



Sociedade  
Brasileira  
de Hipertensão

[sbh.org.br](http://sbh.org.br)

**ISSN-1809-4260**  
Janeiro - Março 2016  
Volume 19, Número 1

*R e v i s t a*  
**Hipertensão**

**Ginecologia  
Endócrina, Estilo de  
Vida e Cardiologia  
Feminina: Conceitos e  
Perspectivas Atuais**



## Revista Hipertensão

Volume 19 - Número 1  
Janeiro / Março 2016

### Editora

Maria Cláudia Irigoyen

### Editora Convidada

Maria Augusta Maturana

### Editores Associados

Heno Ferreira Lopes - Editor Associado (SP)

Claudia Lucia de Maraes

Forjaz - Editor Setorial (SP)

Dulce Elena Casarini - Editor Setorial (SP)

### Conselho Editorial

Artur Beltrame Ribeiro (SP)

Eduardo Moacyr Krieger (SP)

Fernando Nobre (SP)

Maria Helena Catelli de Carvalho (SP)

Oswaldo Kohlmann Junior (SP)

Robson Augusto de Souza dos Santos (MG)

### Sociedade Brasileira de Hipertensão

Wellimar Serafim

tel: (11) 3284-0215

fax: (11) 3289-3279

sbh@sbh.org.br

www.sbh.org.br

#### PRODUÇÃO EDITORIAL



Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César - São Paulo/SP - CEP 01415-000  
Zeppelini - Tel: 55 11 2978-6686 - www.zeppelini.com.br  
Instituto Filantropia - Tel: 55 11 2626-4019 - www.institutofilantropia.org.br



## Diretoria 2015/2016

Presidente: Mario Fritsch Toros Neves

Vice-Presidente: Claudia Lucia de M. Forjaz

Secretários: Vera de Moura Azevedo Farah

Gil Fernando da C. M. de Salles

Tesoureiro: Mario Luís Ribeiro Cesaretti

Diretora Científica: Frida Liane Plavnik

Presidente Anterior: Roberto Jorge da Silva Franco

## Departamentos

Departamento de Atividade Física: Profa. Dra. Katia de Angelis

Departamento de Enfermagem: Profa. Dra. Angela Maria Geraldo Pierin

Departamento de Nutrição: Profa. Especialista. Marcia Maria Godoy Gowdak

Departamento de Psicologia: Profa. Dra. Luciana Ferreira Angelo

## Conselho Científico 2013/2016

Cibele Isaac Saad Rodrigues

Claudia Lucia de M. Forjaz

Dante Marcelo A Giorgi

Dulce Elena Casarini

Evandro José Cesarino

Fernanda Consolim-Colombo

Fernando Antônio Almeida

Fernando Nobre

Frida Liane Plavnik

Heitor Moreno Junior

Hélio Cesar Salgado

Heno Ferreira Lopes

José Márcio Ribeiro

Kátia de Angelis

Lisete C Michelin

Maria Cláudia C Irigoyen

Mário Fritsch Toros Neves

Roberto Jorge da Silva Franco

Sebastião R. Ferreira Filho

## Editorial

1

Artigo 1

Risco cardiovascular sob a perspectiva da ginecologia endócrina

3

Artigo 2

Terapia hormonal na pós-menopausa e risco cardiovascular: evidências atuais

13

Artigo 3

Anticoncepcionais orais combinados e risco cardiovascular: uma atualização

22

Artigo 4

Estilo de vida e hipertensão na menopausa: uma revisão narrativa

35

# Índice

EXPEDIENTE

**Revista HIPERTENSÃO**

Órgão de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Hipertensão  
Publicação trimestral. ISSN 1809-4260

## Editorial

Em 1991, um editorial do *New England Journal*, intitulado “Yentl Syndrome”, chamou atenção para a discriminação no atendimento cardiológico a mulheres. O nome do editorial faz referência a uma heroína de um conto de Isaac Bashevis Singer, ambientado no século XIX, que precisou se disfarçar como um homem para frequentar a escola, e o texto refere-se a dois estudos publicados no mesmo periódico que demonstraram o denominado “viés de sexo” em relação ao manejo cardiológico. Em um, mulheres admitidas em unidades com diagnóstico de infarto do miocárdio, angina e dor precordial, apresentavam probabilidade significativamente menor de serem submetidas a procedimentos diagnósticos invasivos em relação à população masculina. No outro estudo, o enfoque foi a subvalorização de sintomas relacionados à isquemia miocárdica em mulheres<sup>1</sup>.

