



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Doença Arterial Coronária na Pós-menopausa

**Sílvia Tatiana Carneiro Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Ricardo Tjeng

Co-orientador: Dr<sup>a</sup> Patrícia Tjeng

**Covilhã, abril de 2016**

*“As palavras são a nossa condenação. Com palavras se ama, com palavras se odeia. E, suprema irrisão, ama-se e odeia-se com as mesmas palavras!”*

*Eugénio de Andrade*

# Dedicatória

Aos meus Pais, ao Nando.  
Um brinde ao futuro!

## Agradecimentos

Aos meus Pais, que são e sempre foram excepcionais, por me darem todas as grandes oportunidades da minha vida, de crescer e na obrigação em dar o meu melhor todos os dias, em todas as áreas da minha vida;

Ao Nando, pelo apoio incondicional, pela força e por tudo o que já vivemos juntos, apesar da nossa tenra idade;

Ao Dr. Ricardo Tjeng, por me ter aceite como sua orientada neste trabalho, estando sempre disponível para me esclarecer e clarificar no meio de tantas responsabilidades;

À Dra. Patrícia Tjeng, por ter aceite colaborar neste trabalho, ajudando-me a ajudar-me desde a primeira vez que à Dra me dirigi;

Ao Dr. José Manuel Carvalho Rodrigues por ter sido o primeiro médico que me inspirou, que me motivou na perseguição do sonho e a ser perseverante neste mundo profissional;

Ao Dr. Manuel Carvalho Rodrigues, pela enorme paciência e disponibilidade em ensinar, e por ter sido um marco no meu percurso académico.

## Resumo

A doença arterial coronária (DAC) encontra-se entre as causas mais prevalentes de morbimortalidade da atualidade, acarretando, por isso, custos económicos avultados ao nível dos cuidados de saúde.

A doença arterial coronária (DAC) é de etiologia ateromatosa com maior frequência. Os principais fatores de risco para aterosclerose são níveis de HDL baixos, colesterol total e LDL elevados, Hipertensão Arterial, *Diabetes Mellitus* ou Tabagismo.

Nas mulheres verifica-se que os estrogénios, do mesmo modo que produzem efeitos no aparelho reprodutor, também têm efeito noutros sistemas do organismo, como é exemplo o sistema cardiovascular.

Após a menopausa, a diminuição estrogénica condiciona alterações no perfil lipídico, bem como na parede vascular, verificando-se, por isso, um risco cardiovascular aumentado, agravado pelas comorbilidades e envelhecimento natural. Estes últimos associados a um endotélio danificado e ao desequilíbrio fatores pró-inflamatórios e antioxidantes, determina um ambiente de excelência à formação da placa aterosclerótica.

Pelo referido, a necessidade em promover a saúde cardiovascular no sexo feminino é fundamental, além da prevenção de fatores de risco e tratamento adequado e individualizado em contexto de doença estabelecida.

Todavia o potencial benéfico de administração de estrogénio na pós-menopausa, a terapia de substituição hormonal não apresenta indicação na prevenção primária ou secundária de doença arterial coronária. A prescrição de terapia de substituição hormonal permanece apenas dirigida ao alívio de sintomas vasomotores, sendo importante a avaliação individualizada rigorosa do risco/benefício para cada mulher.

A necessidade acentuada em desenvolver novas pesquisas na área cardiovascular especificamente no sexo feminino é evidente, a fim de compreender e esclarecer particularidades inerentes ao organismo da mulher, averiguando qual a abordagem preventiva e terapêutica mais eficaz.

Palavras-Chave: “Doença arterial coronária”; “Aterosclerose”; “Pós-menopausa”, “Mulheres”; “Fatores de risco”.

# Abstract

Arterial coronary disease (ACD) is among the most prevalent morbidity and mortality causes today, carrying high economic costs in every healthcare system in the world.

Its etiology is, most of the times, related to atheromatosis, and its main risk factors are: low HDL cholesterol levels, associated with high total and LDL cholesterol levels, arterial hypertension, diabetes mellitus and smoking habits.

Besides its effects in women's reproductive system, estrogen is implied in many other bodily functions, such as the regulation of the cardiovascular system.

After menopause, decreased estrogen levels are responsible for changes in the lipid profile, as well as in the vascular wall of every vessel in the body. These changes, in turn, increase the risk of cardiovascular disease. Co-morbidities and natural ageing also have implications in this matter, due to their correlation with damaged endothelium and an unbalanced value of pro/anti inflammatory agents. All of these factors lead to a perfect environment to the development of atherosclerosis.

So, it's crucial to promote cardiovascular health in women, as well as to determine the its most important risk factors, and to establish an individualized approach to treatment if the disease is already diagnosed.

However, the potential benefit of a prophylactic estrogen-based treatment hasn't been proved, neither in primary, nor secondary prevention. Hormone replacement therapy only remains indicated as treatment for the relief of vasomotor symptoms, being needed, nevertheless, an individualized risk/benefit judgment for every woman.

There's a real need for new research in this matter, in order to finally understand the peculiarities of the woman organism, and to find the right preventive and therapeutic approach.

Key-Words: "Arterial coronary disease"; "Atherosclerosis"; "Post-menopause"; "Women"; "Risk Factors".

# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Índice .....	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
Introdução.....	1
Objetivos .....	1
Metodologia.....	1
Capítulo 1 - Doença Arterial Coronária .....	3
1.1    Etiologia .....	4
1.2    Fatores de risco .....	5
1.2.1    Fatores de risco para o sexo feminino .....	6
Capítulo 2 - Menopausa .....	8
2.2    Alterações hormonais .....	9
2.2.1    Estrogénio.....	10
2.3    Aterosclerose .....	11
Capítulo 3 - Prevenção e Tratamento de DAC .....	16
3.1    Para o sexo feminino.....	16
3.2    Terapia de Substituição Hormonal.....	17
3.2.1    Substituição Hormonal e Sistema Cardiovascular .....	20
Conclusões Finais .....	22
Bibliografia.....	24

# Lista de Figuras

Figura 1 - Formação de placa aterosclerótica (adaptado de (44)) .....	4
Figura 2 - Aterosclerose (adaptado de (31)) .....	5
Figura 3 - Estrogênio e aterosclerose (Adaptado de (45)) .....	10
Figura 4 - Evolução de placa ateromatosa em mulheres (adaptado de (43)) .....	12
Figura 5 - Efeito de TSH no início da lesão ateromatosa vs aterosclerose grave (adaptado de (13)) .....	19

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Aterosclerose antes e após a menopausa (adaptado de (31)) .....	15
--	----

## Lista de Acrónimos

Apo A1 - Lipoproteína A1  
Apo B - Lipoproteína B  
BH4 - Co-fator na síntese de óxido nítrico - tetrahydrobiopterina  
CO - Contracetivos Orais  
CT - Colesterol Total  
DAC - Doença Arterial Coronária  
DCV - Doença Cardiovascular  
DM - Diabetes Mellitus  
DRC - Doença renal crónica  
EDV - Vasodilatador endotelial dependente  
EGFE - Fator do recetor de crescimento epidérmico  
eNOS - Óxido nítrico sintetase endotelial  
E $\alpha$  - Recetores de estrogénio alfa  
E $\beta$  - Recetores de estrogénio beta  
FSH - Hormona folículo-estimulante  
GMP cíclico - Guanosina monofosfato cíclico  
GnRH - Hormona libertadora de gonatrofina  
GPER - Recetor de estrogénio acoplado à proteína G  
GPR30 - Recetor de estrogénio acoplado a proteína G 30  
HDL-C - Lipoproteína de alta densidade  
HERS - Estudo Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study  
HSL - Lipase hormono-sensível  
HTA - Hipertensão arterial  
ICAM - 1 - Molécula de adesão intracelular 1  
IDL - Lipoproteína de densidade intermédia  
IL-6 - Interleucina 6  
IMC - Índice de massa corporal  
LDL-C- Lipoproteína de baixa densidade  
LH - Hormona luteinizante  
LPL- Lipoproteína Lipase Hepática  
MAPK - Proteína-quinases ativadas por mitogénio  
MCP-1 - Proteína de quimiotaxia monocitária 1  
NADPH oxidase - Fosfato de nicotinamida adenina oxidase  
NHS - Nurses Health Study  
Nk-AT - Fator de transcrição  
Nk-kB - Fator nuclear kappa B

PCR - Proteína C-reativa

PDG2 - Prostaglandina G2

PEPI - Estudo Postmenopausal Estrogen/Progestin interventions

PI3K - Quinases-3 de fosfatidilinositol

PKA - Proteína quinase A

PON1 - Paraoxenase/ariesterase 1 do soro

ROS - Espécies reativas de oxigênio

SHBG - Globulina Ligante de hormonas sexuais

SNC - Sistema nervoso central

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose tumoral  $\alpha$

TSH - Terapia de substituição hormonal

VCAM -1 - Molécula de adesão vascular 1

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

VLDL - Lipoproteína de muito baixa densidade

WHI - Estudo Women's Health Initiative

## Introdução

A doença arterial coronária é uma condição patológica muito prevalente. Por norma, é devida a aterosclerose prévia, com posterior instabilidade da placa ateromatosa nesses vasos, num ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico, culminando em diferentes graus de obstrução arterial. Pode ocorrer obstrução parcial ou total das artérias coronárias, havendo sintomatologia mais ou menos específica de acordo com a tipologia de lesões.

