tipos de Progestagénio*

Tem-se vindo a sugerir que diferentes tipos de progestagénio possam estar associados a riscos distintos dos efeitos nefastos atribuídos a esta classe. Alguns autores têm vindo a sugerir que os progestagénios sintéticos podem estar associados a um maior risco de efeitos indesejáveis do que a progesterona natural (5). O MPA, o principal progestagénio utilizado na THS combinada nos EUA, é um composto sintético, e está associado a maior atividade e biodisponibilidade que a própria progesterona, o que pode justificar diferenças de efeito entre ambas as substâncias. Vários estudos procuraram evidenciar diferenças em termos de risco de eventos vasculares, de acordo com o tipo de progestagénio utilizado: o estudo ESTHER relatou um risco superior de VTE para derivados do norpregnano em relação a progesterona micronizada ou derivados do pregnano (OR= 3.9 vs 0.7 e 0.9, CI 1.5 - 10.0, 0.3 - 1.9, 0.4 - 2.3, respetivamente) (31); o estudo E3N também relatou resultados semelhantes, evidenciando um risco aumentado de VTE em formulações contendo derivados do norpregnano; em contraste, não se registou um aumento de risco para compostos com progesterona micronizada (32). O MWS (30) e o estudo MEGA (29) relataram um risco superior de VTE em relação a outros progestagénios ou ao uso de estrogénios isolados. No global, apesar de não existirem, atualmente, muitos estudos em humanos dedicados a evidenciar diferenças entre os vários tipos de progestagénios utilizados em THS, parece verificar-se um maior risco de VTE para derivados do norpregnano e MPA, enquanto que a progesterona micronizada será segura. Seriam necessários estudos de grandes dimensões envolvendo THS com vários tipos de progestagénios para chegar a conclusões mais sólidas sobre este assunto. Deve notar-se, ainda, que talvez não seja legítimo interpretar resultados de estudos envolvendo progestagénios de forma geral, atribuindo-lhes um efeito de classe, já que existe alguma evidência de que poderão exercer diferentes efeitos sobre o organismo.

## *Via de Administração*

Após os resultados de vários estudos terem demonstrado aumento do risco de alguns eventos vasculares, como AVC ou VTE, nas populações estudadas, surgiu interesse em administrações alternativas de THS e a comparação do risco com a THS oral. De facto, as administrações de hormonas femininas por via transdérmica evita o efeito de primeira passagem no fígado, o que pode estar associado a um maior risco de trombose; formulações transdérmicas de contraceção oral combinada são uma formulação bastante utilizada pelas mulheres em idade fértil. Assim, a investigação clínica na área da THS tem-se dedicado mais recentemente à avaliação de risco de eventos vasculares, como AVC ou VTE, da THS transdérmica vs oral.

Num estudo caso-controlo *nested* que comparou 15 710 casos de AVC com 59 958 controlos procurou-se avaliar a diferença entre as vias de administração oral e transdérmica (25). O uso de THS transdérmica não se associou a um maior risco de AVC comparado com não-utilizadoras, independentemente de a formulação conter ou não progestagénios (tabela). Por outro lado, THS oral associou-se a um aumento do risco de AVC de 35% para estrogénios isolados e de 24% para THS combinada. Comparação direta de TSH transdérmica vs oral mostrou um risco de AVC mais baixo para as formulações transdérmicas (rate ratio 0.74 CI 0.58 - 0.95)). Uso prévio de THS transdérmica não se associou a um risco aumentado de AVC, mas uso prévio de THS oral associou-se a um aumento de risco, sobretudo durante os primeiros meses após cessação da terapêutica. Considerando o risco de AVC associado a doses convencionais ou baixas de estrogénios orais e transdérmicas, concluiu-se que doses baixas de THS transdérmica não se associaram a um aumento do risco de AVC vs não utilizadoras, enquanto que doses altas, mesmo administradas por via transdérmica, se associaram a um aumento do risco; tanto doses baixas como standard de THS por via oral se associaram a um aumento semelhante de risco. Em termos de

duração do tratamento, não se encontraram diferenças entre as formulações transdérmicas e orais em tratamentos de curta duração (< 1 ano), em que não se verificou um aumento do risco, enquanto que nos tratamentos mais longos (> 1 ano) de THS por via oral se registou um aumento do risco de AVC. Assim, THS transdérmica com baixas doses de estrogénios mostraram conferir um risco de AVC semelhante ao de não-utilizadoras, mostrando que talvez a via de administração transdérmica seja mais segura do que a oral em relação ao risco de AVC.

A descrição de riscos consistentemente elevados de VTE em utilizadoras de THS, mesmo utilizando estratificações por tempo decorrido desde a menopausa ou idade, levaram a um interesse crescente do potencial impacto da terapêutica transdérmica em relação a este evento vascular. Scarabin, numa revisão dedicada à relação entre VTE e THS, sintetizou os principais estudos em que foi possível tirar conclusões sobre a relação entre THS transdérmica e a ocorrência de VTE em mulheres pós-menopáusicas (23). O Estrogen and Thromboembolism Risk Study (ESTHER) (31) foi um estudo francês de caso-controlo envolvendo 271 casos e 610 controlos. Obteve-se um OR= 0.9 para utilizadoras de THS transdérmica em relação a não-utilizadoras; por outro lado, o tratamento oral associou-se, de forma consistente com a evidência atual, a um aumento do risco. Um caso de controlo *nested* (26) a partir do estudo de coorte baseado na General Practice Research Database (GPRD) evidenciou um aumento do risco de VTE em utilizadoras de THS oral mas não transdérmica (OR= 1.4 95% CI 1.3-1.5 vs 1.0 95% CI 0.9-1.1). O Étude Epidémiologique de l'Education Nationale (E3N), um estudo francês prospetivo, também relatou um aumento do risco de VTE para terapêutica oral mas não para THS transdérmica (32). O Million Women Study reportou que, em contraste com a utilização de estrogénios orais, a THS transdérmica com estrogénios isolados ou combinados com progestagénios conferiram um risco de VTE semelhante ao de não-utilizadoras (30). O estudo caso-controlo Multiple Environmental and Genetic

Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis (MEGA), à semelhança dos restantes estudos, também demonstrou que THS transdérmica não aumentou o risco de VTE em contraste com THS oral (29). Assim, os estudos envolvendo THS transdérmica e oral em relação ao risco de VTE mostram consistentemente que a terapêutica transdérmica parece ser segura, não conferindo um aumento do risco em relação a não-utilizadoras de THS (figura 14); por outro lado, e de acordo com o já referido, a terapêutica oral está associada a um aumento do risco de VTE. Esta forma de THS pode, até, ser relativamente segura em mulheres com fatores de risco conhecidos para VTE: um estudo incluído numa meta-análise relativa ao uso de estrogénios, obesidade e VTE, mostrou não haver um acréscimo do risco de VTE em mulheres obesas utilizadoras de THS transdérmica, em contraste como acréscimo de risco conferido pelo uso de estrogénios orais (24). No mesmo estudo, mostrou-se, ainda, não existir um acréscimo de risco pela utilização de sistemas transdérmicos em mulheres com mutações trombogénicas: o risco calculado de VTE em mulheres com mutação trombogénica não utilizadoras de THS foi estatisticamente semelhante ao risco em mulheres com mutação e tratadas com THS transdérmica. Estes estudos referentes à via de administração transdérmica em mulheres com risco superior de desenvolvimento de VTE mostram que a via transdérmica é mais do que uma alternativa segura para mulheres saudáveis, mas potencialmente segura em mulheres com risco acrescido de eventos trombóticos. Assim, surge uma forma de tratar os sintomas da menopausa numa parte mais abrangente da população, com um perfil risco-benefício potencialmente aceitável.