Desde então, muitos progressos na cardiologia feminina têm sido alcançados; contudo, ainda há muito trabalho a se fazer. Apesar da extensa pesquisa clínica, a doença isquêmica do coração continua sendo, geralmente, considerada uma doença de homens. Como consequência, as mulheres são comumente abordadas na perspectiva masculina, sem considerar aspectos específicos ao sexo feminino em relação a fatores de risco, sintomas, padrões morfológicos e tipos de doenças isquêmicas. Dessa forma, para que as mulheres em situação de risco cardiovascular elevado possam ser identificadas em tempo hábil, e, assim, melhorar a saúde cardiovascular, é imprescindível o reconhecimento dessas diferenças por parte dos médicos e dos pacientes. Neste contexto, o termo ginecardiologia (ou, em inglês, *gynecardiology*), atualmente, vem sendo usado para designar a subespecialidade que enfoca os aspectos específicos da doença cardiovascular em mulheres, inter-relacionando o conhecimento translacional da ginecologia, da ginecologia-endócrina e da cardiologia.

De maneira semelhante, outro editorial, publicado na *Nature* em 2010, ressaltou a disparidade em que tanto em estudos realizados em animais quanto em ensaios clínicos humanos, a pesquisa com sexo masculino ainda em tempos atuais continua a dominar<sup>2</sup>.

Dessa forma, embora as desigualdades, ou iniquidades, observadas na saúde (ou na falta de) expressem interações complexas entre questões culturais e socioeconômicas — como o acesso integral aos cuidados médicos —, a falta de observação das dissemelhanças biológicas entre os sexos é também um fator importante. Estas diferenças biológicas muitas vezes não são avaliadas em estudos de ciências básicas, no desenvolvimento de novas drogas ou terapias, o que acaba, por exemplo, por dificultar diagnósticos e tratamentos. Assim, a sub-representação do sexo

feminino tanto em pesquisa básica quanto em estudos clínicos é importante fator a contribuir para as disparidades observadas nas estatísticas em saúde.

Nesse contexto, o impacto dos hormônios esteróides sexuais na saúde cardiovascular sexo-específicas tem despertado crescente interesse. Nesta revisão, que tem como objetivo praticar a *ginecardiologia* de forma transdisciplinar entre profissionais de áreas diversas, os mecanismos biológicos relacionados ao sexo, que envolvem os hormônios esteróides sexuais no sistema cardiovascular, serão abordados sob a perspectiva das evidências atuais.

O primeiro artigo, escrito por mim, médica ginecologista e obstetra, “Risco cardiovascular sob a perspectiva da ginecologia endócrina”, a fisiologia e as interações entre os esteróides sexuais e o risco cardiovascular são descritos. Foco especial é dado na associação entre androgênios endógenos e risco cardiovascular, e no hipoestrogenismo relacionado com o aumento no risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. As evidências atuais relacionadas ao uso da terapia hormonal (TH) na pós-menopausa são apresentadas pela Gislaine Casanova, ginecologista-obstetra, no segundo artigo. Entre outros tópicos, é discutida a atual sub-prescrição da TH em mulheres na pós-menopausa, em que é interessante destacar que, nesse âmbito, a publicação de dados do estudo *Women’s Health Initiative* (WHI) na década passada teve importante impacto. No terceiro, a cardiologista Citânia Lúcia Tedoldi faz uma atualização sobre riscos cardiovasculares do uso do anticoncepcional oral combinado, e destaca a importância da abordagem conjunta, ginecologista e cardiologista, na escolha do método anticoncepcional em mulheres sob o risco cardiovascular. Finalmente, a fisioterapeuta Verônica Colpani, por meio de uma revisão atual sobre o impacto do estilo de vida na hipertensão, evidencia a importância do estilo de vida, como a prática de atividade física regular, e a manutenção do peso ideal durante os períodos de transição da menopausa e na pós-menopausa.

**Maria Augusta Maturana**

*Professora da Fundação Universitária de Cardiologia. Instituto de Cardiologia de Porto Alegre.  
Professora da Escola de Saúde da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).*

## Referências

1. Healy B. Editorial. N Engl J Med. 1991;325:274-6.
2. Putting gender on the agenda. Nature. 2010;465(7299):665.

Artigo 1

# Risco cardiovascular sob a perspectiva da ginecologia endócrina

*Cardiovascular risk from the perspective of endocrinological gynecology*

## **Maria Augusta Maturana**

Professora do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Fundação Universitária de Cardiologia, Instituto de Cardiologia – Porto Alegre (RS), Brasil.

Professora Escola de Saúde, Núcleo Docente Estruturante Projeto Curso de Medicina, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS) – São Leopoldo (RS), Brasil.