As mulheres surgem como um grupo de menor risco cardiovascular até o surgimento da menopausa. Nesse período e na pós-menopausa, por múltiplos determinantes, o risco cardiovascular aumenta e a probabilidade de desenvolver e agravar uma possível doença arterial coronária é superior. Além disso, o sexo feminino pode apresentar sintomatologia de caráter atípico, podendo mascarar/mimetizar outros padrões patológicos. Deste modo, após a menopausa as mulheres exigem uma atenção especial aos fatores de risco cardiovascular, ao controlo de sinais e sintomas e na intervenção precoce e individualizada para doença cardiovascular, mais propriamente para doença arterial coronária.

## Objetivos

O propósito do estudo de revisão é compreender quais os fatores que tornam as mulheres após a menopausa um grupo vulnerável a nível cardiovascular, mais especificamente em relação à doença arterial coronária (DAC). Assim a definição da doença, pesquisa de possibilidades preventivas e terapêuticas específicas para o grupo selecionado, alertando para a problemática, no sentido de uma abordagem precoce, individual e eficaz, são essenciais.

## Metodologia

Para a elaboração desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando motores de busca como “Pubmed” e “Google Académico” e bases de informação médica como “UpToDate”. A pesquisa foi completada por consulta de documentos de entidades científicas como a OMS, WHO, Sociedade Europeia de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Cardiologia e Sociedade Portuguesa de Ginecologia, assim como, por consulta de livros da área abrangida por esta tese.

A pesquisa efetuada teve por base as seguintes as palavras-chave “pos-menopause”; “atherosclerosis”; “coronary artery disease”, bem como diversas combinações entre elas. Consideraram-se artigos em Inglês e Português, filtrando-se com base na sua relevância e atualização científica para o pretendido nesta monografia, não tendo sido feita qualquer restrição de data, entretanto com preferência a artigos mais recentes.

# Capítulo 1 - Doença Arterial Coronária

As doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte no mundo, figurando 31% do total de mortes para qualquer causa.

Nos países de menores recursos, as doenças cardiovasculares, nomeadamente, a doença arterial coronária, justificam cerca de  $\frac{3}{4}$  das mortes por esta doença. (1) O anterior prende-se com os diminutos recursos económicos canalizados à prevenção, deteção precoce e tratamento atempado da doença, tal como, planeamento e implementação deficitários de programas de rastreio, com pobre identificação de grupos vulneráveis na comunidade. Na sequência do destacado, conclui-se, a doença cardiovascular como sendo um enorme encargo financeiro e económico na sociedade, repercutindo-se na “quantidade” e “qualidade” de saúde da população, influenciando na sua capacidade de trabalho e produção.

Assim, a importância da DAC, em termos de saúde pública, é evidente, daí o grande interesse no seu estudo teórico, abordagem clínica e intervenção precoce. (2)

Na Europa, por cada 100000 habitantes, 87,4 indivíduos morrem por doença cardíaca isquémica. Verificando-se, no período entre 2000 e 2007, uma diminuição das mortes pela causa anterior. Em Portugal, por cada 100000 habitantes, 46,6 sofrem e vêm a morrer de causa cardíaca isquémica. (3)

A doença arterial coronária é a mais frequente das doenças cardiovasculares, podendo manifestar-se como isquémia silenciosa, angina estável, angina instável e enfarte do miocárdio. (4) (5) (6)

Em mulheres, a doença arterial coronária ocorre, por norma, 10 a 15 anos mais tarde quando comparada com a média para o sexo masculino. (7) A possível justificação prende-se ao efeito cardioprotetor do estrogénio. (8) (9) (10)

A doença arterial coronária (DAC) é de diagnóstico mais tardio e mais complexo no género feminino, uma vez que a sintomatologia apresentada é frequentemente atípica, daí a necessidade em estar desperto para as diferenças, atuar de forma eficiente, evitar métodos diagnósticos desnecessários, terapêutica inadequada e mortes por esta causa. (8) (11) (12)

Verifica-se que a morbi-mortalidade é bastante superior para homens quando comparados com mulheres perimenopáusicas, com os mesmos fatores de risco. (13) Na Europa, a doença isquémica coronária, no período 2000 a 2007, por cada 100000 habitantes, matou 125 homens e 60 mulheres. (1)

Quando consideramos mulheres pós-menopausa, verifica-se uma aproximação na morbi-mortalidade entre os dois sexos, embora se mantenha um ligeiro ascendente masculino. (13)

## 1.1 Etiologia

Um endotélio intacto é fundamental à saúde dos vasos. A sua disfunção é o ponto de partida para o processo aterosclerótico. O envelhecimento e o aumento da resistência vascular são fatores que agravam a evolução da doença vascular.

A doença arterial coronária ocorre na sequência de um processo inflamatório crônico em que há um desequilíbrio entre os fatores de inflamação, onde os pró-inflamatórios (TNF $\alpha$ ) predominam sob os anti-inflamatórios (adiponectina).

O stress oxidativo representa a transformação do balanço entre a produção e eliminação de espécies reativas de oxigênio. Estas últimas provocam lesões

endoteliais recorrentes e alteram a função do endotélio por suprimirem a ação do óxido nítrico, representando o primeiro passo para o início do processo aterosclerótico. A continuidade do processo inflamatório e de agressão conduz a lesões vasculares irreversíveis, culminando em eventos desastrosos. (6)

Atualmente, além da hipótese inflamatória, também a hipótese angiogénica (VEGF) tenta explicar o processo aterosclerótico. (14)

Destacam-se as lipoproteínas remanescentes, resultantes da lipólise de lipoproteínas ricas em triglicéridos, que são fundamentais no desenvolvimento de doença arterial coronária. Como são partículas de pequenas dimensões têm grande capacidade de difusão para a parede arterial. Assim, segundo May H et al (6), lípidos de concentração mais densa e por isso com maior número de pequenas partículas podem ter maior capacidade aterogénica. (15) Estas têm ação pró-inflamatória, pró-coagulante e pró-aterogénica.

As lipoproteínas resultantes da desregulação dos perfis lipídicos são responsáveis por parte da disfunção endotelial e por regular a expressão de ICAM-1 e VCAM-1, fundamentais à adesão monócitária à parede vascular. (15)

A oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) associa-se a doença cardiovascular por estimular a infiltração de monócitos nas paredes dos vasos sanguíneos, bem como por estimular a proliferação das células do músculo liso. No entanto, a LDL-C nem sempre é indicativa de aterosclerose. (15) As lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) previnem o processo anterior pela capacidade de inibir a oxidação das LDL-C (Ox-LDL) e transportarem colesterol para as reservas hepáticas. Por norma, o HDL-C apresenta uma relação inversa com

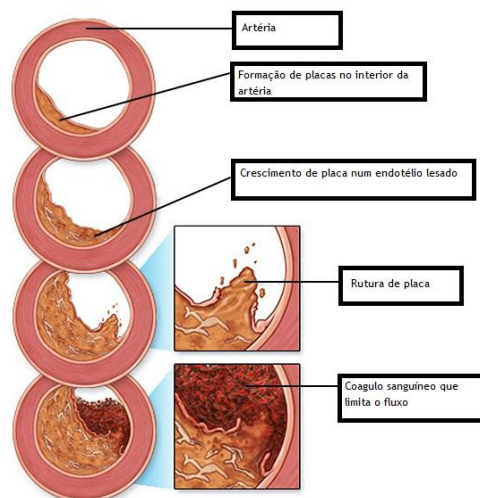


Figura 1- Formação de placa aterosclerótica (adaptado de (44))

eventos cardiovasculares. No entanto, esses tipos de eventos podem ocorrer mesmo na presença de valores de HDL-C normais.

A ApoA1, o maior componente do HDL-C, é a maior responsável pelo transporte reverso do colesterol para o fígado. Por diversos mecanismos, nomeadamente, oxidativos, esta função pode ser afetada.

A ApoA1 parece ser mais específica no processo que é a aterosclerose, uma vez que as outras lipoproteínas parecem apresentar menor capacidade aterogénica. (15) Concentrações de ApoA1 são impreterivelmente de relação oposta à doença de ordem cardiovascular.