<b>Estudo (ano)</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Casos (número)</b>	<b>Odds Ratio (IC 95%)</b>
<b>Daly (1996)</b>	Caso-controlo	5	2.0 (0.5-7.6)
<b>Hoibraaten (1999)</b>	Caso-controlo	2	0.6 (0.0-3.1)
<b>Perez Gutthann (1997)</b>	Caso-controlo	7	2.1 (0.9-4.6)
<b>Douketis (2005)</b>	Caso-controlo	3	0.8 (0.2-2.8)
<b>ESTHER (2003, 2007)</b>	Caso-controlo	67	1.1 (0.8-1.7)
<b>E3N (2010)</b>	Coorte	174	1.3 (1.1-1.6)
<b>Renoux (2010)</b>	Caso-controlo <i>nested</i>	365	1.0 (0.9-1.1)
<b>MWS (2012)</b>	Coorte	86	-
<b>MEGA (2013)</b>	Caso-controlo	26	1.1 (0.6-1.5)

Figura 15: VTE e THS transdérmica. Adaptado de (23)

Os dados relativos às diferentes formulações de THS da WHI-OS não mostraram uma diferença estatisticamente significativa em termos de doença e mortalidade cardiovascular entre a via oral e transdérmica; o esboço de menor risco de AVC com a utilização da via transdérmica não atingiu significado estatístico (9). As limitações de poder estatístico desta subanálise da WHI-OS já foram abordadas.



### 3. Fatores de Risco Cardiovascular

Além do foco da investigação clínica na relação entre THS e eventos ou mortalidade cardiovascular, ainda um pouco influenciados pelo impacto negativo da WHI sobre o seu perfil de segurança, estudos mais recentes têm vindo a demonstrar interesse em fatores de risco cardiovasculares. Assim, existem diversos estudos recentes que abordam a relação entre THS e o peso corporal, a tensão arterial ou o perfil lipídico. As secções que se seguem abordam estudos clínicos recentes em que foi avaliado o impacto de THS em vários fatores de risco cardiovascular, os seus achados, relevância, e limitações.

#### **a. Tensão Arterial**

O impacto da THS sobre a tensão arterial (TA) é uma área de interesse relativamente recente, sobre a qual não existem muitos estudos. A avaliação deste impacto tem interesse tanto do ponto de vista das mulheres saudáveis, em que é indesejável um efeito de aumento dos valores tensionais, como do ponto de vista das mulheres pós-menopáusicas hipertensas, em que um impacto negativo da THS sobre a tensão arterial poderia constituir uma contraindicação ao tratamento de sintomas vasomotores.

Uma meta-análise e revisão sistemática de RCTs que incluiu 28 estudos analisou a relação de THS de baixa dose vs placebo ou THS em dose *standard* em mulheres pós-menopáusicas saudáveis (33); foram incluídos estudos com pelo menos 15 participantes, e foram incluídas diferentes formulações de THS, incluindo formas de administração pouco comuns como estradiol em gel ou intranasal. Em relação à TA incluíram-se dados do 9 estudos, com um total de 843 participantes, em que 7 dos estudos avaliavam THS de baixa dose vs placebo e os restantes 2 baixa dose vs dose *standard*; apenas um dos estudos utilizou exclusivamente THS com estrogénios

isolados. Considerando os estudos utilizados na meta-análise, 4 destes concluíram não existir qualquer efeito da THS de baixa dose sobre a TA; 2 destes, com THS combinada contendo noretisterona como progestagénio evidenciaram uma redução de TA diastólica com THS de baixa dose, sem nenhum efeito sobre a TA sistólica. A combinação dos dados dos 9 estudos não revelou qualquer efeito benéfico ou prejudicial sobre a TA (figura 15). Estudos mais antigos que não constaram desta meta-análise reportaram um aumento da TA sistólica em mulheres pós-menopáusicas sob THS. As diferenças entre os RCTs referidos podem dever-se a vários fatores, como a utilização de doses *standard* nos 2 estudos não incluídos na meta-análise, o tipo de THS utilizada, nomeadamente o tipo de progestagénio utilizado e as características de base das populações utilizadas em cada estudo. Num estudo com THS em dose descrita como ultra-baixa, os autores verificaram uma melhoria da rigidez arterial e um efeito neutro sobre a TA em mulheres pós-menopáusicas (34).

