

EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS DO ESTRADIOL SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM MULHERES APÓS A MENOPAUSA COM HIPERTENSÃO ARTERIAL ESTÁGIO II.

ACUTE AND CHRONIC EFFECT OF ESTRADIOL ON BLOOD PRESSURE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH CLASS II HYPERTENSION

Autores: Israel Nunes Alecrin, José Mendes Aldrighi, Márcia Azevedo Caldas, Elis Nogueira Silva, Paulo Rogério de Oliveira, José Antônio Franchini Ramires.

Instituição: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP)

Resumo

Introdução: A terapia hormonal da menopausa (THM) é amplamente utilizada para alívio dos sintomas relacionados à menopausa, prevenção e tratamento da osteoporose; porém, seu uso em mulheres hipertensas estágio II ainda não está definido.

Objetivo: Avaliar os efeitos agudos e crônicos do estradiol, em doses fisiológicas, sobre a pressão arterial sistêmica em mulheres após a menopausa com hipertensão arterial estágio II e em tratamento.

Metodologia: Foram avaliadas 34 mulheres com média etária de $58,58 \pm 3,5$ anos, distribuídas em dois grupos: 17 usuárias de estradiol (1 mg, via oral) denominadas grupo estradiol (GE) e 17 usuárias de placebo, chamadas de grupo placebo (GP). O estudo teve duração de 12 semanas e foi do tipo prospectivo, randomizado, duplo-cego. A pressão arterial foi medida usando um aparelho automático e de forma contínua, no momento basal, após 90 minutos e 12 semanas da administração do estradiol e do placebo. Todas estavam em uso de medicação anti-hipertensiva como os inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio (ECA), diuréticos e alfa-metildopa.

Resultados: As concentrações séricas do estradiol nos três momentos do estudo foram de 20 ± 0 , 85 ± 50 , 120 ± 74 pg/ml ($p < 0,001$) no GE e no GP foi igual 20 ± 0 pg/ml no momento basal, 90 minutos e 12 semanas após tratamento. A pressão arterial sistólica (PAS) no grupo estradiol foi de 153 ± 22 , 152 ± 17 e 149 ± 16 mmHg no momento basal, após 90 minutos e 12 semanas após tratamento, respectivamente ($p < ns$) e a pressão arterial diastólica (PAD) foi de 95 ± 12 , 91 ± 10 e 93 ± 9 mmHg no momento basal, após 90 minutos e 12 semanas após o tratamento, respectivamente ($p < ns$).

Conclusões: Não ocorreram diferenças estatisticamente significantes intra-grupo e entre os grupos estradiol e placebo para PAS e PAD nos três momentos do estudo, o que nos permitiu concluir que mulheres após a menopausa, hipertensas e sob terapia anti-hipertensiva não exibem contra-indicação à THM com estradiol administrada durante 12 semanas.

Abstract

Background: hormonal replacement therapy (HRT) is widely used to relieve menopausal symptoms and to prevent and treat osteoporosis. But its effect on blood pressure in hypertensive postmenopausal women is unknown.

Objectives: To evaluate the acute and chronic effects of estradiol, in physiologic doses, in postmenopausal women with class II hypertension.

Methods: Thirty four hypertensive postmenopausal women, mean age $58,58 \pm 3,5$ years old, prospectively double blind randomized to receive placebo ($n=17$) or oral estradiol ($n=17$), at dose of 1 mg per day, during 12 consecutive weeks. Blood pressure was measured during baseline, 90 minutes and 12 weeks after estradiol or placebo administration, using automatic device the antihypertensive medication didn't change during the study.

Results: baseline, 90 minutes and 12-weeks estradiol levels 20 ± 0 , 85 ± 50 and 120 ± 74 pg/ml ($p < 0,001$) respectively in estradiol group. In placebo group the estradiol level was 20 ± 0 pg/ml in there moments. Baseline, 90 minutes and 12-weeks blood pressure was 153 ± 22 , 152 ± 17 and 149 ± 16 mmHg in estradiol group and 95 ± 12 , 91 ± 10 and 93 ± 9 mmHg in placebo group, respectively ($p < ns$).

Conclusions: no differences statistics significant intra-group and among the groups estradiol and placebo on blood pressure in the three moments of the study, what allowed to conclude us that HRT may not be harmful in hypertensive postmenopausal women using antihypertensives medications.

Introdução

Apesar de todo avanço biotecnológico e do conhecimento genético que permitiram novos recursos diagnósticos e opções terapêuticas na cardiologia moderna, a doença cardiovascular (DCV) continua sendo a principal causa de óbito entre as mulheres nos países desenvolvidos e no Brasil^{1,2}.

A incidência da DCV aumenta com a idade e difere significativamente entre os sexos, sendo menor entre as mulheres antes da menopausa quando comparada aos homens de mesma faixa etária. No entanto, estudos epidemiológicos demonstram aumento progressivo na incidência e prevalência da DCV após a menopausa, igualando aos homens após 60 anos de idade³⁻⁵.

Dentre os principais fatores de risco implicados na gênese da DCV destacam-se a hipertensão arterial sistêmica e a menopausa⁶⁻⁸.

A falência ovariana após a menopausa, associada ao processo de envelhecimento, propicia condições de risco que se interligam para a eclosão da HAS; entre elas, destacam-se o ganho de peso, a mudança na distribuição da gordura corporal de ginecóide para andróide, o aumento da resistência à insulina e o perfil lipídico aterogênico⁹⁻¹⁴.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta elevada prevalência na população adulta mundial, sendo um dos mais importantes fatores de risco para DCV pela possibilidade de desenvolver a hipertrofia ventricular esquerda, a dilatação ventricular, a progressão da aterosclerose e a doença arterial coronária^{1,15}.