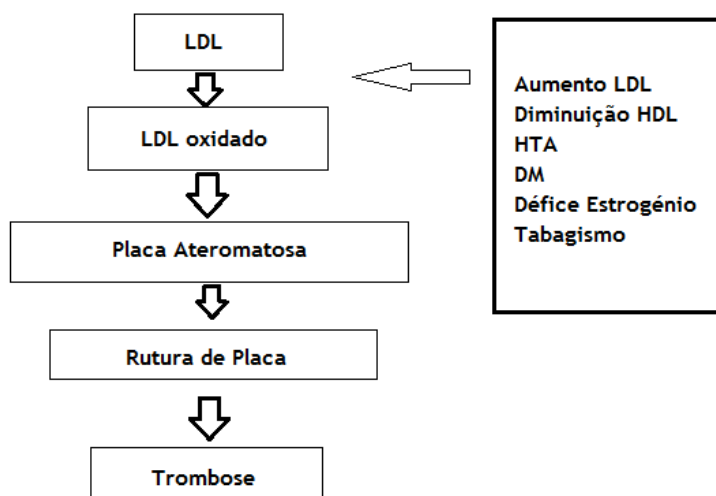


Figura 2 - Aterosclerose (adaptado de (31))

(15)

Outras entidades fazem parte da formação de placas ateromatosas, sendo exemplo disso a paraoxonase 1 (PON1), uma HDL com atividade enzimática, propriedades anti-angiogénicas e antioxidantes. A PON1 é modulada pelo estilo de vida.

Estudos recentes demonstram a importância em monitorizar as subpopulações específicas de lipoproteínas de elevada densidade (HDL-C) em vez de o seu valor total, como forma de avaliar o risco cardiovascular. Realçam-se, deste modo, os papéis diferentes de cada uma das subpopulações lipoproteicas. (14)

O risco cardiovascular pode ser avaliado através de marcadores de perfil lipídico - marcadores clássicos e específicos (HDL, Ox-LDL) e marcadores de inflamação e angiogénese (TNF- $\alpha$ , adiponectina e VEGF). (14) Importa atentar na possibilidade de os marcadores lipídicos clássicos poderem estar dentro de parâmetros normais e, ainda assim, existir a possibilidade de o risco cardiovascular ser significativo, mensurável através de outros parâmetros.

## 1.2 Fatores de risco

Existem diversos fatores de risco para doença cardiovascular, nomeadamente para a doença arterial coronária. A maioria dos fatores de risco é transversal a ambos os sexos. A necessidade em realizar avaliações periódicas nesta área de saúde torna-se fundamental como forma de prevenção primária de doença. (5)

Podemos subdividir os fatores de risco em fatores modificáveis ou não modificáveis. Nos primeiros incluem-se todas as categorias em que é possível intervir e alterar o seu curso, sejam hábitos como tabagismo, exercício físico, stress ou dieta; sejam doenças como dislipidemia, hipertensão arterial, *Diabetes Mellitus*. (16) (5) Ainda relacionados com os anteriores, a ApoA e a homocisteína são fatores de risco independentes para DAC. (17) Fatores de risco não modificáveis são aqueles que não são passíveis de alteração, como a idade, o género, a história pessoal e/ou familiar positiva para a doença cardiovascular (evento em idade inferior a 50 se parente homem em primeiro grau e em idade inferior a 60 se parente mulher em primeiro grau) e a etnia. A idade é o fator de risco não modificável de maior preponderância para doença cardiovascular (não se distinguindo, no entanto, qual o processo que mais contribui para doença arterial coronária, se o processo normal degenerativo vascular, se o processo aterosclerótico relacionado com a idade. (16) (5)

O estatuto socioeconómico é, também, preditor de risco cardiovascular. Assim, um *status* socioeconómico mais baixo relaciona-se com um risco mais elevado para alteração cardiovascular.

Além do acima ressaltado, a diminuição da espessura da íntima da artéria carótida avaliada por ecografia poderá, segundo Rupert (16), ter valor prognóstico na doença cardiovascular, especialmente em acidente vascular cerebral. Assim, podemos extrapolar e estender a possibilidade de prognóstico às artérias coronárias e às condições patológicas a elas associadas.

Também a calcificação das artérias coronárias tem valor prognóstico para doença coronária: angina estável, angina instável e enfarte agudo do miocárdio.

Tendo em consideração a hipótese inflamatória que pretende explicitar a doença aterosclerótica, a intervenção no controlo da inflamação poderá ser útil no controlo da doença e na prevenção desta como fator de risco.

### **1.2.1 Fatores de risco para o sexo feminino**

Além dos fatores de risco “gerais” descritos, é possível sublinhar outros que afetem particularmente mulheres. (5)

As mulheres apresentam um novo perfil de risco após a menopausa. (18) A menopausa, as alterações hormonais e fisiológicas a ela associadas, têm enorme interesse para o agravamento do processo aterosclerótico no sexo feminino.

A menopausa é um fator de risco conhecido para doença arterial coronária (DAC). (12) O aumento de risco associado à menopausa deve-se não só à privação do estrogénio, mas também à alteração do metabolismo e perfil lipídico que sucede neste período. Também o aumento da resistência à insulina, dependente da privação de estrogénio, contribui para a

elevação do risco para DAC. (18) Verifica-se uma redistribuição da gordura corporal - predominância abdominal. Esta última tem influência importante no desenvolvimento, agravamento e permanência de aterosclerose, de HTA e DM, as comorbidades que influenciam de forma mais negativa a perpetuação e agravamento de doença vascular. (18) (19) (17)

A menopausa precoce é fator de risco para DCV, sendo diferente se a menopausa ocorreu naturalmente ou por método cirúrgico, não se conhecendo qual o contributo de cada uma para o aumento do risco em desenvolver doença cardiovascular nessas mulheres. (5)

No estudo NHS, a ooforectomia bilateral foi associada a um risco cardiovascular superior, contrastando com as mulheres que tiveram menopausa natural precoce. (5)

Em estudos subsequentes, mostrou-se que o risco cardiovascular se prendia com o número de anos de pós-menopausa e não com o seu tipo. (5) Em oposição, no estudo de Women's Health Initiative Observational Study, onde cerca de 90000 mulheres foram estudadas, a realização de histerectomia com ou sem ooforectomia não foi associada a qualquer aumento do risco cardiovascular para essas mulheres. (5)

A síndrome pré-menstrual do qual são características alterações emocionais e físicas associam-se a um risco de 3 vezes mais em desenvolver HTA e, conseqüentemente, pontuar positivamente para risco em desenvolver DAC. (5)

Contraceção oral está associada a um aumento de doença coronária, no entanto como as mulheres em idade reprodutiva o risco em ter um evento cardiovascular é diminuto. Apesar do risco duplicar ao tomar CO, este permanece muito baixo. (5)

As complicações durante a gravidez podem ser preditivas de um maior risco em desenvolver DAC. Mulheres que desenvolveram pré-eclampsia ou eclampsia durante a gravidez apresentam maior probabilidade em vir a ter tensão arterial elevada mais tarde na sua vida. Além disso, também a diabetes gestacional se correlacionam com risco acrescido em ter a doença no futuro, contribuindo para o aumento de risco cardiovascular.

História pessoal de abortos espontâneos associa-se a aumento de risco em desenvolver DAC, assim como o nascimento de recém-nascidos pré-termo para as mães.

Sabe-se que mulheres pós-menopáusicas que desenvolvem DAC são aquelas que já tinham um conjunto de fatores de risco além da menopausa. No entanto, após a menopausa as mulheres apresentar maior prevalência de hipertensão e menos controlada. (20) Também o risco de doença renal é superior após a menopausa.

A vantagem do sexo feminino anterior à menopausa vai-se diluindo com o seu aparecimento e no período posterior a ela.

## Capítulo 2 - Menopausa

A menopausa é o momento da última menstruação, ocorrendo quando se atinge um limite folicular (número inferior a 1000). (6) Após um período de 12 meses de amenorreia tem-se o diagnóstico clínico.

Por norma ocorre entre os 45 e 55 anos. (21) No entanto, pode ser precoce se tiver início antes dos 40 anos de idade, relacionando-se com um desajuste entre o envelhecimento normal e o processo de cessação ovárica.

A menopausa pode ser natural ou, por outro lado, ocorrer na sequência de um procedimento cirúrgico, como a ooforectomia, ou de tratamentos oncológicos.

Neste contexto importa esclarecer o que se entende por climatério. Neste período ocorre um declínio progressivo da função ovárica, podendo estar associado a sinais e sintomas como são exemplo sudorese, tremores ou irregularidades menstruais. O período pós-menopáusicos é aquele que se refere a todo o tempo decorrido após a menopausa.

A menopausa determina um conjunto de alterações e consequências que marcam tanto física, como psicologicamente uma mulher. Com o decréscimo progressivo das hormonas sexuais, alterações na função dos órgãos ocorrem, constituindo o meio propício ao desenvolvimento de doenças crónicas, muitas vezes, de difícil controlo e tratamento. (6) (17)

Perturbações vasomotoras, alterações do humor e sono, aumento do risco de fratura associada à osteoporose, modificações génito-urinárias ou aumento da incidência de neoplasias são complicações que aumentam significativamente como a menopausa. Daí, a necessidade de rastreio e alerta, no sentido de detetar e tratar precocemente incidentes. (21)

Mulheres com menopausa precoce têm maior risco em desenvolver problemas de saúde e complicações. A osteoporose e as doenças cardiovasculares são exemplos dessas complicações.