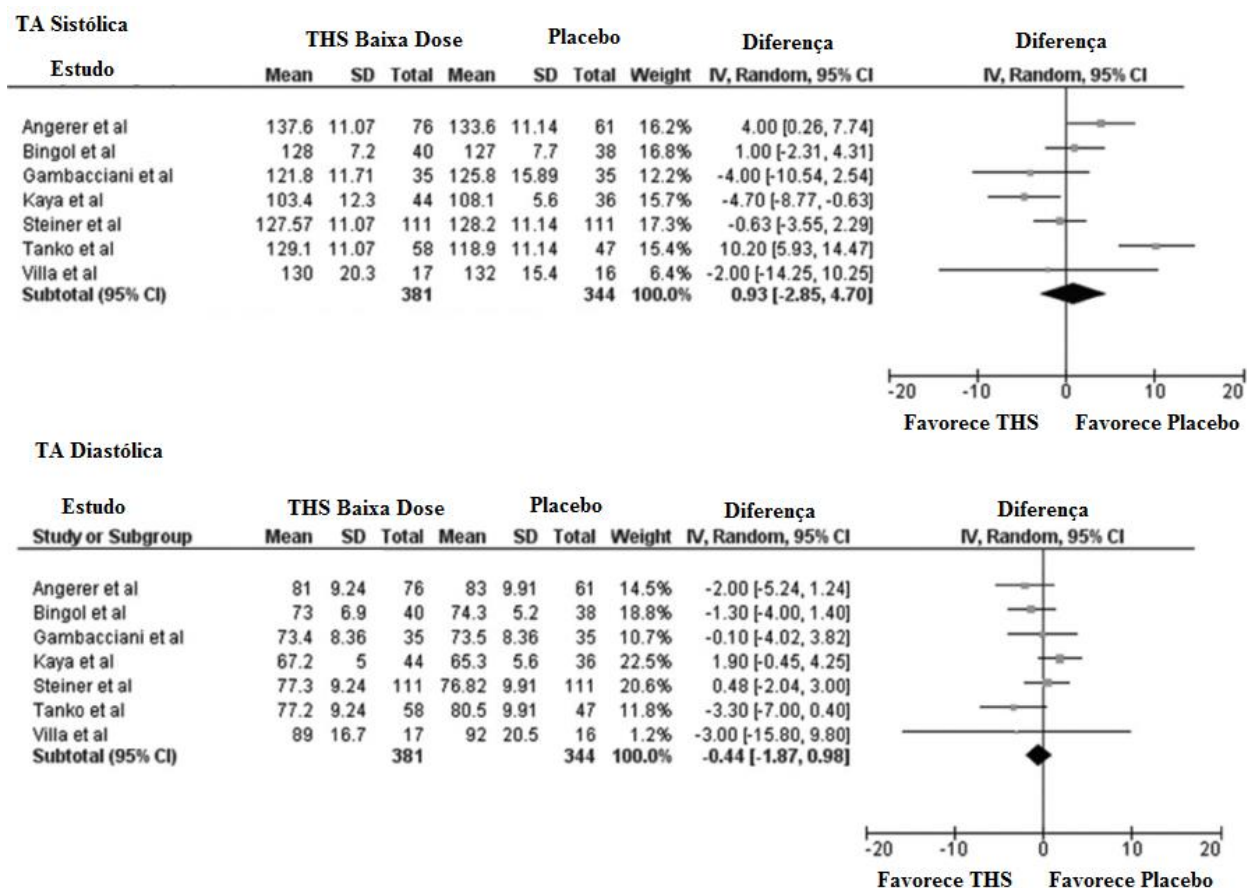


Figura 16: Efeito de THS de baixa dose na TA sistólica e diastólica, meta-análise. Adaptado de (33)

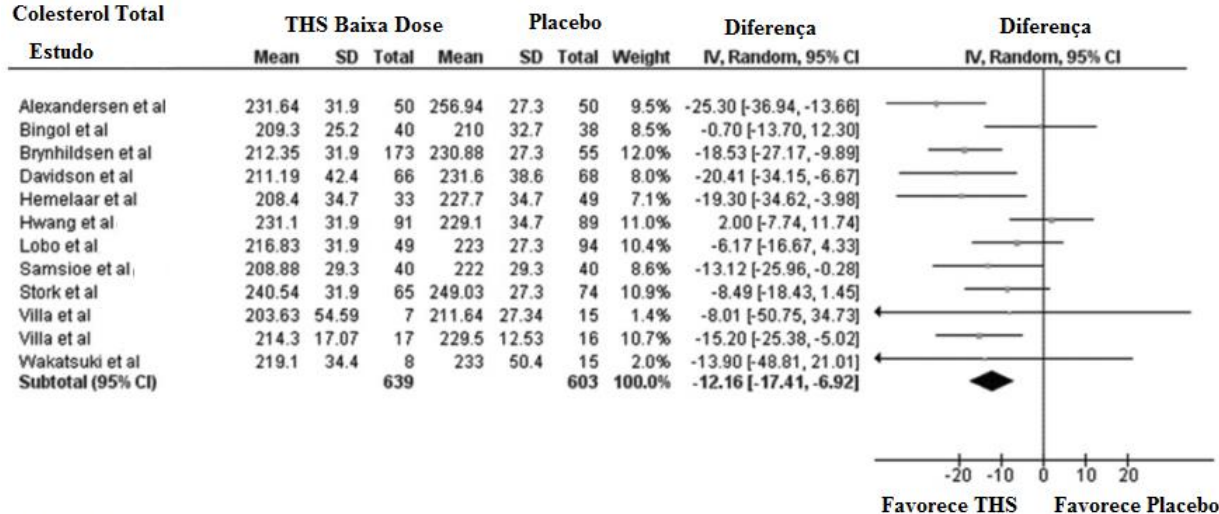
O efeito da THS em mulheres já com um diagnóstico de Hipertensão Arterial (HTA) também pode ter interesse, já que esta é uma co-morbilidade comum, e que efeitos significativos da THS poderiam constituir uma contraindicação ao tratamento de sintomas de menopausa em mulheres com este diagnóstico. Um estudo em mulheres hipertensas, medicadas com perindopril ou hidroclorotiazida, avaliou ações hemodinâmicas e metabólicas de THS combinada (35). Os resultados evidenciaram vários efeitos benéficos da THS combinada nestas mulheres: registou-se um decréscimo de TA medida no consultório e a queda noturna de TA sistólica aumentou, atingindo valores normais (>10%). Ainda, os efeitos metabólicos desfavoráveis típicos da utilização de hidroclorotiazida foram atenuados no grupo de THS, mas não tiveram impacto no

fluxo da artéria renal ou nos valores plasmáticos de insulina no grupo tratado com perindopril. Assim, as evidências atuais apontam para um efeito neutro da THS sobre a TA em mulheres saudáveis utilizadoras de THS de baixa dose; em mulheres hipertensas, a THS não só parece exercer efeitos benéficos sobre a TA (medições em consultório e queda noturna de TA), como pode atenuar, até, alguns dos efeitos metabólicos indesejáveis dos diuréticos tiazídicos, mostrando-se uma opção segura nas mulheres pós-menopáusicas hipertensas.