## **Resumo**

Nesta última década temos testemunhado o reconhecimento da importância das doenças cardiovasculares (DCVs) nas mulheres, acompanhado por um crescente conhecimento das diferenças de sexo em relação a fatores de risco, história natural, estratégias de prevenção, tratamento e prognóstico da DCV nas mulheres. Evidências científicas têm dado suporte à hipótese de que, no geral, o hormônio isossexual tem papel protetor sobre o sistema cardiovascular, enquanto o heterossexual, efeito deletério. Assim, em mulheres o estrogênio teria um efeito cardioprotetor/vasculoprotetor, enquanto o oposto ocorreria em relação à testosterona. A prevalência de DCV em mulheres na pré-menopausa é menor do que após a menopausa, quando há um acréscimo exponencial. Esse atraso relativo no aparecimento da DCV na população feminina tem sido relacionado às ações fisiológicas protetoras dos esteroides sexuais, mais especificamente do estrogênio, durante a menacme, enquanto o aumento no risco cardiovascular se deve às mudanças nas concentrações hormonais ocorridas durante a transição menopausal e na pós-menopausa. Evidências consistentes têm demonstrado a ação vasculoprotetora do estrogênio, na gênese e na fisiopatologia da DCV em mulheres. Embora avanços tenham sido alcançados no sentido de esclarecer o mecanismo fisiopatológico desta

## **Abstract**

Over the last decade, although with some delay, we have witnessed the recognition of the importance of cardiovascular disease (CVD) among women, along with the increasing awareness of the sex differences regarding risk factors, natural history, prevention strategies, treatment and prognosis of CVD in the female population. In addition to their well-described reproductive functions, sexual steroids have several effects on non-gonadal tissue. Scientific evidence has provided evidence to the hypothesis that the isosexual hormone plays a general protective role on the cardiovascular system, whereas the heterosexual hormone has a deleterious effect. Therefore, estrogen would have a cardioprotective/vasculoprotective effect on women, while the opposite would be true with regard to testosterone. The prevalence of CVD among pre-menopausal women is lower than among post-menopausal women, at which point an exponential increase takes place. This relative delay in the manifestation of CVD in the female population has been related to physiological effects of sexual steroid hormones, more specifically of estrogen production during menacme, with the increased cardiovascular risk being related to changes in the hormonal concentrations during the menopausal transition and post-menopause. Consistent evidences demonstrate the role of sex steroids, especially the vasculoprotective action of estrogen, in the onset and pathophysiology of cardiovascular disease in women.

Endereço para correspondência: Maria Augusta Maturana – Avenida Princesa Isabel, 370 – CEP: 93022-750 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: mmaturana@unisinis.br

Fonte de financiamento: nenhuma.

complexa inter-relação, em que o efeito do processo de envelhecimento *per se* demonstra ser intimamente relacionado, este ainda não está completamente desvendado. O incremento em pesquisas básicas, traslacionais e estudos populacionais com o enfoque específico no impacto da menopausa e das mudanças no *milieu hormonal* sob o risco cardiovascular em mulheres ainda é necessário e imprescindível no sentido de sinalizar abordagens preventivas e terapêuticas na saúde cardiovascular da população feminina.

## Palavras-chave

hormônios esteroides sexuais; menopausa; doenças cardiovasculares.

In recent years, many advances have been made towards clarifying the pathophysiological mechanism of this relationship, to which the aging process *per se* appears to be closely related. In this respect, the increase in basic and translational research, as well as population studies focused specifically on the impact of menopause (hypoestrogenism) and cardiovascular risk among women are still necessary and indispensable in order to signal preventive and therapeutic approaches in the women.

## Keywords

gonadal steroid hormones; menopause; cardiovascular diseases.

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs), conforme definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), englobam um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos — doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular (DCeV), doença arterial periférica (DAP), cardiopatia reumática, cardiopatia congênita e a tromboembolia venosa (TEV), que compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a tromboembolia pulmonar (TEP)<sup>1</sup>. Os diferentes tipos de DCVs incluem as DCVs causadas pela aterosclerose: doença cardíaca isquêmica ou doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, doenças da aorta e das artérias, incluindo hipertensão e doença vascular periférica. E, além dessas, incluem outras DCVs, como doença cardíaca reumática, cardiomiopatias e arritmias cardíacas<sup>2</sup>.

Responsável por cerca da metade das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as quais em muitos países ultrapassaram a prevalência de doenças transmissíveis neste século, a DCV é considerada, hoje, como cau-

sa líder global de mortalidade e responde por 17,3 milhões de mortes por ano, um número que, por estimativas, deverá crescer para mais de 23,6 milhões até 2030<sup>3-5</sup>.

Apesar do declínio nas taxas de mortalidade por DCV, os números de doenças como DAC, DCeV e hipertensão continuam a fazer dessas as principais causas de morbidade e mortalidade em homens e mulheres entre todos os grupos raciais e étnicos<sup>6,7</sup>. Contrariando as tendências na incidência, observadas em países ricos, o oposto tem sido observado em países em desenvolvimento<sup>8-10</sup>, onde, globalmente, 80% das mortes ocorrem por DCV e, geralmente, em idades mais jovens do que nos países de renda mais alta<sup>11</sup>.