A pressão arterial sistólica (PAS) aumenta com o avançar da idade em ambos os sexos. A pressão arterial diastólica (PAD), por sua vez, aumenta até a idade de 60 anos e, a partir daí, sofre um declínio, resultando em uma pressão de pulso elevada. A HAS é mais prevalente nos homens até a quinta década de vida, e após 55 anos de idade as mulheres apresentam maior prevalência^{1,14,16}.

A influência da menopausa sobre a pressão arterial permanece controversa devido à não-homogeneidade entre os vários estudos¹⁷⁻²⁰. Staessen et al. (1989)¹⁸ e Tremollieres (1999)²⁰ demonstraram significativo aumento da pressão arterial em mulheres após a menopausa quando comparadas com mulheres no menacme. Entretanto, o estudo Framingham não constatou nenhuma elevação da pressão arterial com a menopausa¹⁷.

É lógico supor que pelo fato do estradiol ter propriedades vasodilatadoras^{21,22}, e pela constatação de grande densidade de receptores de estrogênio nos grandes vasos e no coração^{23,24}, o hipoestrogenismo resultante da menopausa possa interferir na pressão arterial sistêmica^{18-20,25}.

Escassos são os estudos que mensuraram os efeitos da terapia hormonal (TH) sobre a pressão arterial sistêmica em mulheres hipertensas.

Alguns estudos revelaram que a TH promove importantes alterações hemodinâmicas por meio da restauração da função endotelial, aumento do débito cardíaco e da velocidade do fluxo arterial; diminuição da resistência vascular periférica, da pressão arterial sistólica, diastólica e da frequência cardíaca (FC)²⁶⁻²⁸.

A TH como conduta cardioprotetora na mulher após a menopausa ainda é assunto controverso e inexistem investigações que analisem as repercussões do estradiol, em concentrações fisiológicas, sobre a pressão arterial em mulheres após a menopausa com hipertensão arterial estágio II.

Por isso, motivamo-nos a investigar no presente estudo os efeitos agudos e crônicos do estradiol, em doses fisiológicas, sobre a pressão arterial sistêmica estágio II.

Casuística

No período de janeiro de 1998 a dezembro de 2001, foram selecionadas 44 mulheres após a menopausa com diagnóstico de HAS, atendidas no InCor.

Para obtenção dessa casuística foram analisados 160 prontuários de mulheres matriculadas no InCor, fornecidos pelo Setor de Informática e Setor de Arquivo de Documentação Médica e Estatística (SAME), por meio do cruzamento das informações: mulheres hipertensas com idade entre 40 e 65 anos e que realizariam o exame ecocardiográfico no laboratório de ecocardiografia.

Assim, a partir de então, mantivemos contato, por ligação telefônica ou telegrama com 42 mulheres que concordaram em participar do estudo.

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP, e todas as mulheres participantes foram informadas sobre os procedimentos que seriam realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- mulheres menopausadas;
- idade de 40 a 65 anos;
- diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica essencial;
- ausência de terapia de reposição hormonal (TRH).

A menopausa foi definida como a última menstruação, confirmada retrospectivamente após amenorréia de 12 meses, e concentrações séricas de hormônio folículo-estimulante (FSH) > 40 mUI/ml, hormônio luteinizante

(LH) > 30 mUI/ml, estradiol (Est) < 20 pg/ml e idade superior a 40 anos, obtidos pela história clínica e exames laboratoriais²⁹. As mulheres com antecedentes de histerectomia ou ooforectomia também realizaram as dosagens hormonais de FSH, LH e estradiol.

Em relação ao diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica foram utilizados os valores estabelecidos pelo JNC-VII (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2004)³⁰.

Foram definidos como critérios de exclusão:

- mulheres no menacme e na senilidade;
- usuárias de esteróides sexuais ou moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMS) nos últimos 12 meses;
- mulheres em uso de digitálicos, antidepressivos e anticoagulantes;
- tabagismo;
- doenças neoplásicas ou suspeita;
- antecedentes de doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, insuficiência coronariana, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca e valvopatias de repercussão moderada ou importante;
- antecedentes de eventos tromboembólicos;
- mulheres com indicação formal de THM;
- incapacidade de assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Após a obtenção da história clínica, dados dos prontuários e verificação da pressão arterial (PA) foram excluídas 8 mulheres na primeira consulta. Quatro apresentavam disfunção sistólica do VE, uma tinha insuficiência aórtica de grau moderado, duas ainda menstruavam (estavam no menacme) e uma por contra-indicação à terapia de reposição hormonal.

A casuística final foi de 34 pacientes, sendo 17 mulheres sorteadas para receberem THM (grupo estradiol) e 17 para receberem placebo (grupo placebo).

As pacientes incluídas no estudo apresentavam HAS nos estágios II e estavam em tratamento no InCor havia mais de cinco anos.

Os critérios de inclusão e exclusão foram confirmados pela história clínica, avaliação cardiológica, exame físico e ginecológico, exames laboratoriais e de imagens, de acordo com suas indicações e conforme discriminados a seguir:

- hemograma completo, perfil lipídico, glicemia, sódio, potássio, uréia e creatinina.
- FSH, LH e estradiol;
- exame de Papanicolau (colpocitologia oncológica);
- mamografia;
- eletrocardiograma com esforço físico;
- ecocardiograma com estudo Doppler.

O exame ginecológico e o exame físico foram realizados pelo pesquisador no Ambulatório da Saúde da Mulher Climática (ASMUC), no Centro de Saúde Geraldo de Paula Souza da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP).

A pesquisa de insuficiência coronariana foi realizada pela história clínica e eletrocardiograma com esforço físico em todas as pacientes. Todas as mulheres tinham história clínica e exame físico feito por cardiologista e todas essas informações foram obtidas na avaliação dos prontuários.