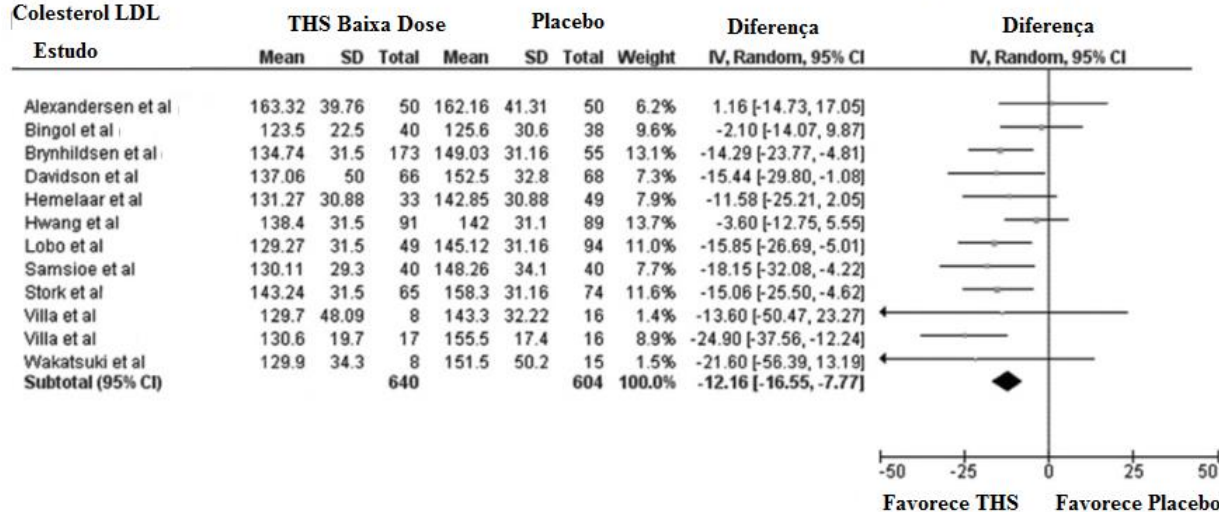
### **b. Lípidos**

Uma meta-análise e revisão sistemática de RCTs focada na influência da THS sobre fatores de risco cardiovascular avaliou o impacto de THS de baixa dose vs placebo/THS em dose *standard* (33). Em relação aos lípidos, foram incluídos 17 estudos para os parâmetros de colesterol total e colesterol LDL, 18 para colesterol HDL e 15 para triglicérides, com mais de 2000 indivíduos incluídos em cada parâmetro (figura 15). A THS de baixa dose associou-se a níveis mais baixos de colesterol total e LDL comparado com placebo, mas THS em dose *standard* associou-se a níveis ainda mais baixos (tabela). Em relação ao colesterol HDL, verificaram-se níveis semelhantes mas heterogêneos entre as 3 formas de intervenção. Os níveis de triglicérides obtidos foram semelhantes com THS de baixa dose e placebo, e mais elevados com THS *standard*. Outra meta-análise que avaliou os efeitos da THS sobre os componentes do Síndrome Metabólico reportou efeitos semelhantes sobre os lípidos, com descida do colesterol LDL e do rácio LDL/HDL, tanto em mulheres saudáveis como em diabéticas; os efeitos benéficos foram notados com THS oral, mas não com a administração transdérmica (36).

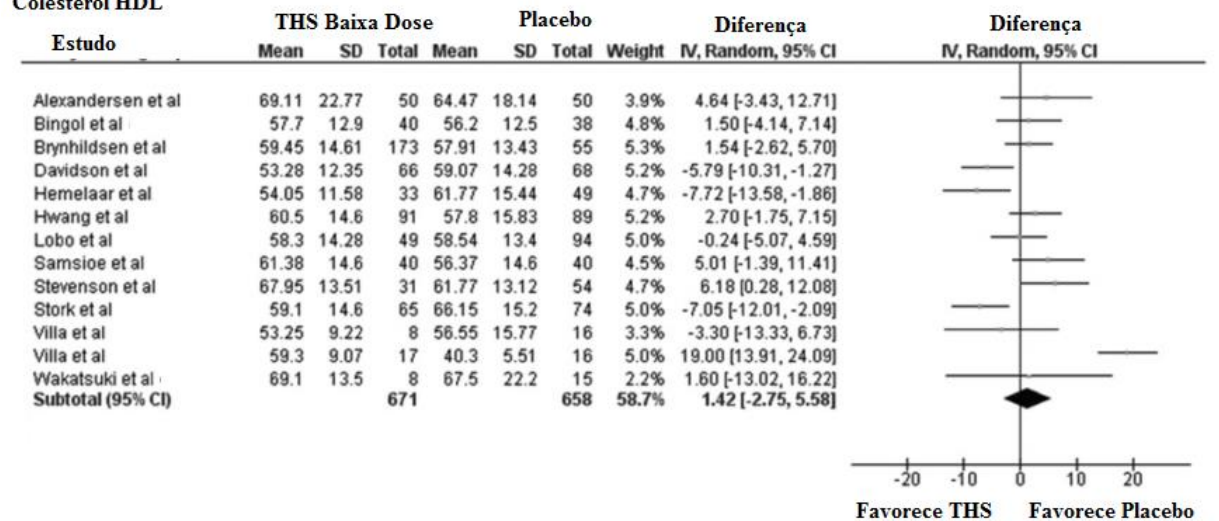
**Colesterol Total**



**Colesterol LDL**



**Colesterol HDL**



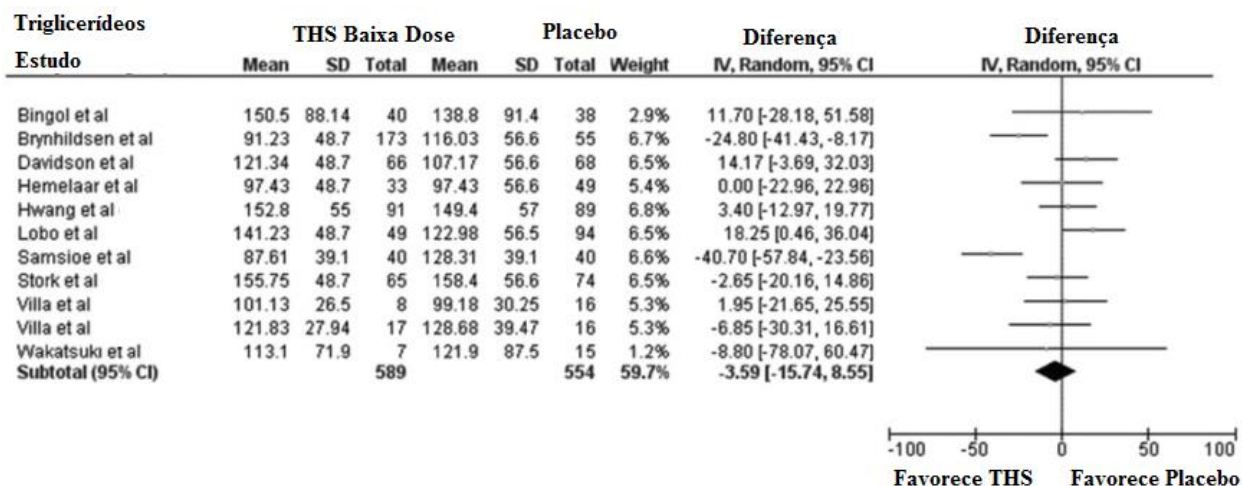


Figura 17: Efeito de THS de baixa dose nos lípidos, meta-análise. Adaptado de (33)

Um estudo já referido que avaliou os efeitos hemodinâmicos de THS em mulheres hipertensas medicadas com perindopril ou hidroclorotiazida também relatou uma diminuição do colesterol total e LDL; é importante notar que neste estudo foi utilizada THS transdérmica. Outro estudo recente que procurou avaliar o impacto de THS na progressão do processo aterosclerótico em mulheres pós-menopáusicas também evidenciou efeitos semelhantes sobre os lípidos: THS oral associou-se a uma diminuição do colesterol LDL e um aumento do colesterol HDL, e THS transdérmica a uma diminuição do colesterol total e colesterol não-HDL (37). Por último, um estudo que comparou estrogénios vs progestagénios em mulheres recentemente hysterectomizadas reportou efeitos benéficos dos estrogénios equinos conjugados sobre o colesterol HDL (aumento) e do MPA sobre os triglicéridos; no entanto, este estudo tem a importante limitação de ter sido conduzido sem recorrer a um grupo de controlo (38). Assim, concluiu-se que a THS parece ter um efeito pelo menos neutro e, eventualmente, benéfico sobre os lípidos, tanto em mulheres saudáveis como em diabéticas ou hipertensas, e que até a administração transdérmica pode produzir alguns destes benefícios. São necessários estudos que explorem adicionalmente as diferenças sobre diferentes formulações de THS.