Semelhantemente, no Brasil, as DCVs são as principais causas de morte entre homens e mulheres — responsáveis por cerca de 31% de todas as mortes, sendo a DCeV (30%) a principal causa de morte por DCV. Apesar do aumento no número total de mortes por DCV, as taxas de mortalidade idade-ajustada por DCV diminuíram 24% entre 2000 e

2011, sendo esse declínio dependente de alguns fatores, como raça, sexo e nível socioeconômico<sup>12</sup>.

Embora tendências temporais recentes mostrem declínio na incidência e mortalidade por DCV entre os homens<sup>9</sup>, resultados inconsistentes são demonstrados entre as mulheres<sup>8,13,14</sup>. Dados globais demonstram que o risco cardiovascular aumenta com a idade em ambos os sexos<sup>7,15-17</sup>. No entanto, em idades avançadas, a incidência de DCV em mulheres supera a dos homens<sup>18</sup>.

Nesse sentido, o atraso relativo ao período de idade em que a frequência de eventos cardiovasculares aumenta entre as mulheres em relação aos homens tem sido relacionado a vários fatores, dentre eles a ação protetora dos hormônios esteroides sexuais<sup>19-22</sup>.

Para discutirmos adequadamente alguns aspectos relacionados à DCV, é imprescindível fazer a distinção entre sexo e gênero e seus respectivos efeitos sobre a saúde.

Do ponto de vista terminológico, sexo é uma construção biológica, definida pela presença de cromossomos sexuais (XX, XY), de órgãos reprodutivos e de concentrações específicas dos hormônios esteroides sexuais. Dessa forma, diferenças ligadas ao sexo, em relação à prevalência e ao padrão de doenças, estão relacionadas especialmente à expressão de genes em cromossomos X e Y e à concentração/função biológica dos esteroides sexuais. Por outro lado, o “gênero” é uma construção sociocultural, está associado ao comportamento, ao estilo e às experiências de vida<sup>23,24</sup>.

Dessa forma, esta revisão narrativa teve o objetivo de descrever aspectos relacionados aos conceitos e meca-

nismos biológicos específicos ao sexo feminino, que envolvem as ações dos esteroides hormônios sexuais no sistema cardiovascular.

## Ginecologia Endócrina

### Hormônios esteroides sexuais

Os esteroides sexuais são classificados em três classes gerais de hormônios (estrogênios, progestagênios e androgênios) e possuem funções biológicas e impactos diversos no sistema cardiovascular<sup>25,26</sup>.

Classicamente, foram definidos por seu papel na função reprodutiva normal, porém, atualmente, várias funções em órgãos e tecidos não reprodutivos têm sido descritas. Esses hormônios são produzidos por meio de complexas inter-relações do eixo hipotalâmico-hipofise-gonadal<sup>25,27,28</sup>.

A maior parte dos esteroides sexuais na corrente circulatória está ligada a uma betaglobulina transportadora conhecida como globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG, *sex hormone binding globulin*). Outra porção circula fixado a albumina, restando em torno de 1% não ligado, ou livre, que, em termos genéricos, é a porção biologicamente ativa do hormônio<sup>25,27</sup>.

### Estrogênio

O estrogênio, dentre os esteroides sexuais, é o mais abundante e com muitas funções reprodutivas e não reprodutivas já bem descritas<sup>19,29</sup>. Em mulheres na pré-menopausa, os estrogênios são produzidos principalmente nos ovários (corpo lúteo), na placenta — durante a gestação — e, embora pequena, mas significativa quantidade, em órgãos não gonadais, como fígado, coração, pele

e cérebro. São identificadas três principais isoformas: estrona (E1), estradiol (E2) e estriol (E3). O E2 é o mais potente e abundante estrogênio durante o período reprodutivo, ao passo que o E1 desempenha um papel mais importante após a menopausa, sintetizado em tecidos periféricos, especialmente o adiposo, a partir da conversão de precursores de esteroides de origem adrenal. O E3 é o estrogênio menos potente e desempenha um papel importante durante a gravidez, quando ele é produzido em grandes quantidades pela placenta.

As ações proliferativas em órgãos reprodutivos, como nas mamas, foram as inicialmente descritas. Porém, atualmente, muitas ações metabólicas em órgãos não reprodutivos, no trato gastrointestinal, no ósseo<sup>30,27</sup>, no sistema nervoso<sup>29</sup> e, especialmente, no sistema cardiovascular<sup>19</sup> são evidenciadas.