Foi considerado tabagismo o uso de tabaco em qualquer quantidade. Essa informação foi obtida em entrevista com a mulher na primeira consulta. Aquelas que tinham utilizado o tabaco e parado havia mais de 12 meses foram consideradas ex-tabagistas.

As características demográficas, epidemiológicas e clínicas do grupo estradiol (GE) e do grupo placebo (GP) estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição das variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas nos grupos estradiol e placebo no momento basal.

Variáveis	GE (n=17)	GP (n=17)	p
Idade (anos) *	57,65 ± 4,00	59,53 ± 3,00	ns
Raça #			
Raça Branca	14 (82,35%)	14 (82,35%)	ns
Raça Negra	03 (17,65%)	03 (17,65%)	ns
Idade da menopausa (anos) *	48,71 ± 4,62	49,29 ± 2,37	ns
Tempo de menopausa (anos) *	8,59 ± 6,84	10,18 ± 3,54	ns
Tipo de menopausa #			
Natural	14 (82,35%)	12 (70,59%)	ns
Cirúrgica	03 (17,65%)	05 (29,41%)	ns
Diabetes melito #	04 (23,53%)	05 (29,41%)	ns
Medicações #			
IECA	13 (76,47%)	17 (100%)	ns
Diuréticos	14 (82,35%)	09 (52,94%)	ns
Alfa-metildopa	03 (17,65%)	04 (23,53%)	ns
Tempo de HAS (anos) *	14 ± 9	18 ± 6	ns

GE = grupo estradiol, GP = grupo placebo. * Os valores são expressos como média ± um desvio-padrão. # Os valores são expressos em frequências absoluta (n) e relativa (%). IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio, HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Métodos

TIPO E DINÂMICA DO ESTUDO

O presente estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. As 34 mulheres foram randomizadas consecutivamente em 2 grupos de 17 mulheres, de acordo com os fármacos que seriam administrados: estradiol ou placebo.

O estradiol, na concentração de 1 mg por comprimido, e o placebo apresentavam as mesmas características: cor azul, comprimidos com o mesmo diâmetro, em frascos de vidro com tampa branca, contendo 90 comprimidos, e identificados com as letras "A" (estradiol) ou "B" (placebo). Essa preparação foi feita pelo laboratório Medley, que nos forneceu 50 frascos gratuitamente e especificamente para este estudo.

As mulheres recebiam o frasco "A" ou "B" de acordo com o protocolo de estudo. Todas foram orientadas a ingerir um comprimido, via oral, após o teste agudo, durante 12 semanas.

O estudo foi realizado em duas etapas: na primeira, visamos analisar os efeitos agudos do estradiol sobre a PA após 90 minutos da administração do fármaco; na segunda, objetivamos estudar as repercussões do estradiol sobre a PA após 12 semanas.

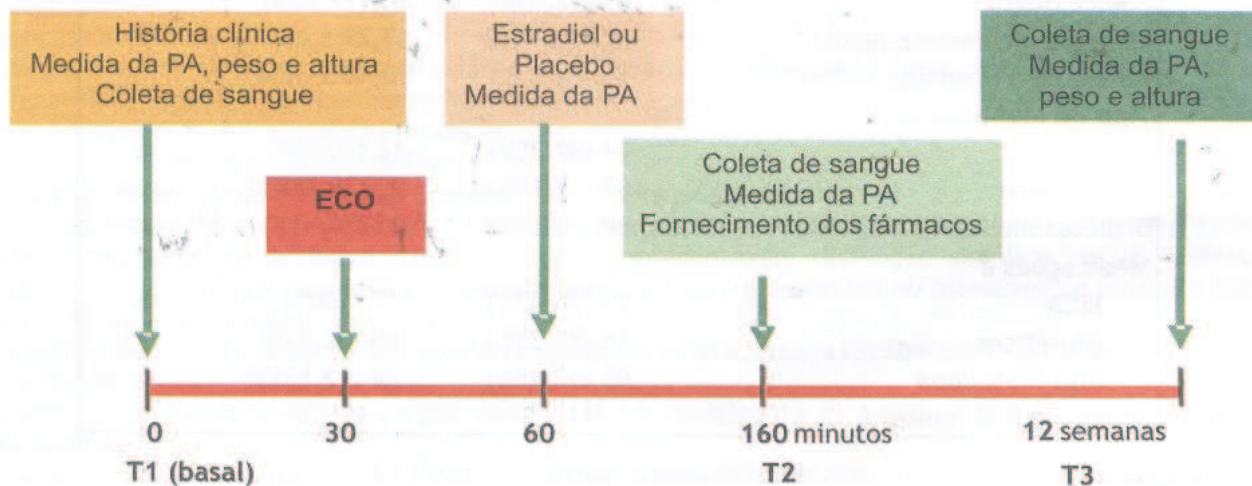
Protocolo de estudo

Na véspera da primeira etapa do estudo - teste agudo, convocava-se duas mulheres e as orientava, por telefone, a fazer jejum a partir das 22 horas, manutenção dos seus medicamentos de uso contínuo, assim como sobre o horário do exame no laboratório de ecocardiografia do InCor, entre 8:00 e 12:00 horas aos sábados. O esquema do protocolo de estudo dessa etapa está ilustrado na Figura 1.

Após a chegada ao Setor de Ecocardiografia, colhia-se a sua história clínica, media-se a PA, verificava-se o peso e a altura e a seguir realizava-se o ecocardiograma com a mulher em decúbito dorsal, momento em que se verificava mais três medidas consecutivas da PA em aparelho digital e calculava-se a sua média. Também, por meio da punção de uma das veias do antebraço esquerdo ou direito, com escalpe 21 acoplado à seringa,

coletavam-se 20 ml de sangue, que eram distribuídos em 3 tubos de ensaio de forma homogênea e centrifugados para obtenção do soro, sendo mantidos no freezer; 48 horas depois realizavam-se as dosagens do FSH, LH e estradiol. Os tubos de ensaio eram previamente identificados com o nome da mulher, o registro hospitalar e, como "PRÉ", para saber que a amostra foi colhida antes da administração da medicação e "PÓS", para os tubos de ensaio que receberiam a segunda amostra de sangue, após o uso do estradiol ou placebo.