Do mesmo modo que uma menopausa precoce pode acarretar problemas de saúde, também uma menopausa tardia, a ocorrer depois dos 55 anos, o permite, existindo maior risco de cancro da mama e endométrio, pela exposição hormonal prolongada. (19)

### 2.1 Doença Cardiovascular

Em mulheres perimenopáusicas o risco de complicações de ordem cardiovascular não é significativo, devido não só ao efeito protetor hormonal, mas também à idade jovem que, por norma, não se associa a fatores de risco complexos ou a comorbilidades diversas.

São as alterações consequentes à menopausa que condicionam o desenvolvimento de diferentes comorbilidades e o aumento do risco cardiovascular. Estas mudanças são associadas ao perfil lipídico desfavorável e à modificação do metabolismo do organismo característico do processo menopáusico. O déficit de estrogénio determina alterações no metabolismo lipídico e no funcionamento do balanço do sistema autónomo. Determina ainda aumento da viscosidade sanguínea e aumenta a incidência de arritmias. O estrogénio modula a atividade dos vasos e das plaquetas, sendo fundamental ao seu normal funcionamento. (12) (18) Além disso, com a menopausa o rácio androgénio/estrogénio sofre modificações o que contribui para o acréscimo de risco cardiovascular após este período. (19) Assim, na Europa, 55% das mulheres virão a morrer de causa cardiovascular, sendo 23% por DAC. (22)

## 2.2 Alterações hormonais

O ciclo menstrual da mulher faz-se à custa de do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gónadas que inclui, respetivamente, a GnRH, a FSH e a LH, o estradiol e a progesterona.

É devido ao déficit folicular que tem princípio todo o processo de alteração hormonal característico da menopausa. A falência folicular determina uma diminuição da produção de estradiol e inibina (produzida pela granulosa), que por feedback negativo faz aumentar a FSH (> 30 mUI/ml). Mais tarde, também a LH dispara. (23)

Por norma a relação FSH/LH é superior a uma unidade, permanecendo elevada em todo o período da menopausa e estendendo-se até 2 a 3 anos seguintes à mesma.

O déficit folicular determina um aumento perpetuado das gonadotrofinas que estimulam as células intersticiais foliculares a produzir testosterona e androstenediona.

No estudo SWAN foi demonstrado que valores diminuídos de SHBG, bem como níveis elevados de androgénios livres associam-se a risco cardiovascular elevado. (24)

Níveis elevados de estradiol são tidos como preditores de doença isquémica arterial em mulheres pós-menopáusicas mais idosas. (24)

Verifica-se, além do acima referido, um aumento da pressão arterial sistólica em mulheres perimenopáusicas e em mulheres já na pós-menopausa, que constitui um fator de risco marcado para agravamento e complicação de DAC. (13) O aumento da pressão arterial sistólica é também justificado pela alteração hormonal que ao condicionar alterações metabólicas hepáticas e o comprometimento da função endotelial perturba a *compliance* de todo o sistema vascular. (13)

Além da alteração do metabolismo lipídico também existe uma predisposição para uma disfunção endotelial acelerada, que contribui para o desenvolvimento de doença arterial.

Outros estudos mostram o estrogénio como pró-inflamatório e pró-coagulante, podendo agravar estados já estabelecidos de doença arterial, nomeadamente doença arterial coronária.

### 2.2.1 Estrogénio

O estrogénio promove a reendotelização face à lesão vascular, inibindo a proliferação do músculo liso e o consequente espessamento vascular e obstrução. (25) (26) (10) O calibre vascular é mantido pelo estrogénio através das vias do óxido nítrico e da prostaglandina 2 (PDG2). (9) Além disso, aumenta a expressão de superóxido dismutase e inibe a NADPH oxidase, reduzindo o stress oxidativo. (10) O estrogénio apresenta, desta forma, uma ação antioxidante e anti-inflamatória.

Existem dois recetores de estrogénio clássicos, ER $\alpha$  e ER $\beta$ , que se encontram predominantemente no coração e nos vasos sanguíneos. (9) Os diferentes subtipos de recetores têm distribuições diferentes, sendo o ER $\beta$  o de maior predominância geral e o que abunda no músculo liso vascular das artérias coronárias.

Os recetores de estrogénio foram encontrados nas placas ateromatosas, sugerindo o seu papel na regulação de processo aterosclerótico. (9) Alterações epigenéticas no ER $\beta$  contribuem para o desenvolvimento de ateromas e rompimento de placas de ateroma. (9)

Os efeitos do estrogénio de longa duração são mediados pelos recetores acima mencionados através da alteração genómica e da produção de proteínas. No entanto, modificações rápidas mediadas pela hormona devem-se à ativação cálcio mediada do óxido nítrico sintetase endotelial, cGMP e vias intracelulares de sinalização (20)

O estrogénio, através dos recetores de cálcio estrogénio-dependentes, tem atividade antagonista do cálcio favorecendo com isso a vasodilatação.

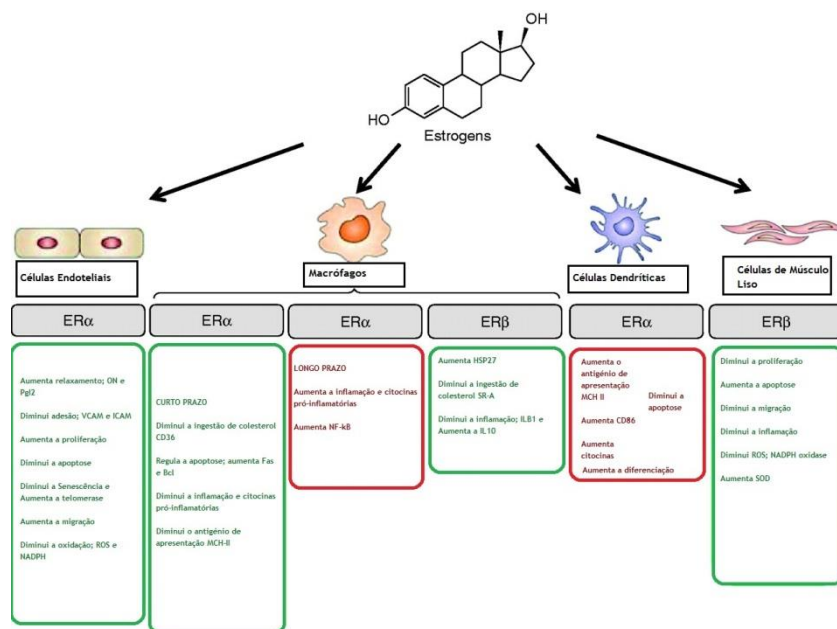


Figura 3 - Estrogénio e aterosclerose (Adaptado de (45))

Uma terceira proteína de membrana já foi identificada, a *G-protein-coupled estrogen receptor* (GPER). (9) O estrogénio atua através da ligação ao recetor GPR30 e por ativação de EGFR, que incluem MAPK, PKA e PI3K.

No coração a ativação do recetor GPR30 com um agonista específico reduz a isquemia e os danos por défice de perfusão, preservando a função cardíaca pela ação de vias dependentes PI3K. Assim, o recetor parece apresentar algum papel cardioprotetor quando ativado.

Além do estrogénio, outras hormonas e fatores podem ligar-se ao recetor anterior (GPER30), como a progestina, genisteína e antagonista de estrogénio/modeladores do recetor de estrogénio, tamoxifeno, entre outros. Contudo, a afinidade das anteriores com o GPR30 é muito inferior à do estrogénio. (20) Com a ativação do ErB, aumenta a proteína *S-nitrosylation*, uma proteína que se relaciona também com cardioproteção. (20)

Além disso, é capaz de inibir o efeito de TNF- $\alpha$ , bem como o Nk-kB. (10) Atenua a hipertrofia cardíaca através da inibição de calcineurina, fator de transcrição NF-AT hipertrófica e vias de sinalização MAPK. A hormona sexual feminina apresenta uma ação anti-apoptótica e pró-sobrevivência nos cardiomiócitos. (20)

O estrogénio promove a mobilização de células progenitoras endoteliais e aumenta a libertação de VEGF, melhorando a função endotelial e funcional do miocárdio após isquemia. (20)

O estrogénio tem influência no metabolismo hepático das lipoproteínas, determinando o catabolismo das LDL, e o anabolismo do HDL e Apo1. (9) Verifica-se, também que a produção de triglicéridos é sustentada pelo estrogénio. (25) (7) A progesterona não tem um efeito tão benéfico no metabolismo das lipoproteínas, não constituindo, contudo, fator de agravamento para doença aterosclerótica. Estudos mostram que o estrogénio diminui a captação das LDL pela parede arterial.