Embora um crescente número de pesquisas nessa área tenha auxiliado na compreensão do mecanismo de ação do estrogênio, torna-se cada vez mais evidente a complexidade dos mecanismos bem como dos seus efeitos biológicos sob o sistema cardiovascular<sup>19,20</sup>. O estrogênio pode agir por meio de receptores específicos, denominados receptores de estrogênio (ER), identificados como ER- $\alpha$  e ER- $\beta$ , expressos em várias células, incluindo as do sistema cardiovascular<sup>27,31,32</sup>. Os receptores de estrogênio (ER- $\alpha$  e ER- $\beta$ ) são de localização nuclear e regulam a expressão de genes em resposta a ligação hormonal, denominada como “via clássica” de ação. Esse mecanismo, referido como “genômico”, tem sido associado especialmente aos efeitos em longo prazo do estrogênio, como nos níveis de lipídios sanguíneos<sup>33</sup>. Mais recente, foi descrito um outro mecanismo de ação do estrogênio, denominado como “efeito rápido”, com provável ação via re-

ceptor, porém por mecanismo não genômico, que causa vasodilatação endotélio dependente, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico<sup>19,20</sup>.

Resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram várias ações benéficas tanto diretas quanto indiretas do estrogênio sobre a vasculatura, sugerindo, portanto, ação cardioprotetora em fêmeas<sup>19,34</sup>.

No endotélio vascular, além da vasodilatação óxido nítrico dependente, o estrogênio tem ações anti-inflamatórias e relacionadas a integridade endotelial, como: aumento produção de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), redução da adesão de monócitos e neutrófilos e redução na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS)<sup>35,36</sup>. Outras ações vasculoprotetoras são relacionadas à camada muscular lisa vascular e incluem efeitos anti-inflamatório e inibitório na proliferação das células do músculo liso vascular (VSMC)<sup>19,36</sup>. Também têm sido descritos efeitos positivos relacionados a angiogênese, regeneração vascular e acumulação de colágeno<sup>19-21,34,37</sup>.

## Androgênios

Em mulheres, os ovários e as glândulas suprarrenais são as principais fontes de androgênios endógenos. Em ordem decrescente de concentração sérica, os androgênios são o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), a dehidroepiandrosterona (DHEA), a androstenediona e a testosterona, sendo os três primeiros considerados como pró-androgênios, pois requerem conversão para testosterona, a forma biologicamente ativa<sup>25,28</sup>. A DHEA é produzida pelas glândulas suprarrenais, dependendo da disponibilidade intracelular de enzimas esteroideogênicas, e, nos tecidos-alvo, é convertida em androstenediona e em testosterona, que

por sua vez podem ser aromatizados em estrogênio. Além de servir como precursor ou pró-hormônio na produção de estrogênio, os androgênios, na mulher, têm outras funções fisiológicas, como no desenvolvimento puberal, na função sexual, na foliculogênese e um provável papel na função reprodutiva<sup>25,38-40</sup>.

Em mulheres saudáveis, grande proporção da testosterona é transportada à globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG), menor porção ligada à albumina e em torno de 1% circula livremente na corrente sanguínea<sup>28</sup>. Dessa forma, a androgenicidade, ou ação biológica do hormônio, irá depender da fração não ligada (ou livre) do androgênio e, indiretamente, dos níveis de SHBG circulante<sup>41</sup>.

## Androgênios e risco cardiovascular

Em mulheres, a hipótese de que androgênios possam ter efeito negativo sobre a saúde cardiovascular surgiu inicialmente a partir dos resultados de estudos com mulheres na menacme, com síndromes hiperandrogênicas, como a síndrome de ovários policísticos. Esse grupo de pacientes, além das alterações reprodutivas, frequentemente apresenta um *cluster* de alterações metabólicas relacionadas ao hiperandrogenismo<sup>42,43</sup>.

Mais recentemente, estudos envolvendo mulheres na pós-menopausa têm evidenciado a associação entre níveis de androgênios/SHBG e risco cardiovascular. Dados de estudos têm demonstrado associação positiva entre níveis de androgênios endógenos e negativa de SHBG com alterações metabólicas pró-aterogênicas<sup>44,45</sup> e pró-inflamatórias<sup>46,47</sup>, com outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial<sup>48,49</sup> e aumento da adiposidade central<sup>44,50-53</sup>. Da mesma forma,

níveis de androgênios têm sido relacionados a marcadores precoces e à disfunção endotelial em mulheres na menopausa, com níveis de androgênios/SHBG considerados ainda dentro da normalidade para a faixa etária<sup>46,54</sup> e com a presença de doença cardiovascular subclínica<sup>55</sup>. Entretanto, resultados inconsistentes têm sido demonstrados em relação à associação entre níveis de androgênios/SHBG e eventos cardiovasculares<sup>56,57</sup>.