Figura 1 - Esquema das etapas do protocolo de estudo. T1 = momento basal, T2 = 90 minutos após administração do fármaco, T3 = 12 semanas após administração do estradiol ou placebo. ECO = ecocardiograma, PA = pressão arterial.



Após registro da história clínica, verificação da PA, medida da altura e peso, coleta de sangue e realização do ecocardiograma, administrava-se um comprimido de 1 mg de estradiol ou placebo, conforme sorteio. Ingerido o comprimido, todas aguardavam sentadas em torno de 90 minutos para segunda medida da PA e coleta de mais 20 ml de nova amostra de sangue, que era novamente distribuída em três tubos de ensaio e centrifugados, conforme a primeira coleta. Dosavam-se o FSH, o LH e o estradiol com o objetivo de avaliar se haviam ocorrido alterações nas concentrações séricas de estradiol e se sua concentração era compatível com a fisiológica.

Após a medida da PA e a coleta da segunda amostra de sangue, fornecia-se à mulher o frasco com 90 comprimidos, que correspondia à droga administrada nessa primeira etapa do estudo (teste agudo), com orientação em relação à dosagem, modo de administração da droga, informações sobre possíveis efeitos colaterais e número de telefone do pesquisador para tirar dúvidas.

Na segunda etapa do estudo - teste crônico, as mulheres ingeriam a medicação por 12 semanas e eram novamente avaliadas, como mostrado no esquema da Figura 1. Como na primeira etapa do estudo, todas as mulheres foram orientadas na véspera, por telefone, quanto à necessidade da manutenção dos medicamentos de uso contínuo e horário dos exames (8:00 - 12:00 horas). Após assumirem o decúbito dorsal, registrava-se a média de 3 medidas da pressão arterial sistêmica e colhia-se 20 ml de sangue em veia periférica, da mesma forma que o descrito na primeira etapa.

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio-padrão, e as variáveis qualitativas, em frequências absolutas (n) e relativas (%).

O teste t de Student foi utilizado para a comparação dos resultados médios dos grupos de mulheres que ingeriram placebo ou estradiol quanto a uma variável quantitativa.

A verificação da suposição de normalidade das variáveis contínuas foi feita pelo teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov.

Para avaliar a existência de uma possível associação (dependência) entre duas variáveis qualitativas, foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou de Fisher.

O experimento realizado apresenta diferentes medidas da mesma unidade experimental, ou seja, em cada paciente as variáveis relacionadas a PA e a dosagem dos hormônios foram mensuradas em três diferentes momentos: basal (T1), 90 minutos após o basal (T2) e 12 semanas após o momento 2 (T3). Essas variáveis representam o principal objeto de estudo, e são denominadas variáveis-resposta.

A suposição de normalidade de cada uma das variáveis-resposta, com exceção da variável hormônio estradiol,

foi aceita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, que apresentou todos os p-valores maiores que 5%. Por esse motivo, a técnica estatística utilizada para a avaliação dos efeitos de grupo (placebo ou estradiol) e momento do estudo (basal, 90 minutos e 12 semanas) em cada uma das variáveis-resposta foi a Análise Univariada de Perfis, também conhecida como Análise de Variância para Medidas Repetidas (ANOVA), através do programa SPSS (versão 8).

Para a comparação de medidas repetidas da variável hormônio estradiol, que não apresentou a suposição de normalidade satisfeita, foi realizado o teste não paramétrico de Friedman.

Para todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi de alfa < 0,05.

Resultados

VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS NOS GRUPOS ESTRADIOL E PLACEBO

A frequência cardíaca (FC) apresentou comportamento similar nos dois grupos, com diminuição após 90 minutos (T2) em relação ao momento basal (T1) tanto no grupo estradiol como no placebo. Após 12 semanas (T3), o grupo estradiol apresentou maior diminuição da média da FC, enquanto o grupo placebo manteve a mesma FC do momento T2. Entretanto, a média da frequência cardíaca não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e estradiol nos 3 momentos estudados.

A análise comparativa das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) mostraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os GE e GP em nenhum dos momentos estudados; também não houve diferença entre os momentos T1, T2 e T3 tanto no GE como no GP (Tabela 2, Gráficos 1 a 3).

O índice de massa corpórea (IMC) mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os GE e GP em nenhum dos momentos estudados.

Tabela 2 - Médias das variáveis hemodinâmicas e do índice de massa corpórea nos grupos estradiol e placebo nos momentos basal, 90 minutos e 12 semanas após medicação.

VARIÁVEIS	MOMENTOS	GE	GP	P
FC (bpm)	basal (T1)	69 ± 11	67 ± 12	ns
	90 min (T2)	65 ± 9 *	64 ± 10 *	ns
	12 sem (T3)	61 ± 10 #	64 ± 8 #	ns
PAS (mmHg)	basal (T1)	153 ± 22	149 ± 16	ns
	90 min (T2)	152 ± 17	152 ± 15	ns
	12 sem. (T3)	149 ± 16	149 ± 14	ns
PAD (mmHg)	basal (T1)	95 ± 12	93 ± 10	ns
	90 min (T2)	91 ± 10	94 ± 9	ns
	12 sem (T3)	93 ± 9	94 ± 10	ns
IMC (kg/m ²)	basal (T1)	28,9 ± 4	28,0 ± 4	ns
	90 min (T2)	28,9 ± 4	28,0 ± 4	ns
	12 sem (T3)	29,0 ± 4	28,4 ± 4	ns