Embora tenha sido demonstrada a restauração da função endotelial após a injeção intra-arterial de estrogénios, verificou-se que o seu uso continuado levou a resultados controversos. (25)

## 2.3 Aterosclerose

As doenças cardiovasculares são em 50% mais incidentes em mulheres após a menopausa. (13) A redução estrogénica que ocorre durante a menopausa associada ao fator idade justifica o processo acelerado de aterosclerose e de doença arterial coronária. (9) (27) (28)

Com o envelhecimento, e com a menopausa, ocorrem transformações na concentração e composição das diversas lipoproteínas, modificando-se a forma como o transporte reverso de

colesterol ocorre, condicionando alterações nos perfis lipídicos. (15) Também se verificam alterações a nível enzimático.

A incidência aumentada de comorbidades, como hipertensão arterial, insulinoresistência, obesidade e perturbação do perfil lipídico, deve-se, ao normal envelhecimento do organismo, mas também, e a contribuir em elevadíssima escala, à carência estrogénica determinada pela menopausa. (26) As anteriores são fatores que também contribuem para o aumento de risco e de doença cardiovascular.

Cerca de 2 anos e meio após a menopausa, todas as mulheres que tiveram uma menopausa normal não cirúrgica e não recorreram a TSH, experimentaram uma subida dos valores de colesterol total, triglicéridos, LDL, ApoB e fibrogénio e descida acentuada nos valores de HDL, quando comparadas com mulheres perimenopáusicas. (25) (24) (13) (9) (6) As

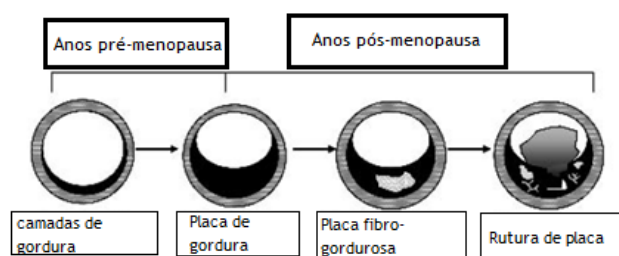


Figura 4 - Evolução de placa aterosclerótica em mulheres (adaptado de (43))

alterações tendem a estabilizar na pós-menopausa. (26) Todo o processo é agravado por

fatores como o IMC e comorbidades diversas.

Os níveis estrogénicos do climatério parecem ser os responsáveis pela proteção contra doença cardiovascular na mulher. Contudo, aquando da menopausa, esses níveis modificam-se parecendo constituir mais uma das causas para o acréscimo de risco para doença cardiovascular na pós-menopausa. (25) (7)

Os recetores de estrogénio na parede arterial na pré-menopausa associam-se a inexistência de aterosclerose, por outro lado, a ausência desses recetores determina maior probabilidade de eventos coronários ateroscleróticos. Períodos de privação estrogénica condicionam a diminuição da expressão de recetores, afetando todas as funções deles dependentes.

Segundo Woodard et al (12), o efeito cardioprotetor do colesterol HDL é francamente mais fraco em mulheres pós-menopáusicas e, pelo contrário, o efeito do colesterol LDL mostra-se mais cardiolesivo neste grupo de mulheres, quando ajustados todos os fatores de risco. (25) (26) (9)

O colesterol HDL aumenta antes da menopausa e diminui após, todavia, apesar disso, mantêm-se em níveis superiores aos encontrados em mulheres pré-menopausa. Subpopulações específicas de HDL mostram-se como melhores preditores de doença cardiovascular, nomeadamente coronária, do que valores de triglicéridos e colesterol HDL total. Especificamente, na pós-menopausa, o valor de LDL-C é o fator de risco que mais se relaciona com a formação de placas ateroscleróticas nos vasos sanguíneos. (26) (9)

Além do referido, a [razão triglicéridos / HDL-C] mostrou-se um importante marcador de aterosclerose, bem como um excelente preditor de eventos cardiovasculares em mulheres

pós-menopausa. (15) Admite-se ainda que a relação colesterol total (CT) / colesterol HDL seja uma preditora consistente de risco cardiovascular neste grupo. (25)

Também a razão [apoA1/VLDL<sub>3</sub>-C + IDL-C] apresenta um valor preditor de morte ou enfarte do miocárdio, quando comparada com os parâmetros tradicionais avaliadores de perfil lipídico, como sejam, ApoA1, ApoB, triglicerídeos/HDL-C, entre outros. (15)

As *Large HDL-P* são convertidas por ação da lipoproteína lípase hepática em *small HDL-P*. Uma vez que a lípase hepática é inibida pelo estrogénio, na pós-menopausa a carência da hormona, verifica-se um aumento da atividade hepática desta enzima e, conseqüentemente, valores diminuídos de *large HDL-P*.

O aumento da resistência à insulina registada com o avanço da idade influencia a diminuição da atividade da lipoproteína lípase hepática (LPL), que determina baixos níveis de colesterol HDL.

Existe uma forte associação entre o ganho de peso e o aumento de risco cardiovascular durante e após a menopausa. Poderá não se verificar um aumento significativo de peso, mas a gordura corporal é redistribuída, passando de zonas mais periféricas para regiões centrais (gordura abdominal). (9) O tecido adiposo, sendo metabolicamente ativo é capaz de produzir adipocitocinas pró-aterogénicas como IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1. Há evidência de que estas adipocitocinas tenham a capacidade de migrar para outros locais, como para as artérias coronárias e, desse modo, promover o processo aterosclerótico. (29)

A diminuição acelerada da íntima em mulheres pós-menopáusicas adicionada ao stress oxidativo e citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$  promovem, aceleram e agravam a disfunção endotelial e o endurecimento vascular, na pós-menopausa.

A disfunção endotelial associada à diminuição EDV é um fator preditivo de eventos cardiovasculares.

Os mecanismos associados à disfunção endotelial durante e após a menopausa não se encontram totalmente esclarecidos, mas pensa-se que se deva a alterações na biodisponibilidade do óxido nítrico. Este é produzido através da interação L-arginina e eNOS (óxido nítrico sintetase endotelial). Quando libertado ativa a guanilato ciclase, levando a produção de GMP cíclico, culminando no relaxamento das células do músculo liso vasculares.

A alteração da eNOS pode associar-se à mudança do seu cofator de funcionamento, BH<sub>4</sub>, que em situações de défice de estrogénio se encontra menos biodisponível. Assim, o stress oxidativo tem lugar na alteração vascular, por existir uma desregulação no balanço no processo oxidante e antioxidante. (10)

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória, apresentando ação quer na função endotelial, quer no processo oxidativo. É um medidor de disfunção endotelial, tal como a inflamação, a idade e a menopausa. O TNF- $\alpha$  induz a produção de proteínas de fase aguda, como a PCR, e aumenta a expressão de moléculas de adesão endotelial e de quimiotaxia, promovendo o acúmulo de leucócitos (macrófagos) nos vasos, promovendo, dessa forma, o princípio da lesão

aterosclerótica. (10) Assim o TNF- $\alpha$ , tornando o endotélio pró-inflamatório, aumenta a produção de ROS, infra-regula eNOS e diminui a disponibilidade de BH4.

A parede arterial é constituída pelo endotélio, elastina e colagénio que compõem a íntima e por células do músculo liso. Alterações provocadas pela menopausa e pelo envelhecimento nestes elementos e na sua função prejudicam necessariamente o propósito das estruturas. (10)

A *compliance* arterial relaciona-se com a capacidade de a artéria relaxar ou contrair de acordo com o batimento cardíaco. Com a idade essa capacidade vai diminuindo, e nas mulheres, após a menopausa, o endurecimento vascular é muito superior devido à privação de estrogénio. (25) É mais um fator para complicações cardiovasculares.

O estrogénio regula a expressão de lipoproteína lipase (LPL) e a lipase hormono-sensível (HSL). Nos hepatócitos, modula a síntese de VLDL e HDL, diminuindo a síntese de LDL. Assim, a concentração plasmática de lípidos no sangue é regulada também pela hormona sexual.

Em mulheres, os eventos coronários ocorrem cerca de 10 anos mais tarde quando comparados com o sexo oposto, devido ao efeito cardioprotetor do estrogénio. Apesar disso, sabemos que os eventos cardiovasculares nas mulheres têm pior prognóstico pela existência de múltiplos fatores de risco.