### **c. Peso/IMC**

Uma meta-análise e revisão sistemática de RCTs focada na influência da THS sobre fatores de risco cardiovascular avaliou o impacto de THS de baixa dose vs placebo/THS em dose *standard* (33). Em relação ao impacto sobre o peso/IMC, a THS de baixa dose teve um efeito semelhante ao verificado no grupo de placebo. Estes foram os dois parâmetros com menos indivíduos na meta-análise apresentada, já que poucos dos estudos utilizados se dedicaram às alterações do peso/IMC provocadas pelo uso de THS. Uma meta-análise recente que avaliou o impacto da THS nos níveis de leptina e no peso concluiu não se verificar qualquer efeito atenuante da THS sobre o aumento de peso característico da menopausa (39). Um estudo brasileiro dedicado à avaliação dos fatores relacionados com o excesso de peso e obesidade da população pós-menopáusia concluiu que os fatores mais estreitamente associados ao excesso de peso eram a paridade e a não utilização de THS (OR= 1.69, 95% CI 1.06 – 2.63) (40). Em contraste, outros estudos reportaram um eventual efeito benéfico da THS sobre o peso. Assim, parece existir, ainda, informação controversa em relação ao efeito da THS sobre o peso corporal/IMC, parecendo claro, contudo, que não existirá um efeito de aumento de peso pelo uso de THS. Estudos de dimensão adequada, e que tenham em conta diversas formulações de THS são necessários para esclarecer este aspeto.

### **d. Aterosclerose**

O Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) consistiu num RCT de avaliação do impacto da administração THS em mulheres saudáveis com menopausa recente no processo aterosclerótico (37). Assim, incluíram-se no estudo mais de 700 mulheres saudáveis com menos de 36 meses decorridos desde a última menstruação identificada, as quais foram divididas entre grupos de placebo, THS combinada oral e THS combinada transdérmica. Os parâmetros utilizados

para avaliar a progressão de aterosclerose foram a espessura da íntima média carotídea (CIMT) por ultrassonografia e um *score* de cálcio das artérias coronárias (CAC) obtido por tomografia computadorizada (TC). Estes parâmetros são quantificadores independentes de aterosclerose, preditores de eventos cardiovasculares e passíveis de responder a intervenções terapêuticas. O estudo teve a duração de 4 anos, e a publicação dos seus resultados gerou bastante interesse na comunidade científica. Os autores concluíram que, apesar de terem sido produzidos efeitos benéficos em alguns parâmetros com interesse do ponto de vista do risco cardiovascular, nomeadamente a obtenção de um melhor perfil lipídico com THS oral (diminuição dos níveis de colesterol total e LDL, aumento dos níveis de colesterol HDL), e efeitos glicémicos benéficos com THS transdérmica, não se registou uma modificação significativa dos parâmetros escolhidos para avaliar a progressão do processo aterosclerótico. De facto, os resultados de CIMT e *score* CAC para qualquer uma das formulações de THS foram semelhantes aos registados no grupo de placebo (figuras 17 e 18, respetivamente). Os autores do estudo sugerem várias razões para não se ter obtido o resultado esperado de impacto positivo da THS sobre o processo aterosclerótico. Primeiro, as participantes seleccionadas eram demasiado saudáveis para produzir um efeito modificador benéfico: mulheres com risco moderado a elevado de doença cardiovascular e com aterosclerose significativa foram excluídas do estudo, fazendo, talvez, com que o próprio processo de seleção tenha, também, impedido a possibilidade de produzir efeitos sobre o processo aterosclerótico. Em segundo lugar, o tempo de *follow-up* do estudo pode ter sido curto. De facto, um estudo prévio da WHI que incluiu medidas de CAC, realizado ao longo de 7 anos, evidenciou efeitos benéficos da THS com estrogénios equinos conjugados isolados sobre o CAC (41). Ainda, as doses de estrogénios utilizadas no KEEPS foram mais baixas do que é habitual; apesar de estas terem sido consideradas terapêuticas do ponto de vista dos sintomas vasomotores, os autores consideram que



talvez apenas doses mais elevadas de estrogénios possam ter efeito sobre o processo aterosclerótico. Por fim, o estudo só tinha poder estatístico suficiente para detetar com confiança diferenças de CAC na ordem dos 50%, o que não se verificou. Apesar destas limitações, o estudo apresentou resultados com um elevado grau de precisão, e é, de acordo com os autores, o maior e mais longo estudo dedicado à comparação das vias de administração oral e transdérmica em relação a variáveis de risco cardiovascular. De facto, apesar de o estudo ser sugestivo de uma ausência de efeito benéfico da THS sobre a progressão do processo aterosclerótico medido por CIMT e score de CAC em mulheres saudáveis com menopausa recente, registaram-se efeitos benéficos sobre o colesterol e um efeito neutro sobre a TA.

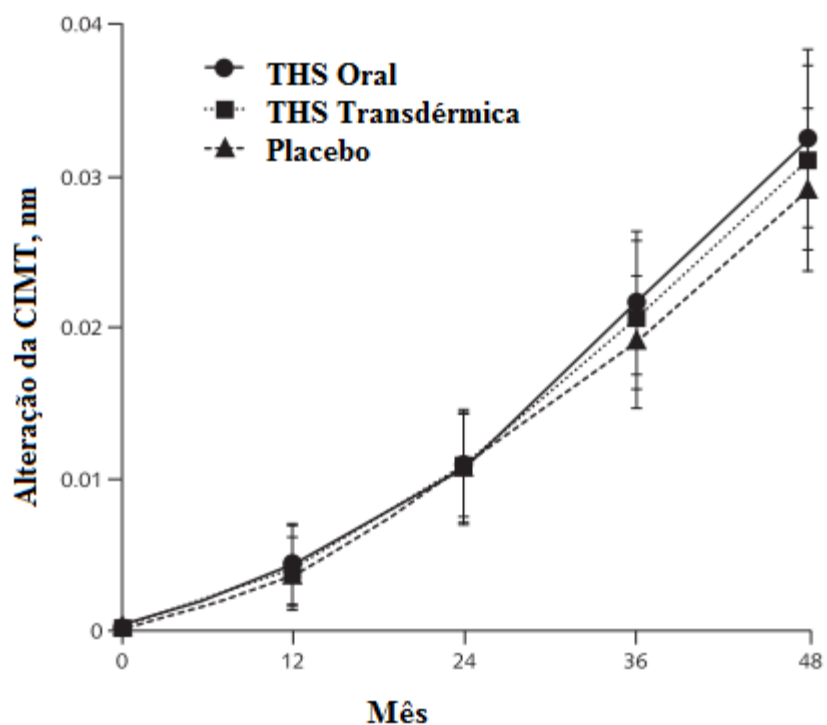


Figura 18: Efeitos da intervenção no CIMT. Adaptado de (37)