GE = grupo estradiol, GP = grupo placebo, p = probabilidade de significância entre os grupos. Os valores são expressos como média ± um desvio-padrão. * valores de p<0,001 no mesmo grupo (T1 vs T2). # valores de p<0,005 no mesmo grupo (T1 vs T3). FC = frequência cardíaca (em batimentos por minuto - bpm), PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, IMC = índice de massa corpórea, min = minutos, sem = semanas

Gráfico 1 - Perfis médios (erros-padrão) da variável frequência cardíaca (FC) quanto aos grupos de mulheres e ao tempo de estudo

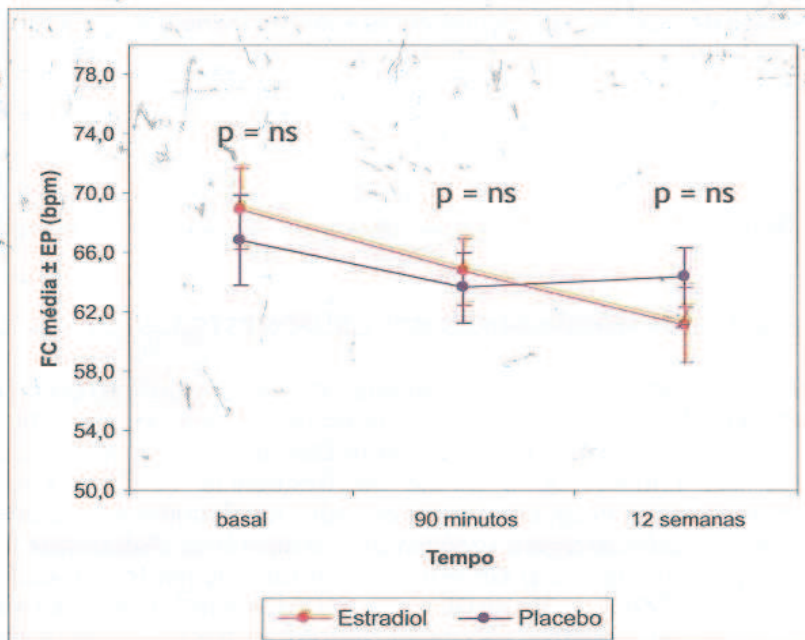


Gráfico 2 - Perfis médios (erros-padrão) da variável pressão arteria sistólica (PAS) quanto aos grupos de mulheres e ao tempo de estudo

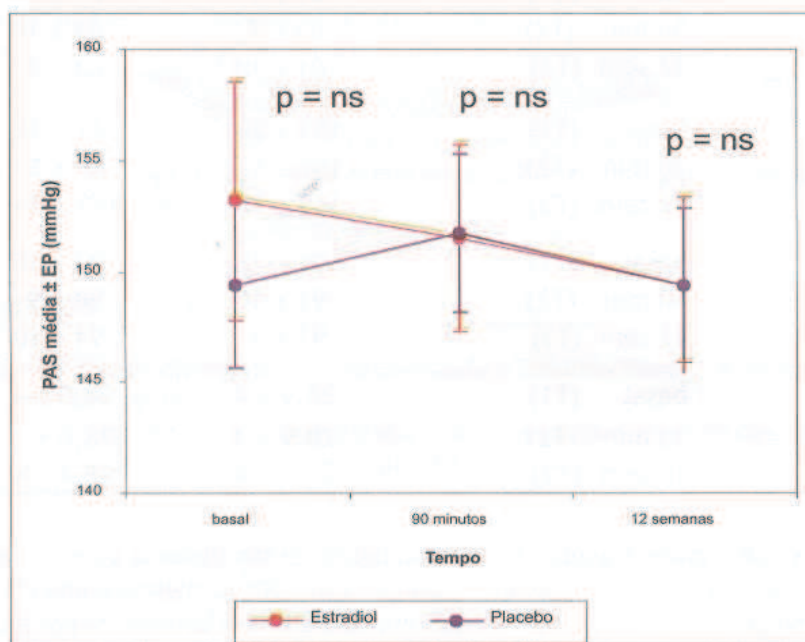
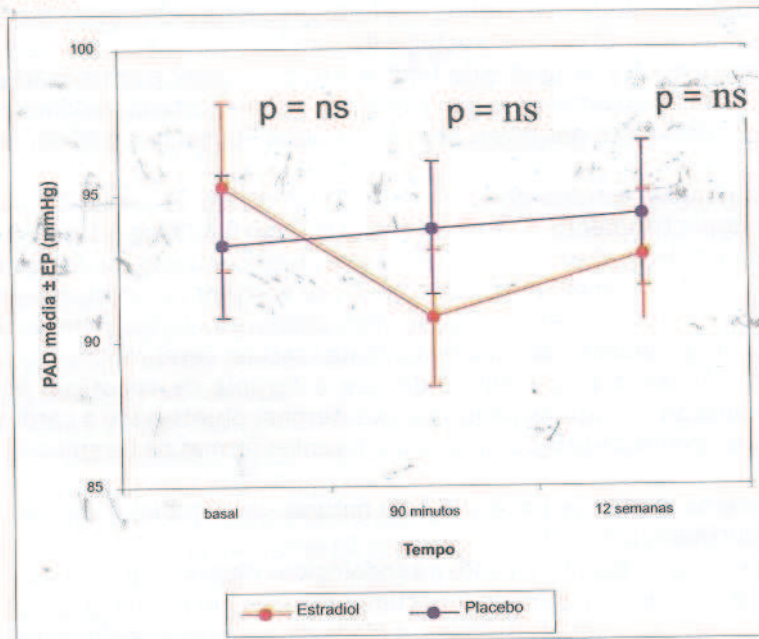


Gráfico 3 - Perfis médios (erros-padrão) da variável pressão arterial diastólica (PAD) quanto aos grupos de mulheres e ao tempo de estudo



DOSAGENS SÉRICAS DOS HORMÔNIOS FOLÍCULO-ESTIMULANTE, LUTEINIZANTE E ESTRADIOL NOS GRUPOS ESTRADIOL E PLACEBO

Os resultados da análise de variância com dois fatores (grupo e tempo) e medidas repetidas em um fator (tempo) para as variáveis FSH e LH estão apresentados na Tabela 3. O grupo estradiol apresentou queda significativa ($p < 0,001$) dos níveis de FSH e LH após 12 semanas de uso da medicação (T3) e o grupo placebo não apresentou alteração em todos os momentos do estudo. Assim após 12 semanas de tratamento, o grupo estradiol apresentou menor dosagem de FSH e LH que o grupo placebo.