O conhecido efeito protetor cardiovascular do colesterol HDL decresce aquando da menopausa por existirem modificações das subpopulações destas lipoproteínas de alta densidade. (26) A concentração de HDL-C em mulheres é inversamente associada a doença arterial coronária e ao processo aterosclerótico. (30) Parece que, quanto maior o número de anos de défice estrogénico maior o risco cardiovascular. (24) Em suma, o aumento de risco cardiovascular verificado na pós-menopausa pode ser explicado pela alteração no perfil lipídico e pelo aumento da pressão sistólica arterial, agravado com o envelhecimento e outros parâmetros antropométricos. (13) (15)

Apesar de se considerar a menopausa como a possível explicação para alteração do metabolismo lipídico e, conseqüentemente, do perfil lipídico, pouco se conhece com certeza acerca da forma como a menopausa, isoladamente, e em combinação com outros fatores de risco para doença arterial coronária arterial contribuem para o desenvolvimento e agravamento desta doença. (13)

Tabela 1 - Aterosclerose antes e após a menopausa (adaptado de (31))

Efeito do Estrogénio na Aterosclerose	
<i>Pré e Peri-menopausa</i>	<i>Pós-menopausa</i>
<i>Deposição de gordura -&gt; Placas de gordura</i>	<i>Placas ateroscleróticas -&gt; Instabilidade de placa</i>
Menor recrutamento de monócitos e moléculas de adesão	Aumento da neovascularização
Diminuição de oxidação LDL	Ambiente pró-inflamatório
Menor proliferação de células de músculo liso	Disfunção endotelial
Produção adequada de NO	Ambiente pró-trombótico
Contexto favorável pelas concentrações de estrogénio no plasma	Contexto desfavorável pelo défice estrogénico

## Capítulo 3 - Prevenção e Tratamento de DAC

Antes de uma doença cardiovascular estabelecida, intervir precocemente no estilo de vida, em fatores de risco modificáveis e até ao nível socioeconómico das populações é capaz de determinar favoravelmente o estabelecimento e evolução das placas ateromatosas, impedindo a obstrução arterial e a consequente isquémia. (32)

A prevenção de doença arterial coronária associada ao controlo dos fatores de risco modificáveis reduz em 50% a mortalidade e melhora em 40% o efeito dos tratamentos quando necessários. (32) (31) Deste modo, torna-se evidente a necessidade de intervir e modificar comportamentos individuais e coletivos.

A prevenção de DAC prende-se com rastreio de fatores de risco na população em geral e em grupos vulneráveis - homens com mais de 40 anos e mulheres com mais de 50 anos ou pós-menopáusicas; com a avaliação de risco global cardiovascular (SCORE (33)), utilizando diversos fatores de risco, destinada a qualquer indivíduo; e na identificação de indivíduos de alto risco - aqueles com doença aterosclerótica conhecida, DM, HTA, DRC, entre outras.

Existem ainda regiões de baixo e alto risco para doença cardiovascular, Portugal inclui-se nos primeiros.

Pretende-se, com o estabelecimento de uma boa relação médico-doente, através do ensinamento da relação entre o estilo de vida e o estabelecimento de doença, a identificação “tutelada” de fatores de risco e a superação destes, a promoção de saúde e a prevenção de DAC.

No contexto de doença arterial coronária estabelecida, avaliar a sintomatologia e estratificar o risco cardiovascular do doente são de capital importância aquando da decisão da abordagem mais apropriada, devendo ser tida em conta a individualidade de cada doente.

Além da prevenção conhecida de fatores de risco e intervenção no estilo de vida, tratar de modo adequado, quer com tratamento não invasivo, quer com tratamento invasivo é crucial.

### 3.1 Para o sexo feminino

A eliminação de fatores e comportamentos de risco gerais, como a cessação tabágica, dislipidémia, DM, HTA, exercício físico e dieta, é fundamental à prevenção e ao não agravamento de doença ateromatosa coronária. Além disso, a eliminação de fatores de risco específicos femininos é evidente. (19)

A menopausa como acontecimento impossível de impedir, mas passível de “manipular”, sendo fator de risco cardiovascular por si, traz consigo alterações modificáveis, como a deterioração dos perfis lipídicos e o aumento da resistência à insulina. (9) (27)

Para a melhoria da qualidade de vida de mulheres pós-menopáusicas, a terapia de substituição hormonal tem revelado potencialidades enormes no alívio de sintomas vasomotores, de sintomas de humor e do sono, de sintomas urogenitais (tratamento tópico) e na prevenção de osteoporose. No entanto, a terapia de substituição hormonal é apenas de primeira linha no alívio de sintomatologia vasomotora. Pode, apesar disso, e se não existirem contraindicações absolutas à sua administração, funcionar como coadjuvante no tratamento de sintomas neuro-psicológicos e na prevenção de osteoporose. (3)

Em contexto de doença arterial coronária estabelecida importa atentar a sintomatologia da doente, conservando a sua individualidade, atuando no sentido do alívio de sintomas e do tratamento do evento.

## 3.2 Terapia de Substituição Hormonal

A importância das hormonas sexuais na proteção contra o desenvolvimento de DAC pode justificar a administração com benefício da terapia de substituição hormonal. Estudos em animais mostraram que a reposição hormonal não tem capacidade de impedir a progressão de doença já estabelecida, no entanto estas conclusões permanecem por esclarecer. (13)

Após a menopausa podemos administrar terapia estrogénica isolada ou terapia combinada de estrogénio com progesterona. (3) Existem diversos tipos de hormonas passíveis de uso, bem como, diferentes dosagens e modos de aplicação. A escolha de uma terapêutica adequada dependerá de uma avaliação clínica individualizada, valorizando a especificidade da sintomatologia de cada mulher e considerando riscos e benefícios associados à terapêutica.

A opção por uma terapia de substituição estrogénica isolada terá indicação em situações de histerectomia prévia, síndrome vasomotora, bem como na prevenção e tratamento de atrofia genital na qual se preferirá a terapia tópica. Por seu turno, a terapia combinada terá como principal indicação a inibição da proliferação endometrial, por os progestativos reduzirem o número de recetores de estrogénio no endométrio. Estes têm também influência na forma como o estrogénio atua no organismo feminino, condicionando alterações genómicas desta hormona.

Depois da menopausa, o objetivo major da TSH é reestabelecer o equilíbrio no organismo feminino.

Dependendo do tipo de molécula que escolhermos para iniciar terapia de substituição hormonal, esta terá modos de ação e efeitos distintos, influenciada pelo fato de ser natural ou sintética, pela dosagem administrada e modo de aplicação.

As progesteronas para esquemas de TSH atuam não só nos recetores intracelulares de progesterona, como apresentam afinidade para recetores de androgénios, de mineralocorticoides, de glucocorticoides e de estrogénios, justificando a maioria dos efeitos secundários destas moléculas. No sistema cardiovascular, por influir com recetores androgénicos, a sua ação sob o perfil lipídico é desfavorável. Além disso, por interagir com recetores de estrogénio, diminuirá a influência desta hormona, quer no vasorelaxamento, quer na sua ação anti-inflamatória protetora em contexto de aterosclerose.

O estrogénio que predomina após a menopausa é a estrona. Quando os diferentes tipos de estrogénios se encontram ligados a SHBG não possuem qualquer atividade, podendo ligar-se quando a recetores nucleares de estrogénio apenas quando circulam livres. Os recetores  $\alpha$  e  $\beta$  distribuem-se diferentemente no corpo humano, assim, dependendo do tipo de molécula administrada e da sua afinidade com cada recetor específico, obteremos ações distintas de acordo com o que se pretende “tratar”.

A administração “atempada” de terapia de substituição hormonal em mulheres poderia ser a chave para a prevenção da doença cardiovascular. Sabe-se que TSH em mulheres num período muito avançado de menopausa começa a ter efeitos deletérios. (27) (31)

Como qualquer medicação, também a terapia de substituição hormonal tem indicações específicas.

Esta não apresenta indicação na prevenção primária ou secundária de DAC, todavia, não constitui uma contraindicação absoluta à sua prescrição. (25) (27) (11) (21) (19) Apesar disso, acredita-se que atrase o processo aterosclerótico e diminua a mortalidade por doença cardiovascular, quando administrada precocemente.

Antes da prescrição de TSH é importante excluir a existência de doença cardiovascular e de sintomatologia atípica, pois nesta última, a TSH é contraindicada. (11) (17)

O envelhecimento parece atenuar os efeitos benéficos da substituição hormonal, bem com alterar a distribuição de recetores de estrogénio, a sinalização intracelular e genómica. Em adição, a doença cardiovascular prévia, o tipo de terapia instituída, dosagem e tempo de tratamento influenciam a ação da TSH e a resposta do organismo. (20)

Diversos estudos têm mostrado a terapia de substituição hormonal com benefício no que respeita à proteção de doença cardiovascular, nomeadamente na DAC. (20) Embora a TSH tenha mostrado algum efeito na diminuição de fatores de risco cardiovascular, o seu papel na prevenção da aterosclerose e, conseqüentemente, de doença arterial coronária foi nula. (27) Verificou-se que a TSH não teve qualquer influência na progressão da doença aterosclerótica, apesar de ter melhorado marcadores cardiovasculares. (25) (19)

Pensa-se que o perfil protetor para DAC se prenda com a idade jovem e baixo risco cardiovascular prévio, tratamento com estrogénios em baixa dose e a curto prazo, embora nada se encontre devidamente esclarecido e provado cientificamente. (28)

A TSH permanece como uma boa hipótese de tratamento para sintomas vasomotores associados à menopausa. (25) (27) (11) (31)