<b>Tratamento</b>	<b>Participantes com Mudança de CAC</b>	<b>Diferença de Risco vs Placebo</b>	<b>Valor p</b>
<b>Placebo</b>	217	-	
<b>THS Oral</b>	181	-3.6 (-11.4-4.1)	0.36
<b>THS Transdérmica</b>	172	-2.1 (-10-5.7)	0.59

Figura 19: Efeitos no score CAC. Adaptado de (37)

#### 4. Outros aspetos relevantes

##### a. **O impacto da THS em outros órgãos e sistemas**

Apesar de esta revisão se focar nos aspetos cardiovasculares da THS, esta tem, de facto, impacto em muitos outros órgãos e sistemas. Alguns dos efeitos não-cardiovasculares da THS são relativamente consensuais, e outros, à semelhança do sistema cardiovascular, alvo de controvérsia mesmo entre os peritos. Os principais aspetos estudados são os relativos às neoplasias, sobretudo da mama, mas também colorretal e, até, pulmonar; à osteoporose e ocorrência de fraturas; a aspetos neuropsiquiátricos, como função cognitiva, demência e depressão. A figura 20 sumaria os principais riscos e benefícios de acordo com Gurney et al.

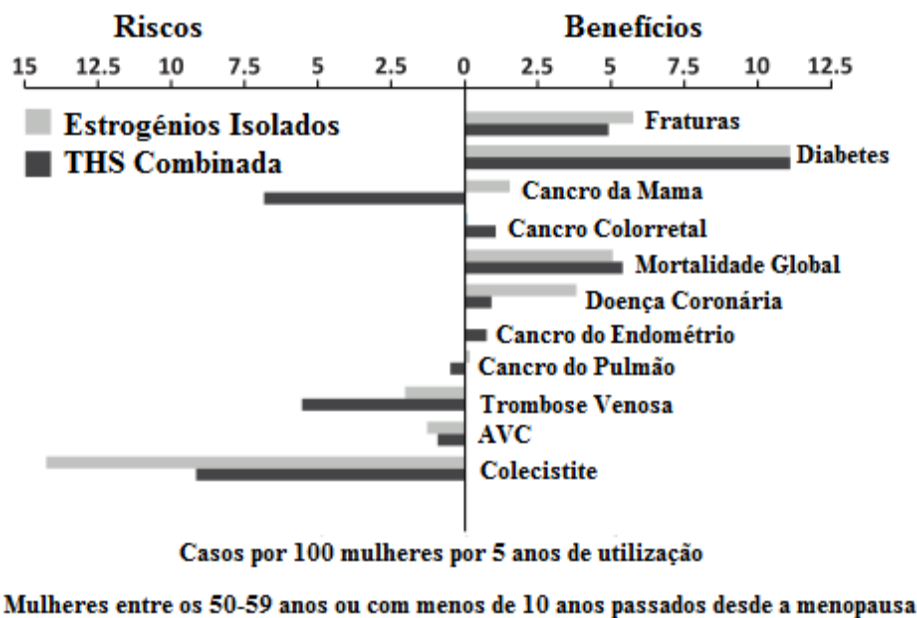


Figura 20: Riscos e benefícios de THS em mulheres jovens. Adaptado de (6)

Em relação ao cancro da mama, o relato inicial da WHI foi o de que THS combinada estaria associada a um aumento do risco do cancro da mama, o que não sucederia com estrogénios isolados. De facto, esta foi uma das razões invocadas para a interrupção antecipada do estudo, e,

talvez, um dos resultados mais notoriamente divulgados. Uma análise posterior das mulheres ainda vivas envolvidas na população de estudo da WHI, concluiu-se que não só a THS com estrogénios isolados estava associada a um risco menor de cancro da mama, como, quando se detetou cancro da mama nas mulheres deste grupo, se associou uma menor mortalidade pela doença. Também se tornou evidente que a THS não interferia na deteção mamográfica de neoplasia, e que, no geral, as mulheres utilizadoras de THS tinham uma taxa maior de mamografias realizadas. A THS combinada está, de acordo com a maioria dos estudos, associada a um aumento ligeiro do risco de cancro da mama; mesmo assim, este risco é menor que outros conhecidos, como obesidade ou densidade mamária aumentada (5,6). O efeito de diminuição do risco de cancro da mama com estrogénios isolados não se aplicará a mulheres já com alto risco de desenvolver a doença. Em relação às neoplasias colorretais e do pulmão, há evidência contraditória na literatura; o estudo da WHI após estratificação por idades mostrou um aumento do risco de cancro colorretal com THS no grupo de mulheres mais velhas (6). Foi sugerido um aumento do risco de cancro do pulmão nas utilizadoras de THS a partir dos dados da WHI. Apesar de esta noção de um risco adicional que, até recentemente, estava por descobrir, estes dados não são consensuais. De facto, um autor salienta que este risco só é relevante com o uso prolongado de THS (42).

O impacto benéfico na osteoporose e nas fraturas osteoporóticas é, talvez, o mais consensual dos efeitos atribuídos à THS. De facto, desde o estudo da WHI, demonstrando uma diminuição do risco de fraturas não vertebrais, que o valor da THS como fator protetor se manteve incontestado.

Em relação a aspetos neuropsiquiátricos, existe alguma controvérsia e estudos diferentes com resultados distintos. Um subestudo da WHI demonstrou maior declínio cognitivo nas utilizadoras de THS. Outros estudos demonstraram, no entanto, preservação do volume do

hipocampo em mulheres sob THS, comparadas com placebo ou não utilizadoras. Alguns autores sugerem que a hipótese de *timing* também seja válida em relação a aspetos cognitivos (6). O estudo da relação entre THS e depressão também é uma área recente de interesse, com resultados contraditórios entre estudos. Caricadamente parecem existir vários estudos que apontam para efeitos ou benéficos ou nefastos, mas nenhum que reporte um efeito neutro sobre a depressão.