Em ambos os sexos, os níveis de testosterona endógena diminuem com a idade; contudo, em mulheres o declínio se dá de forma menos abrupta do que a queda observada com a transição menopáusica nos níveis endógenos de estrogênio<sup>39</sup>. Assim, o aumento na razão androgênio/estrogênio em mulheres na pós-menopausa também tem sido sugerido como um dos mecanismos para o aumento no risco cardiovascular após a menopausa e em algumas manifestações de hiperandrogenicidade, como aumento de pelos, especialmente na face, que podem ocorrer nessa faixa etária<sup>48,58</sup>.

Por outro lado, níveis extremamente baixos de androgênios também podem estar relacionados com a saúde cardiovascular em mulheres<sup>59</sup>, sugerindo uma distribuição em “U” em relação a níveis de androgênios e o risco cardiovascular, em que tanto níveis muito baixos quanto altos estariam relacionados a um aumento no risco<sup>59,60</sup>.

Embora dados de pesquisas sugiram que androgênios endógenos e SHBG possam ser marcadores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa, estudos com delineamento adequado e em populações diversas ainda são necessários para determinar a aplicabilidade das mensurações desses esteroides sexuais na prática clínica como marcadores de risco cardiovascular.

## Menopausa, hipoestrogenismo e risco cardiovascular

A menopausa é definida pela OMS como a parada permanente das menstruações<sup>61</sup>, com idade média de ocorrência em torno dos 50 anos de idade<sup>62,63</sup>.

A transição menopausal é a passagem do período reprodutivo para o não reprodutivo. Inicia-se normalmente ao redor dos 40 anos de idade e seu diagnóstico é essencialmente clínico, marcado por alterações no padrão e na ciclicidade menstrual<sup>64</sup>. Esse período, devido à queda nos níveis de estrogênio endógeno, pode ser acompanhado por sintomas como os vasomotores (*hot flushes*), as alterações de humor, a insônia e os associados à síndrome geniturinária<sup>65</sup>.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de DCV em mulheres na pré-menopausa é menor do que em homens da mesma idade<sup>66,67</sup>; porém, após a menopausa, há um acréscimo exponencial, sendo que o risco feminino se iguala ao dos homens, em torno dos 70 anos de idade<sup>68</sup>.

Em relação aos homens, o aumento no risco cardiovascular em mulheres ocorre 10 anos após para DAC e 20 anos após para eventos clínicos graves, como infarto do miocárdio e morte súbita<sup>69</sup>. A esse atraso relativo tem sido implicadas as ações vasculoprotetoras diretas do estrogênio<sup>19-22</sup> e as ações indiretas, sob os fatores de risco cardiovasculares.

Dados derivados principalmente de estudos transversais ou de prevalência têm associado a menopausa com mudanças em fatores de risco cardiovascular, como aumentos do colesterol total, do LDL-C, da apolipoproteína-B<sup>70</sup>, dos triglicerídeos e do não HDL colesterol e com diminuição nos níveis de HDL-C<sup>71</sup>. Também fo-

ram demonstrados impactos negativos em níveis de pressão arterial<sup>72</sup> e aumento na prevalência de síndrome metabólica<sup>50</sup>. Além disso, foram mostrados outros efeitos metabólicos negativos da menopausa, como no metabolismo glicose/resistência insulínica e na distribuição de gordura corporal, com aumento de adiposidade central<sup>73,74</sup>.

Adicionalmente, estudos têm dado enfoque no impacto dos níveis do estrogênio endógeno sobre a vasculatura, demonstrando que em mulheres na pós-menopausa recente, mesmo níveis considerados baixos, compatíveis com o período pós-menopáusicos, podem ter efeito vascular benéfico. Maturana et al.<sup>63</sup> mostraram associação negativa entre níveis de estradiol endógeno e espessura da camada íntima média carotídea em mulheres na pós-menopausa recente com idade média de 55 anos ( $\pm 5$ ). Em outra publicação, El Khoudary et al.<sup>75</sup>, com dados extraídos do *SWAN STUDY*, demonstraram que níveis de estradiol e de SHBG mais baixos estavam associados com a progressão da aterosclerose subclínica, independentemente de pressão arterial, índice de massa corporal (IMC) e lipídios sanguíneos.

Dados consistentes em relação ao aumento no risco cardiovascular e *status* menopausal têm sido demonstrados em mulheres expostas a deprivação estrogênica em idade mais jovens, como, por exemplo, nas mulheres com insuficiência ovariana primária (menopausa com idade <40 anos)<sup>76</sup> e nas mulheres submetidas à menopausa cirúrgica, especialmente ooforectomia bilateral. Nesse último grupo, o aumento no risco é provavelmente relacionado a idades mais novas, em que essas mulheres são submetidas à ooforectomia e à queda abrupta nos níveis de estrogênio, decorrente do procedimento<sup>77,78,60</sup>.