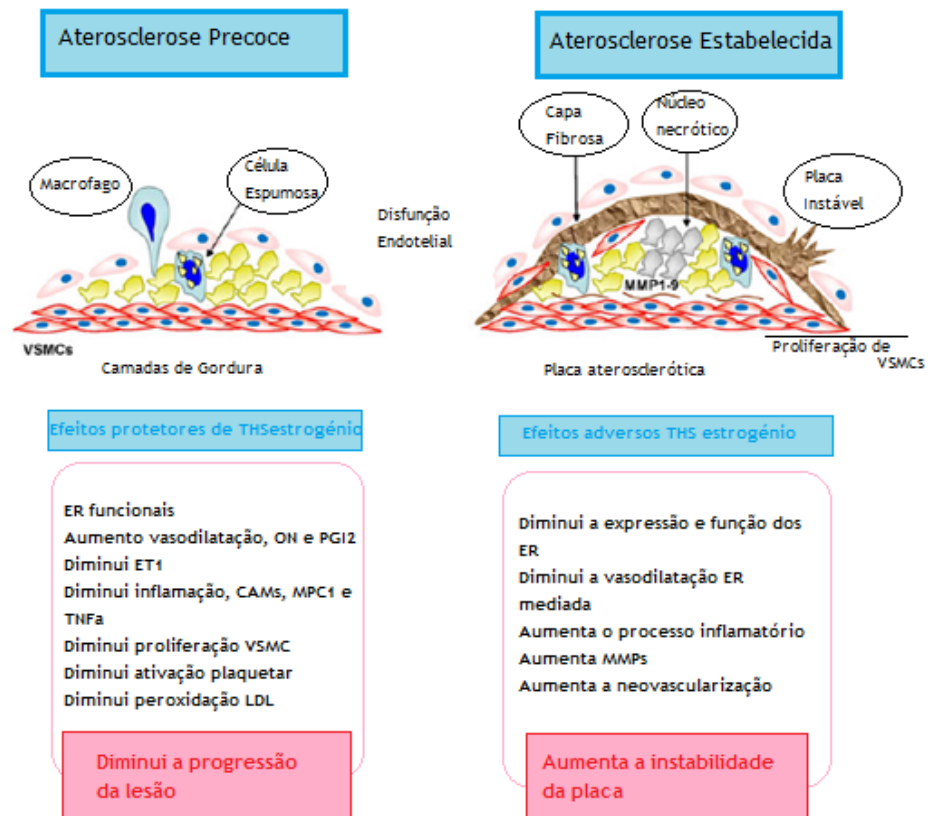


Figura 5 - Efeito de TSH no início da lesão ateromatosa vs aterosclerose grave (adaptado de (13))

O estrogénio parece ter um efeito protetor em mulheres mais novas (entre os 50 e 59 anos). O aumento de risco cardiovascular em mulheres sob TSH combinada parece ser devido ao efeito dos progestativos. (27) (17)

A TSH com estrogénio revelou a capacidade de aumentar a clearance das LDL e aumentar recetores hepáticos para a lipoproteína de baixa densidade. Além disso, aumentou a excreção de colesterol total em humanos e impediu a conversão de VLDL-apoB em LDL-apoB em coelhos. (13) Em mulheres pós-menopausa, estrogénio oral aumenta a concentração de HDL-C no soro. Isto é devido à ativação hepática de recetores nucleares de estrogénio, aumentando a expressão de HDL-C, bem como a modulação de proteínas que metabolizam o HDL-C. O efeito protetor de HDL-C contra a aterosclerose é defendido, por este promover o efluxo de colesterol para tecidos periféricos, transporte de colesterol para o fígado para excreção como colesterol livre ou ácidos biliares ou como antioxidante e suprimindo a inflamação. (30)

Doses baixas de estrogénio demonstraram aumentar ligeiramente as concentrações deste no plasma, promovendo a função endotelial, perfil lipídico, sem influenciar de maneira nenhuma a hiperplasia endometrial. (20)

Atualmente existe o consenso de que o risco/benefício para terapia de substituição hormonal se associa ao tempo decorrente desde a menopausa e à idade da mulher. Os anteriores parecem os fatores que mais influem no risco para DAC. (27)

### 3.2.1 Substituição Hormonal e Sistema Cardiovascular

O estrogénio melhora perfis lipídicos e melhora a função endotelial em mulheres jovens e saudáveis, mas não em mulheres mais velhas e com doença cardiovascular estabelecida. Aumenta a sensibilidade à insulina. Aumenta os níveis de triglicéridos e apresenta efeitos pró-trombóticos por reduzir as concentrações séricas de fibrogénio, de fator VII e anti-trombina III. Por ação estrogénica verifica-se aumento na síntese hepática de marcadores inflamatórios. (27)

As progesteronas sintéticas, nomeadamente o acetato de medroxiprogesterona, foram usadas nos estudos HERS e WHI e contrariam alguns efeitos dos estrogénios, principalmente no que respeita ao metabolismo e perfil dos lípidos e função endotelial. (27)

Os estrogénios não têm efeito na hipertensão arterial ou no peso. Dizem-se benéficos porque conseguem impedir o acúmulo de gordura abdominal e melhoram o desempenho físico. O estrogénio produz diversos efeitos no organismo capaz de influenciar o risco para doença arterial coronária.

Assim, a utilização de TSH na pós-menopausa parece óbvia e necessária, não esquecendo os inconvenientes, como o aumento do risco de cancro da mama e endométrio. (25) (5)

O estudo *Framingham* demonstrou risco coronário aumentado com a utilização de estrogénio, mas, ainda assim, não foi verificado aumento de episódios de enfarte ou morte por causa cardíaca. Mais tarde com a reanálise dos dados do estudo e levando em consideração outros fatores de risco, concluiu-se que efetivamente a reposição estrogénica tem uma tradução positiva quando falamos em eventos coronários ateroscleróticos (DAC) em mulheres pós-menopáusicas. (25) (34)

Noutro estudo, foi provado que mesmo em mulheres com mais de 65 anos e até mesmo de 80 anos, a reposição de estrogénios traduzia-se em perfis cardiovasculares mais favoráveis. (34)

Também o estudo PEPI demonstrou que TSH se associava a perfis lipídicos e hormonais favorecedores de uma melhor saúde cardiovascular. (34)

No HERS colocou-se a hipótese de TSH ter efeito na prevenção secundária de DAC, no entanto, tal não se verificou, havendo, por outro lado, aumento do risco de doença cardiovascular no grupo em tratamento. Mais tarde, no HERS II foi verificado o aumento de eventos em mulheres com TSH. (21) O WHI mostrou elevação do risco cardiovascular em

mulheres no primeiro ano de tratamento de reposição hormonal, diminuindo o risco após esse ano. Revelou ainda que a TSH não teria qualquer efeito no risco para doença cardiovascular, prendendo-se este muito mais com as características prévias das mulheres. (21)

Os resultados dos estudos são controversos, sendo por isso necessária uma maior pesquisa, aprofundando a área cardiovascular no grupo após a menopausa. (35)

## Conclusões Finais

Com este trabalho de revisão compreendemos o maior risco de, após a menopausa, as mulheres desenvolverem doença cardiovascular, nomeadamente DAC, os fatores de risco deste grupo e as raras possibilidades preventivas e terapêuticas específicas para estas mulheres.

A menopausa resulta do envelhecimento normal das mulheres e com ela aumenta o risco cardiovascular. Apesar de ser consensual o pressuposto anterior, o processo pelo qual o risco se encontra aumentado permanece em estudo, desconhecendo-se a totalidade das premissas responsáveis e o seu contributo para esse aumento de risco. (20) (6) Após a menopausa, a presença concomitante de comorbilidades e a influência destas para o estabelecimento e agravamento de DAC permanece uma incógnita. (6)

Pensa-se que o determinante principal para doença ateromatosa após a menopausa seja o défice de estrogénio, que condiciona alterações no metabolismo lipídico, promovendo também um ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico, a base fisiopatológica da aterosclerose. Assim, seria lógica a conclusão de que a administração de estrogénio traria benefícios inquestionáveis à prevenção e tratamento de DAC após a menopausa. Além disso, em teoria, a reposição seria benéfica não só a nível cardiovascular, mas também a nível ósseo. (25) (27) No entanto, em estudos como o HERS ou WHI, o benefício cardiovascular não foi demonstrado.

As consequências da utilização de TSH não se encontram devidamente esclarecidas, não havendo estudos que provem o efeito da terapia de substituição hormonal como preventiva ou terapêutica de doença arterial coronária. (21) (19) Pelo referido, a TSH não tem indicação na prevenção primária, secundária ou no tratamento de DAC em mulheres após a menopausa.

Pelo verdadeiro efeito da TSH não ser totalmente conhecido e compreendido, acarretando riscos específicos inerentes à terapêutica, sugere-se uma reflexão que valorize a individualidade da mulher, fatores de risco pessoais, história pessoal e familiar, antes de iniciar tratamento. (19)

Ao longo da pesquisa bibliográfica a informação apresentada foi na maioria das vezes generalista acerca da indicação de TSH na prevenção e tratamento de DAC, daí a grande dificuldade em estabelecer um plano preventivo cardiovascular após a menopausa, sendo fundamental, por isso, uma avaliação individualizada da mulher, pesando riscos e benefícios. Na atualidade, a TSH permanece com indicação principal para o alívio de sintomatologia vasomotora.