#### **b. Relação das recomendações clínicas atuais com a evidência**

À medida que se acumulam informações e estudos sobre os riscos e benefícios da THS, várias entidades têm produzido documentos sobre a forma de recomendações, opiniões ou orientações clínicas. Salientando as recomendações mais recentes, a North American Menopause Society (NAMS) publicou uma posição oficial sobre THS com base na evidência em 2012. O documento salientava a importância da THS como a melhor terapêutica para os sintomas vasomotores e a necessidade de individualização na decisão de prescrever ou não THS e a formulação adequada. A posição da NAMN era notoriamente cautelosa em relação ao risco de cancro da mama e de alguns eventos tromboembólicos: salientava-se a ideia de que a segurança da THS com estrogénios isolados não seria sólida, faltando mais evidência no mesmo sentido; em relação ao risco de AVC e VTE, salientava-se um potencial risco diminuído com formulações de baixa dose ou transdérmicas (43). No global, esta posição mostrou-se um pouco mais focada nos riscos do que nos benefícios da THS, com recomendações muito cautelosas e, até, subvalorizando evidência já existente nesse ano. A American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) emitiu uma opinião em 2013, que voltou a reforçar em 2015, especialmente dirigida aos aspetos cardiovasculares da THS. Nesta, desencorajava o uso de THS para prevenção cardiovascular primária ou secundária, e mencionava uma potencial validade da hipótese de *timing*. Apontava

ainda para a falta de estudos dedicados a descobrir a duração ideal de THS e os papéis de diferentes progestagénios utilizados (44). Tendo em conta a controvérsia que existe à volta dos riscos e benefícios desta forma de terapêutica, e, ainda, uma certa sensação na comunidade científica de que nem entre os peritos existiria um consenso, surgiu, em 2013, o Consenso Global sobre THS na pós-menopausa. Este consenso foi apoiado pelas American Society for Reproductive Medicine, Asia Pacific Menopause Federation, Endocrine Society, European Menopause and Andropause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation e a própria NAMNS, já referida. Este consenso global foi, possivelmente, o mais positivo dos referidos em termos de salientar os benefícios, e não apenas os riscos, da THS. Neste documento apresentam-se os benefícios em termos de sintomas vasomotores e de prevenção de fraturas osteoporóticas, e a noção de validade da hipótese de *timing*, de forma mais explícita do que na opinião da ACOG. Ainda, e talvez mais importante, estas sociedades pronunciaram-se sobre alguns dos riscos mais temidos em relação a THS. Salientou-se que o risco de eventos tromboembólicos como o VTE e o AVC, mesmo com THS oral, são baixos em mulheres pós-menopáusicas mais jovens, e potencialmente ainda mais baixos com formulações transdérmicas. Além dos riscos tromboembólicos, mencionou-se que o aumento de risco de cancro da mama com THS combinada é baixo e cessa ao fim de alguns anos de utilização (45). Apesar de este documento ser recente, baseado em evidência e apoiado por diversas entidades de vários continentes, numa tentativa de transmitir confiança e segurança à comunidade científica e ao público em geral, é questionável que tenha tido um impacto semelhante ao da WHI.

## Conclusão

A questão dos efeitos da THS sobre o organismo continua a ser complexa, mantendo-se em constante evolução. De acordo com os mais recentes estudos clínicos, e tendo em particular atenção os efeitos sobre o sistema cardiovascular, salientam-se os seguintes achados: a utilização de THS está associada, em mulheres pós-menopáusicas mais jovens e saudáveis, a um benefício de mortalidade global e cardiovascular, a um efeito neutro ou ligeiramente aumentado do risco de AVC e a um aumento do risco de VTE; a THS parece ser segura após um evento vascular, mas não está associada a um benefício em termos de prevenção secundária; o aumento do risco de AVC e VTE pode ser eliminado pela administração de THS transdérmica, e, no caso de VTE, parece não conferir um aumento de risco em mulheres com fatores de risco já conhecidos. Em relação a fatores de risco conhecidos para doença cardiovascular, os efeitos da THS evidenciados pelos estudos recentes apontam para um efeito pelo menos neutro, e eventualmente benéfico, sobre a TA, os lípidos e o IMC; estes efeitos podem verificar-se não só em mulheres saudáveis como também naquelas com diagnóstico de HTA; os efeitos sobre o processo aterosclerótico serão neutros. Os principais efeitos benéficos da THS verificam-se em mulheres jovens e saudáveis, de acordo com a hipótese de *timing*. Assim, os efeitos do ponto de vista cardiovascular serão maioritariamente benéficos ou neutros, combatendo a ideia tão publicitada desde as publicações da WHI de que a THS teria efeitos nefastos sobre o sistema cardiovascular. De facto, o principal efeito adverso, o aumento do risco de VTE, pode ser combatido pela utilização da via transdérmica.

Em relação a outros órgãos e sistemas mantém-se consensual o efeito benéfico sobre a osteoporose; em relação ao cancro da mama sabe-se que se verifica um pequeno aumento do risco com THS combinada, que é, no entanto, inferior ao conferido por outros fatores de risco conhecidos; em relação a outras neoplasias, alterações cognitivas e depressão, ainda existe

controvérsia. Apesar de terem passado mais de 10 anos desde as publicações da WHI, estas parecem continuar a exercer um impacto negativo sobre a popularidade da THS, tanto entre a comunidade científica como no público geral. Algumas orientações emitidas por entidades competentes, com exceção do Consenso Global, parecem ter dificuldade em libertar-se da WHI. O Consenso Global, apesar das suas mensagens mais positivas sobre a THS, parece não ter recebido a divulgação necessária para colocar a WHI no papel de investigação desatualizada. Talvez seja útil notar que nos Estados Unidos, as publicações da WHI pouparam milhões de dólares ao NIH por diminuição da prescrição de THS.

Apesar da controvérsia que circunda a THS, há um aspeto em que todas as orientações clínicas são consensuais: a necessidade de individualização. É aqui, também, que se torna importante o papel do especialista de MGF em relação à prescrição. O conhecimento aprofundado de cada doente permite individualizar as escolhas de THS: se é necessária, que formulações utilizar, tendo em conta as morbilidades conhecidas, e que fatores de risco minimizar para impedir o desenvolvimento de efeitos nefastos. De facto, a menopausa providencia uma oportunidade ao Médico de Família de desmistificar aspetos relacionados com THS, bem como promover estilos de vida saudáveis, de forma a minimizar o risco de efeitos adversos associados.

Apesar do estudo dos efeitos da THS ser um campo de investigação prolífero, ainda há questões importantes a esclarecer: o efeito específico de diferentes formulações de THS, nomeadamente o papel individual de diferentes progestagénios, pode vir a esclarecer resultados incongruentes verificados nalgumas áreas; também, a questão da duração ótima da THS de forma a maximizar os benefícios e diminuir os riscos é uma das questões essenciais para o futuro.



## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus orientador e co-orientador Doutor Humberto Vitorino e Professor Doutor Hernâni Caniço, respetivamente, pelo acompanhamento dado numa fase tão importante da vida de um estudante de Medicina.

Agradeço à Biblioteca do CHUC o apoio prestado na pesquisa bibliográfica.