O estradiol foi a única variável-resposta em estudo que não apresentou a suposição de normalidade satisfeita ($p < 0,03$ no teste de Kolmogorov-Smirnov). Todas as pacientes do grupo placebo apresentaram estradiol igual a 20 pg/ml, em todos os tempos estudados, o que ocorreu também no grupo estradiol no momento basal. A análise comparativa apenas do grupo estradiol nos três momentos estudados mostrou haver um aumento significativo da concentração sérica de estradiol 90 minutos após sua administração e também 12 semanas após o tratamento, de forma que o GE apresentou nos momentos T2 e T3 maiores níveis de estradiol sérico que o GP (Tabela 3).

Tabela 3 - Médias das concentrações séricas dos hormônios FSH, LH e estradiol nos grupos estradiol e placebo nos momentos basal, 90 minutos e 12 semanas após medicação.

VARIÁVEIS	MOMENTOS	GE	GP	P
FSH (mUI/ml)	basal (T1)	67 ± 19	70 ± 28	ns
	90 min (T2)	71 ± 17	70 ± 28	ns
	12 sem (T3)	33 ± 19 #	72 ± 29	<0,001
LH (mUI/ml)	basal (T1)	20 ± 9	25 ± 10	ns
	90 min (T2)	20 ± 7	24 ± 11	ns
	12 sem (T3)	12 ± 7 #	25 ± 10	<0,001
EST (pg/ml)	basal (T1)	20 ± 0	20 ± 0	ns
	90 min (T2)	85 ± 50 *	20 ± 0	<0,001
	12 sem (T3)	120 ± 74 #	20 ± 0	<0,001

GE = grupo estradiol, GP = grupo placebo, p = probabilidade de significância entre os grupos. Os valores são expressos como média ± um desvio-padrão. * valores de $p < 0,001$ no mesmo grupo (T1 vs T2). # valores de $p < 0,001$ no mesmo grupo (T1 vs T3). FSH = hormônio folículo-estimulante, LH = hormônio luteinizante, Est = estradiol, min = minutos, sem = semanas

Discussão

Este é o primeiro estudo brasileiro que avaliou os efeitos agudos e crônicos do estradiol em mulheres após a menopausa com hipertensão arterial sistêmica estágio II.

Neste estudo analisamos os efeitos agudos de 1 mg de estradiol sobre a pressão arterial (PA) de mulheres em uso de anti-hipertensivos e comparamos com o grupo placebo (estudo randomizado). Nossos resultados demonstraram não haver alterações nos níveis pressóricos após 90 minutos e 12 semanas da administração de estradiol.

Recentemente, dois grandes estudos clínicos - HERS 31 e o WHI 32 - não demonstraram cardioproteção secundária e primária, respectivamente, em usuárias de TRH com 0,625 mg estrogênio conjugado equino (ECE) associado a 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) e ao contrário, evidenciaram aumento do risco de doença cardiovascular, eventos tromboembólicos e acidente vascular cerebral; e o grupo do WHI que utilizou somente o ECE não observou aumento do risco de eventos cardiovasculares, eventos tromboembólicos, câncer de mama, porém constataram aumento do risco de acidente vascular cerebral³³.

Apesar dessas controvérsias, somos adeptos de que a terapia de reposição hormonal com estrogênio conjugado equino associado ao acetato de medroxiprogesterona, objetivando a cardioproteção, deve ser vista com cautela. Por isso, uma avaliação prospectiva com diferentes formas de terapias de reposição hormonal faz-se necessária.

O nosso estudo avaliou os efeitos de um estrogênio natural - o estradiol -, em baixa dose, em mulheres no climatério não idosas e portadoras de HAS.

Ressaltamos que nosso estudo seguiu critérios metodológicos rigorosos quanto à homogeneidade dos grupos em relação à idade, ao período de vida da mulher (o climatério), ao índice de massa corpórea, às características clínicas, ao tempo de hipertensão arterial sistêmica, à idade da menopausa e à quantificação do perfil hormonal basal; além do mais, trata-se de estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. A literatura não mostra nenhuma investigação com todos esses cuidados, o que torna nosso estudo inédito.

A escolha do estradiol na dose de 1 mg, por via oral, e as determinações séricas do FSH, LH e estradiol no momento basal, após 90 minutos da medicação e ao término de 12 semanas de acompanhamento, também foram particularidades metodológicas inéditas deste trabalho. O estradiol na dose de 1 mg proporciona concentrações séricas de 0,5 a 0,9 mg por dia, semelhantes às encontradas na metade do ciclo menstrual da mulher no menacme^{34,35}.

Preferimos o estradiol em face de suas características farmacológicas semelhantes ao estrogênio endógeno, diferentemente do estrogênio conjugado equino, que contém vários subtipos de esteróides equinos com importantes diferenças em suas propriedades farmacológicas³⁶. Além disso, evitamos a associação com o acetato de medroxiprogesterona, preocupados com um possível viés no que tange a HAS. Porém, estávamos seguros da administração isolada do estradiol por três meses e da proteção contra a hiperplasia de endométrio nas mulheres com útero, conforme demonstrado por Bortoletto et al. (1997)³⁷.