Embora o envelhecimento vascular ocorra progressivamente em ambos os sexos, a idade vascular da mulher não segue a mesma cronologia da do homem. Nesse sentido, os primeiros sinais de envelhecimento vascular aparecem em mulheres na meia-idade, com uma predominância de anomalias coronárias funcionais sobre obstruções anatômicas<sup>79</sup>. O início da menopausa marca, no entanto, um aumento repentino no aparecimento de sinais associados ao envelhecimento vascular em mulheres, sugerindo que a queda nos níveis de estrogênio endógeno possa ter efeito potencializador no declínio da função e na morfologia vascular associada à idade<sup>80,81</sup>.

Por outro lado, o processo de envelhecimento *per se* parece também ser relacionado com reduções significativas nos mecanismos vasoprotetores do estrogênio. Dados de um estudo *in vitro* utilizando artérias uterinas de 68 mulheres na pós-menopausa, publicado por Novella et al.<sup>80</sup>, mostraram que o envelhecimento altera efeitos mediados por estrogênio sobre a modulação de biomarcadores inflamatórios. Os mecanismos dessa inter-relação ainda são, em parte, desconhecidos, mas envolvem alterações na expressão das isoformas ER- $\alpha$  e ER- $\beta$ , resultando em efeito pró-inflamatório do estrogênio<sup>80</sup>.

Porém, de certa forma, a escassez de dados epidemiológicos adequados em mulheres na transição menopausal ainda não nos permite estabelecer uma “contribuição causal” da menopausa, independentemente do envelhecimento, para o aumento no risco cardiovascular observado nesse período<sup>60,82,83,56</sup>. No intuito de investigar a plausibilidade de atribuir menor mortalidade por doença cardíaca das mulheres em relação aos homens e aos efeitos protetores dos hormônios esteroides sexuais do período pré-menopausa,

um grande estudo analisou a mortalidade por DAC na Inglaterra, no País de Gales e nos Estados Unidos em três coortes de nascimento, comparando mortalidade por idade em ambos os sexos. Os resultados desse estudo demonstraram que a mortalidade por doença cardíaca em mulheres aumenta de forma exponencial ao longo de todas as idades, sem aumento especial na idade da menopausa. No entanto, a aceleração na mortalidade em homens foi maior durante o início da idade adulta, cessando em torno dos 45 anos, sugerindo que o aumento no risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa, quando comparadas aos homens mais velhos, deve-se não à deficiência estrogênica, mas à diminuição no risco cardiovascular em homens sobreviventes mais velhos<sup>83</sup>.

Concluindo, evidências consistentes demonstram o papel dos hormônios esteroides sexuais, especialmente a contribuição vasoprotetora do estrogênio, na gênese e na fisiopatologia do desenvolvimento da doença cardiovascular em mulheres. Nos últimos anos, muitos avanços foram alcançados no sentido de esclarecer o mecanismo fisiopatológico desta relação, em que o efeito do processo de envelhecimento *per se* parece ser intimamente relacionado. Portanto, a íntima relação entre os processos de envelhecimento e da menopausa (envelhecimento ovariano), de um lado, e, de outro, a falta de estudos com metodologia adequada são fatores que dificultam, ainda neste momento, o completo entendimento desta inter-relação<sup>84</sup>. O incremento em pesquisas, tanto básicas como traslacionais, e estudos populacionais com o enfoque específico do impacto da menopausa (hipoestrogenismo) e o risco cardiovascular em mulheres é necessário e imprescindível no sentido de sinalizar abordagens preventivas e terapêuticas na população feminina.