Por fim, pelo apoio e carinho constantes, agradeço à minha família e amigos.

## Referências

1. Águas F. Menopausa. Fed das Soc Port Ginecol e Obstet Man. 2009;
2. Carrilho MJ, Craveiro M de L. A Situação Demográfica Recente em Portugal [Internet]. Revista de Estudos Demográficos, n° 54. 2014 [cited 2016 Mar 21]. Available from: [file:///C:/Users/Maria/Downloads/RED54\\_A4.pdf](file:///C:/Users/Maria/Downloads/RED54_A4.pdf)
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. JAMA. 2002;288(3):321–33.
4. Committee WHIS. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. Jama. 2004;291(14):1701–12.
5. Lobo R a. What the future holds for women after menopause: where we have been, where we are, and where we want to go. Climacteric [Internet]. 2014;17(Suppl 2):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032478>
6. Gurney EP, Nachtigall MJ, Nachtigall LE, Naftolin F. The Women's Health Initiative trial and related studies: 10 years later: A clinician's view. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;142:4–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.009>
7. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med [Internet]. 2000 Dec 19 [cited 2016 Feb 18];133(12):933–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11119394>
8. Windler E, Stute P, Ortmann O, Mueck AO. Is postmenopausal hormone replacement therapy suitable after a cardio- or cerebrovascular event? Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2014;291(1):213–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-014-3485->

0\http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322975

9. Shufelt CL, Merz CNB, Prentice RL, Pettinger MB, Rossouw JE, Aroda VR, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* [Internet]. 2014;21(3):260–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3872264&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Salpeter SR, Walsh JME, 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* [Internet]. 2006 Apr [cited 2016 Feb 18];21(4):363–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1484709&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2011 Apr 6 [cited 2016 Feb 18];305(13):1305–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3656722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* [Internet]. 2009 Dec [cited 2016 Feb 18];207(2):336–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560146>
13. Choi S Do, Steinberg EM, Lee HH, Naftolin F. The Timing Hypothesis remains a valid

- explanation of differential cardioprotective effects of menopausal hormone treatment. *Menopause* [Internet]. 2011 Feb [cited 2016 Feb 25];18(2):230–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21341398>
14. Gu H, Zhao X, Zhao X, Yang Y, Lv X. Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis. *Menopause*. 2014;21(11):1204–10.
  15. Sare GM, Gray LJ, Bath PMW. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Aug [cited 2016 Feb 25];29(16):2031–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2515884&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  16. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Feb 10];7:CD004143. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786488>
  17. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* [Internet]. 2009 Nov [cited 2016 Feb 26];122(11):1016–22.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854329>
  18. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* [Internet]. 2012 Jan 9 [cited 2016 Feb 26];345(oct09\_2):e6409. Available from: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6409.long>
  19. Tackett AH, Bailey AL, Foody JM, Miller JM, Apperson-Hansen C, Ohman EM, et al.

- Hormone replacement therapy among postmenopausal women presenting with acute myocardial infarction: insights from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* [Internet]. 2010 Oct [cited 2016 Feb 26];160(4):678–84. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870310005260>
20. Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* [Internet]. 2001 Nov 6 [cited 2016 Feb 26];104(19):2300–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696469>
  21. Pines A. Post-myocardial infarction hormone therapy revisited. *Climacteric* [Internet]. Taylor & Francis; 2012 Dec 22 [cited 2016 Feb 26];15(6):538–41. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13697137.2012.690127?journalCode=icmt20>
  22. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Feb 10];3:CD002229. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754617>
  23. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res* [Internet]. 2014;43(Suppl 2):21–32. Available from: [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015979347\nhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx\\_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1159/000360554&issn=0301-3073&isbn=&volume=43&issue=&spage=21&pages=21-32&date=2014&title=Frontie](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015979347\nhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1159/000360554&issn=0301-3073&isbn=&volume=43&issue=&spage=21&pages=21-32&date=2014&title=Frontie)
  24. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y. Hormone replacement therapy and

- risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2008 May 31 [cited 2016 Feb 23];336(7655):1227–31. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2405857&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Renoux C, Dell’aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Feb 29];340:c2519. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525678>
  26. Renoux C, Dell’Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 May [cited 2016 Mar 1];8(5):979–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230416>
  27. Olié V, Canonico M, Scarabin P-Y. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* [Internet]. 2011 Feb [cited 2016 Mar 1];127 Suppl :S26–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262434>
  28. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, Harrington LB, van Hylckama Vlieg A, Floyd JS, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Mar 1];174(1):25–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4636198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  29. Roach REJ, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral

- contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Mar 1];11(1):124–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136837>
30. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Mar 1];10(11):2277–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963114>
31. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* [Internet]. 2007 Feb 20 [cited 2016 Mar 1];115(7):840–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309934>
32. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Mar 1];30(2):340–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19834106>
33. Casanova G, Bossardi Ramos R, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of Low-Dose Versus Placebo or Conventional-Dose Postmenopausal Hormone Therapy on Variables Related to Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;100(3):1028–37. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2014-3301>
34. Matsui S, Yasui T, Tani A, Kato T, Uemura H, Kuwahara A, et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. *Climacteric*

- [Internet]. 2014;17(2):191–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164272>
35. Posadzy-Malaczynska A, Rajpold K, Woznicka-Leskiewicz L, Marcinkowska J. Hemodynamic and metabolic effects of estrogen plus progestin therapy in hypertensive postmenopausal women treated with an ACE-inhibitor or a diuretic. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2014;104(1):38–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-014-0755-6>
  36. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2006 Sep [cited 2016 Mar 1];8(5):538–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918589>
  37. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton E a, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014;161(4):249–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069991>
  38. Kalyan S, Hitchcock CL, Sirrs S, Pudek M, Prior JC. Cardiovascular and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate versus conjugated equine estrogen after premenopausal hysterectomy with bilateral ovariectomy. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2010 May [cited 2016 Mar 3];30(5):442–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411996>
  39. Springer AM, Foster-Schubert K, Morton GJ, Schur EA. Is there evidence that estrogen therapy promotes weight maintenance via effects on leptin? *Menopause* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Mar 3];21(4):424–32. Available from:



<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3968225&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

40. Gravena A a F, Brischiliari SCR, Lopes TCR, Agnolo CMD, Carvalho MDB, Peloso SM. Excess weight and abdominal obesity in postmenopausal Brazilian women: a population-based study. *BMC Womens Health* [Internet]. 2013;13:46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3833652&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 21 [cited 2016 Mar 4];356(25):2591–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582069>
42. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL. Lung cancer and hormone replacement therapy - Authors' reply. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;375(9709):118–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60041-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60041-4)
43. Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* [Internet]. 2012;19(3):257–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3443956&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. ACOG. Hormone Therapy and Heart Disease. *Comm Opin*. 2013;565(565):1–4.
45. De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013;74(4):391–2.