Antes de se analisarem mais atentamente nossos resultados, é importante considerar a influência de variáveis fisiológicas e hemodinâmicas; entre elas, destacam-se a idade, a frequência cardíaca, o ritmo cardíaco e a pré-carga³⁸⁻⁴⁰.

Em relação à idade, nossos resultados demonstraram que os dois grupos de mulheres apresentavam distribuição homogênea e todas estavam no climatério, não interferindo, portanto, nas medidas da PA.

Quanto à frequência cardíaca, nossos resultados revelaram que diminuiu após 90 minutos da administração dos fármacos nos dois grupos, sem nenhuma diferença entre os grupos placebo e estradiol. A queda da frequência cardíaca no grupo placebo mostrou o efeito do repouso sobre a mesma e excluiu o possível efeito agudo do estradiol sobre essa variável. Após 12 semanas do início do tratamento, os dois grupos apresentavam menor frequência cardíaca que a do momento basal, mas sem diferença estatística entre os grupos placebo e estradiol.

Uma vez que a superfície corpórea ou o índice de massa corpórea (IMC) podem interferir nos índices da PA, nós comparamos os valores basais do IMC com os encontrados após 12 semanas e não notamos diferença entre os dois grupos, ou seja, a THM não promoveu ganho de peso, concordando com os resultados de outros pesquisadores.^{3,11,41}

Observamos, tanto no grupo estradiol quanto no placebo, as mesmas características clínicas em relação ao tempo de hipertensão arterial sistêmica e à medicação anti-hipertensiva utilizada. A administração de 1 mg de estradiol via oral não interferiu nos níveis pressóricos nem tão pouco houve necessidade de ajustar a posologia dos medicamentos antihipertensivos, pois a PA das mulheres em ambos os grupos estavam controladas.

Voutilainen et al. (1993)⁴² demonstraram que a reposição de 2 mg de estradiol associado a 0,25 mg de levonorgestrel ou 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, em mulheres climatéricas saudáveis, durante 5,8 anos não influenciou nos níveis da pressão arterial sistêmica, na frequência cardíaca e no IMC. Apesar de esses pesquisadores terem utilizado uma casuística diferente da nossa, como pacientes saudáveis, sem hipertensão arterial sistêmica, nossos achados foram semelhantes.

Diferentemente de nossos resultados, SNABES et al. (1997)⁴³, em estudo tipo "crossover", demonstraram que, após 12 semanas da administração de 2 mg de estradiol, em mulheres normotensas, não ocorreu nenhuma

alteração da PA e tampouco da frequência cardíaca apesar de terem utilizado doses suprafisiológicas de estrogênio⁴⁴.

Sumino et al. (2003)⁴⁵ avaliaram mulheres normotensas e hipertensas em uso de THM com 0,625 mg de estrogênio conjugado equino associado a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 12 meses e os seus resultados mostraram que a THM não alterou os níveis de pressão arterial nas normotensas e hipertensas em tratamento com antihipertensivos. Esses resultados são iguais aos encontrados em nosso estudo.

Karjalaine et al (2004)⁴⁶ avaliaram o impacto da TRE com estradiol via oral e transdérmico sobre os níveis séricos do peptídeo natriurético atrial (ANP), o fragmento terminal do ANP, peptídeo natriurético tipo B (BNP), aldosterona e renina; e sua repercussão sobre a pressão arterial sistêmica (PA). Eles constataram aumento dos níveis séricos do fragmento terminal do ANP e diminuição estatisticamente significativa dos níveis da PA; enquanto, os níveis séricos do ANP, BNP, aldosterona e renina não apresentaram alterações significativas. A diminuição da PA foi atribuída, em parte, ao aumento sérico do fragmento terminal do ANP.

No estudo realizado por Seely et al. (2004)⁴⁷ em que utilizaram o estrogênio conjugado equino por 6 meses em mulheres hipertensas e normotensas menopausadas, eles observaram aumento dos níveis plasmáticos do angiotensinogênio; diminuição da renina ativada e enzima conversora de angiotensinogênio (ECA) e a pressão arterial manteve-se inalterada nas normotensas e hipertensas.

Nosso estudo apresenta importante relevância clínica pela alta prevalência da hipertensão arterial sistêmica na população feminina após a menopausa; e que essa é um dos mais importantes fatores de risco cardiovascular por estar relacionada à disfunção endotelial, à hipertrofia ventricular esquerda, à miocardiopatia hipertensiva e à disfunção diastólica do VE, e que estes aumentam a morbidade e mortalidade^{1,3,11,15,16,18,27,28}.

De fato, muitas mulheres com hipertensão arterial sistêmica após a menopausa também apresentam afecções e sintomas em que a THM torna-se imperativa e este estudo nos dá segurança na sua utilização em mulheres após a menopausa com hipertensão arterial estágio II.

Apesar da metodologia rigorosa empregada neste estudo e da nossa casuística expressar um cenário clínico que acontece na vida real, nosso trabalho restringiu-se a mulheres após a menopausa, com hipertensão arterial sistêmica estágio II e nas quais utilizamos o estradiol isolado por apenas 12 semanas, não podendo nossos resultados serem extrapolados para TM de maior duração.

Os resultados demonstrados no presente estudo nos levam a insistir em pesquisas com o uso do estradiol, em doses baixas e com maior número de mulheres, para que possamos avaliar o real impacto do tratamento com estrogênio a longo prazo sobre a HAS e indiretamente sobre a cardioproteção.