Pelo desenvolvido, destaca-se a importância em atuar nos estilos de vida, promover a alteração dos fatores de risco modificáveis através da estreita relação médico-doente e da sensibilização da comunidade.

No contexto de DAC estabelecida, a abordagem segundo sintomatologia, atentando na possibilidade de atipia de sintomas, e graus de afetação das artérias coronárias, com a utilização das diversas armas de tratamento não invasivo e invasivo são as opções terapêuticas para mulheres.

Sumariamente exige-se maior investimento na área cardiovascular em mulheres após a menopausa, por se tratar de um grupo com características particulares, com o esclarecimento da totalidade dos determinantes de doença aterosclerótica neste grupo, a determinação da interação destes últimos com outras comorbidades, investindo em armas específicas para a prevenção do aumento de risco e estabelecimento/agravamento de DAC na pós-menopausa.

## Bibliografia

1. Eurostat. Eurostat Yearbook - Europe in figures. Eurostat, Health; 2010.
2. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. [Online].; 2011 [cited 2016 Dezembro 20. Available from:  
[http://www.spc.pt/FS/AreaCientifica/recomendacoes/sindromes\\_coronarias\\_agudas\\_sem\\_elevacao\\_do\\_st\\_v2011.pdf](http://www.spc.pt/FS/AreaCientifica/recomendacoes/sindromes_coronarias_agudas_sem_elevacao_do_st_v2011.pdf).
3. Silva D, Carvalho J, Sousa M, Bacelar Antunes A. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. [Online].; 2004 [cited 2016 Janeiro 3. Available from:  
<http://www.spginecologia.pt/uploads/menopausa.pdf>.
4. Wellons M, Ouyang P, Schreiner P, Herrington D, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Menopause. 2012 October; 19(10): p. 1081-1087.
5. Martin K, Rosenson R. UpToDate. [Online].; 2015 [cited 2016 Jan 2.
6. May H, Nelson J, Kulkarni K, Anderson J, Horne B, Bair T, et al. A new ratio for better predicting future death/myocardial infarction than standart lipid measurements in women >50 years underdoingcoronary angiography: the apolipoprotein A1 remnant ratio (ApoA1/VLDL3+IDL).. lipids in health and disease. 2013.
7. Oliveira C. Manual de Ginecologia. 1st ed. Lisboa: Permanyer Portugal; 2009.
8. Yousefzadeh G, Mahdavi-Jafari F, Shokoohi M, Najafipour H, Haghdoost A, Modares-Nejad V. Modulation of coronary artery disease risk factors by menopausal status: A population based study among Iranian women (KERCADR Study). ARYA Atheroscler. 2013 July; 9(6).
9. Douglas P, A. P. Overview of cardiovascular risk factor in women [UpToDate].; 2015.
- 10 Longo lea. Harrison Principles of Medicine. 18th ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill; 2013.
- 11 Yang X, Reckelhoff J. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. Curr Opi Nephrol Hypertens. 2011 Mar; 20(2): p. 133-138.

- 12 Gododeski G. Update on cardiovascular disease in post menopausal women. *Best Practice and Research clinical obstetrics and gynaecology*. 2002; 16(3): p. 329-355.
- 13 Reslan O, Khalil R. Vascular Effects of Estrogenic Menopausal Hormone Therapy. *Recent Clin Trials*. 2012 Fev; 7(1): p. 47-70.
- 14 Woodard G, Brooks M, Barinas-Mitchell E, Mackey R, Matthews K, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause and early atherosclerosis in SWAN Heart Women: Menopausal transition and Lipids. *Menopause*. 2011 April; 18(4): p. 376-384.
- 15 Moreau K, Hildreth K. Vascular aging across the menopause transition in healthy women. *Advances in vascular medicine*. 2014 July.
- 16 Rupert AP. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Setembro; 74(3): p. 396-410.
- 17 Knopp R. Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Excerpta Medica*. 2002; 89: p. 28E-35E.
- 18 Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Copp F, Modena M. Menopause and cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002; 32: p. 325-328.
- 19 Main C, Knight B, Moxhem T, Gabriel R, Sanchez L, Roqué M, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in. *The Cochrane Collaboration*. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2013 April;(4).
- 20 Oliveira P, Carvalho R, Portincasa P, Bonfrate L, Sardão V. Fatty acid oxidation and cardiovascular risk during menopause: A mitochondrial connection? *Journal of Lipids*. 2011 Oct.
- 21 Morais J. Doença Coronária Aguda - Um breve olhar sobre 30 anos de investigação. 1st ed. Alges: Challenges in cardiology ; 2015.
- 22 Group TECW. Perimenopausal risk factors. *Human Reproduction Update*. 2011 Maio; 17(5): p. 706-717.
- 23 Barret-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 April; 13(2).

- 24 Mascarenhas-Melo F, Sereno J, Teixeira-Lemos E, Ribeiro S, Rocha-Pereira P, Cotterill E, et al. Markers of increased cardiovascular risk in postmenopausal women: Focus on oxidized LDL and HDL subpopulations. *Disease Markers*. 2013 May; 35(2): p. 85-96.
- 25 Oliveira A, Filho J. Perfil nutricional e lipídico de mulheres na pós-menopausa com doença arterial coronária. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2005 Abril; 84.
- 26 Santos D, Navarro W, Alexandre L, Cestari P, Smanio P. Prevalence of ischemia on myocardial perfusion cintigraphy of pre and postmenopausal women. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2013; 101(6): p. 487-494.
- 27 Huang G, Wang D, Zeb I, Budoff M, Harman S, Miller V, et al. Intra-thoracic fat, cardiometabolic risk factors, and subclinical cardiovascular disease in healthy, recently menopausal women screened for the kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *Atherosclerosis*. 2012 Mar; 221(1): p. 198-206.
- 28 Chen F. HORMONE THERAPY AND CARDIOVASCULAR DISEASE. *Taiwanese J Obstet Gynecol*. 2006 Dec; 45(4): p. 287-293.
- 29 Masi C, Hawkey L, Cacioppo J. Serum 2-Methoxyestradiol, an estrogen metabolite, is positively associated with serum HDL-C population based sample. *Lipids*. 2012 Jan; 47(1).
- 30 Isayeva G. The state of coronary arteries in perimenopausal women with chest pain. *J Clin Med Res*. 2014; 6(6).
- 31 Rackley C. *Hormones and Coronary Atherosclerosis in Women*. Humana Press Inc. 2004. August; 24(3).
- 32 *Cardiologia SEd*. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. [Online].; 2012 [cited 2016 Janeiro]. Available from: [http://www.spc.pt/FS/AreaCientifica/recomendacoes/prevencao\\_da\\_doenca\\_cardiovascular\\_v2012.pdf](http://www.spc.pt/FS/AreaCientifica/recomendacoes/prevencao_da_doenca_cardiovascular_v2012.pdf).
- 33 DGS. DGS. [Online].; 2015 [cited 2016 Janeiro]. Available from: [file:///C:/Users/S%C3%ADlvia/Downloads/i020960%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/S%C3%ADlvia/Downloads/i020960%20(1).pdf).
- 34 Luz P, Solimene M. Peculiaridades da doença arterial coronária na mulher. *Rev. Ass. Med. Brasil*. 1999; 45(1): p. 45-54.

- 35 Sare G, Gray L, Bath P. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: meta-analysis. *European heart journal*. 2008 June; 24: p. 2031-2041.
- 36 Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 August; 161(4): p. 249-60.
- 37 Moreau K, Hildreth K. Vascular Aging across the menopause transition in healthy women. *adv vasc med*. 2014 Jul.
- 38 Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett I, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the new york heart association functional classification system am self-reported walking distaces in chronic heart failure. *Heart*. 2006 Set; 93: p. Tabela 1.
- 39 WHO. World Health Organization. [Online].; 2015 [cited 2016 Janeiro 20. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- 40 Cardiologia SEd. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. [Online].; 2013 [cited 2016 Janeiro. Available from: [http://www.spc.pt/FS/AreaCientifica/recomendacoes/doenca\\_coronaria\\_estavel\\_v2013.pdf](http://www.spc.pt/FS/AreaCientifica/recomendacoes/doenca_coronaria_estavel_v2013.pdf).
- 41 Cardiologia SEd. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. [Online].; 2012 [cited 2016 Janeiro. Available from: [http://www.spc.pt/FS/AreaCientifica/recomendacoes/eam-stemi\\_v2012.pdf](http://www.spc.pt/FS/AreaCientifica/recomendacoes/eam-stemi_v2012.pdf).
- 42 Humphrey L, Chan B, Sox H. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2002 August; 137(4).
- 43 Williams J, Suparto I. Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease: Lessons from a Monkey Model of Postmenopausal Women. *ILAR Journal*. 2004; 45(2): p. 144.
- 44 Staff MC. Mayo Clinic. [Online].; 2015 [cited 2016 Jan. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/dxc-20167022>.
- 45 Nofer JR. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2012 Apr; 48: p. R-20.