Referências:

1. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association; 2001. p 1-38.
2. Mansur AP, Favarato D, Souza MF, Avakian SD, Aldrighi JM, Cesar LA, et al. Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:497-510.
3. Farag NH, Matthews SC, Brzezinski E, Nelesen RA, Mills PJ. Relationship between central obesity and cardiovascular hemodynamic indices in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004;81:465-7.
4. Eaker E, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993;88:1999-2009.
5. Capewell S, Mac Intyre K, Stewart S. Age sex and social trends in out-of hospital cardiac deaths in Scotland 1986-1995: a retrospective cohort study. *Lancet* 2001;358:1213-7.
6. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;328:1069-75.
7. Hu FB, Willett WC. Carbohydrate metabolism, obesity, and diabetes mellitus. In: Douglas P; ed. *Cardiovascular health and disease in women*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002, p. 39-69.
8. Skerrett PJ, Spelsberg A, Manson JA. Carbohydrate metabolism, obesity, and diabetes mellitus. In: Douglas P; ed. *Cardiovascular health and disease in women*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002, p. 39-69.
9. Sumino H, Ichikawa S, Itoh H, Utsugi T, Ohyama Y, Umeda M, et al. Hormone replacement therapy decreases insulin resistance and lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with impaired and normal glucose tolerance. *Horm Res* 2003;60:134-42.
10. Sumino H, Ichikawa S, Yoshida A, Murakami M, Kanda T, Mizunuma H, et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, abdominal fat distribution, and lipid levels in Japanese postmenopausal women. *Int J Obes relat Metab Disord* 2003;27:1044-51.
11. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanism responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004 (Epub ahead of print).
12. Sullivan JM, Fowlkes LP. The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol*

1996;8 (2 Suppl):365-403.

13. Schunkert H, Danser J, Hense HW, Derkx FHM, Kurzinger S, Riegger GAJ. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39-45.
14. Bittner V, Oparil S. Hypertension. In: Douglas P; ed. Cardiovascular health and disease in women. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002, p. 93-139.
15. Roccella EJ, Bowler AE. Hypertension as a risk factor. *Cardiovasc Clin* 1990;20:49-63.
16. Conroni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 1989;149:780-8.
17. Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976;103:304-11.
18. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427-33.
19. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-6.
20. Tremollieres FA, Poulles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French Women. *Atherosclerosis* 1999;142:415-23.
21. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO III. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994a;90:786-791.
22. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994b;89:52-60.
23. Karas RH, Patterson BL, Mendelson ME. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptors. *Circulation* 1994;89:353-6.
24. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-10.
25. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 1998;32:764-9.
26. Pines A, Fisman EZ, Ayalon D, Drory Y, Averbuch M, Levo Y. Long-term effects of hormone replacement therapy on Doppler-derived parameters of aortic flow in postmenopausal women. *Chest* 1992;102:1496-8.
27. Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Dembinska-Kiec A, Malczewska-malec M, Zdzienicka A, Guevara I. The effect of hormone replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women with hypertension. *Med Sci Monit* 2004;10:CR55-61.
28. Berry KL, Cameron JD, Dart AM, Dewar EM, Gatzka CD, Jennings GL, et al. Large-artery stiffness contributes to the greater prevalence of systolic hypertension in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:368-73.
29. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990. Reports of a WHO scientific group. WHO: Geneva, 1996.
30. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
31. Hulley S; Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women - for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
32. Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
33. Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of Conjugated Equine Estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-12.
34. Weg RB. Demography. In: Mishell DR Jr (ed): Menopause: physiology and pharmacology: Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987:23-40.
35. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999;353:571-80.
36. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. Klinisch-pharmakologische besonderheiten der konjugierten equinen oestrogene: ist ihre anwendung zur postmenopausalen hormonsubstitution noch zeitgenab. *Arzneimitteltherapie* 1999;11:362-4.
37. Bortoletto CCR. Estudo morfológico e morfométrico do endométrio de mulheres na pós-menopausa durante terapêutica estrogênica contínua, associada ao acetato de medroxiprogesterona a cada dois, três e quatro meses. Tese de doutorado. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, 1997.
38. Voutilainen S, Kupari M, Hippelainen M, Karppinen K, Ventila M, Heikkila J. Factors influencing Doppler indexes of left ventricular filling in healthy person. *Am J Cardiol* 1991;68:653-9.
39. Stewart RAH, Joshi J, Alexander N, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. Adjustment for the influence of age and heart rate on Doppler measurements of left ventricular filling. *Br Heart J* 1992;68:608-12.
40. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:379-92.
41. Beljic T, Babic D, Marinkovic J, Prelevic GM. The effect of hormone replacement therapy on diastolic

- left ventricular function in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Maturitas* 1998;29:229-38.
42. Voutilainen S, Hippelainen M, Hulkko S, Karppinen K, Ventila M, Kupari M. Left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography in relation to hormonal replacement therapy in health postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1993;71:614-7.
43. Snabes MC, Payne JP, Kopelen HA, Dunn J, Young RL, Zoghbi WA. Physiologic estradiol replacement therapy and cardiac structure and function in normal postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Obstet Gynecol* 1997;89:332-9.
44. Fisman EZ, Tenenbaum A, Shapira I, Motro M, Pines A. The acute effects of sublingual estradiol on left ventricular diastolic function in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 1999;33:145-52.
45. Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Sakamaki T, Kurabayashi M. Effects of hormone replacement therapy on office and ambulatory blood pressure in Japanese hypertensive postmenopausal Women. *Hypertens Res.* 2003;26:369-76.
46. Karjalainen AH, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Heikkinen JE, Backstrom AC, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Effects of estrogen replacement therapy on natriuretic peptides and blood pressure. *Maturitas* 2004;47:201-8.
47. Seely EW, Brosnihan KB, Jeunemaitre X, Okamura K, Williams GH, Hollenberg NK, Herrington DM. Effects of conjugated oestrogen and droloxifene on the renin-angiotensin system, blood pressure and renal blood flow in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2004;60:315-21.