# Referências

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). Updated January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. [No authors listed]. World Health Organization (WHO). World Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, 2011. Available from: [http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user\\_upload/documents/Publications/Global\\_CVD\\_Atlas.pdf](http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/documents/Publications/Global_CVD_Atlas.pdf)
3. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en>
4. Smith SC, Collins A, Ferrari R, Holmes DR Jr, Logstrup S, McGhie DV, Ralston J, Sacco RL, Stam H, Taubert K, Wood DA, Zoghbi WA; World Heart Federation; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; European Heart Network; European Society of Cardiology. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(2):2343-8.
5. American Heart Association (AHA). Heart Disease and Stroke Statistics – At-a-Glance, 2015. Available from: [https://www.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm\\_470704.pdf](https://www.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_470704.pdf)
6. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, et al. Temporal Trends in Ischemic Heart Disease Mortality in 21 World Regions, 1980 to 2010 The Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(14):1483-92.
7. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62.
8. Malki N, Koupil I, Eloranta S, Weibull CE, Tiikkaja S, Ingelsson E, et al. Temporal trends in incidence of myocardial infarction and ischemic stroke by socioeconomic position in Sweden 1987–2010. *PlosOne.* 2014;9(8):e105279.
9. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.
10. Ahmed E, El-Menyar A. Management of coronary artery disease in south asian populations: Why and How to Prevent and Treat Differently. *Angiology.* 2016;67(3):212-2.
11. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E. Cardiovascular disease in the developing world prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1207-16.
12. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspective. *Circulation* 2016;133(4):422-33.
13. Towfighi A, Saver JL, Engelhardt R, Ovbiagele B. A midlife stroke surge among women in the United States. *Neurology.* 2007;69(20):1898-904.
14. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1762-6.
15. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):e29-50.
16. Maas AHM, Schouw YTS, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1362-8.
17. World Health Organization (WHO). Cardiovascular Disease: Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
18. Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis.* 2015;241:e157-68.
19. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340:1801-11.
20. Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol.* 2002;90(1A):3F-6F.
21. Smiley DA, Khalil RA. Estrogenic compounds, estrogen receptors and vascular cell signaling in the aging blood vessels. *Curr Med Chem.* 2009;16(15):1863-87.
22. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res.* 2002;53(3):605-19.
23. World Health Organization (WHO). Gender, Women and Primary Health Care Renewal. Discussion Paper. Geneva: WHO, 2010.
24. Miller V, Rice M, Schiebinger L, Jenkins MR, Werbinski J, Núñez A, et al. Embedding concepts of sex and gender health differences into medical curricula. *J Women's Health (Larchmt).* 2013;22(3):194-202.
25. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility- Eighth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
26. Khalil RA. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension.* 2005;46(2):249-54.
27. Wierman ME. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. *Adv Physiol Educ.* 2007;31(1):26-33.
28. Burger H. Androgen production in women. *Fertil Steril.* 2002;77:Suppl 4:S3-5.
29. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from peripheral to brain. *Trends Mol Med.* 2013;19(3):197-209.
30. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;86:225-30.
31. Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update.* 2000;6:225-36.
32. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(9):1741-53.
33. [No authors listed]. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA.* 1995;273(3):199-208.
34. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev.* 2008;60(2):210-41.
35. Arnal JF, Fontaine C, Billon-Galés A, Favre J, Laurell H, Lenfant F, et al. Estrogens receptors and endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1506-12.

36. Nofer JR. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems. *J Mol Endocrinol.* 2012;48:R13-29.
37. Rubanyi GM, Johns A, Kauser K. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis. *Vascul Pharmacol.* 2002;38:89-98.
38. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:1-11.
39. Davison SL, Bell R. Androgen physiology. *Semin Reprod Med.* 2006;24(2):71-7.
40. Walters KA, Simanainen U, Handelsman DJ. Molecular insights into androgen actions in male and female reproductive function from androgen receptor knockout models *Hum Reprod Update.* 2010;16(5):543-58.
41. Brand JS, Schouw YT. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. *Int J Impot Res.* 2010;22(2):91-104.
42. Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2006;58(2):109-14.
43. Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Human Reprod.* 2009;24(7):1726-31.
44. Maturana MA, Spritzer PM. Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri- and postmenopausal women. *Metabolism.* 2002;51(2):238-43.
45. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, Liu K, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1289-95.
46. Maturana MA, Breda V, Lhulhier F, Spritzer PM. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. *Metabolism.* 2008;57(7):961-5.
47. Diamanti-Kandarakis E, Lambrinouadaki I, Economou F, Christou M, Piperi C, Papavassiliou AG, et al. Androgens associated with advanced glycation end-products in postmenopausal women. *Menopause.* 2010;17(6):1182-7.
48. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension.* 2008;51:952-9.
49. Wang L, Szklo M, Folsom AR, Cook NR, Gapstur SM, Ouyang P. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;224(1):228-34.
50. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1568-75.
51. Janssen I, Powell LH, Jasielec MS, Kazlauskaitė. Covariation of change in bioavailable testosterone and adiposity in midlife women. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(2):488-94.
52. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI; Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1646-52.
53. Phillipis GB, Jing T, Heimsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. *Metabolism.* 2008;57(6):838-44.
54. Maturana MA, Rubira MC, Consolin-Colombo F, Irigoyen MC, Spritzer PM. Androgenicity and venous endothelial function. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(4):239-43.
55. Creatsa M, Armeni E, Stamatepoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, Kazani M, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism.* 2012;61(2):193-201.
56. Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A, Breithardt G, Assmann G, Kerber S, et al. Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2002;90(4):364-8.
57. Rexrode KM, Manson JE, Lee I-M, Ridcker PM, Sluss PM, Cook NR, Buring JE. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation.* 2003;108:1688-93.
58. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(3):254-60.
59. Laughlin GA, Goodell V, Barret-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incidence coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):740-7.
60. Crandall CJ, Barret-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2013;42:227-53.
61. World Health Organization (WHO). WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. Geneva: WHO, 1996. p.1-107. (Technical Report Series 866).
62. Pedro A O, Neto AMP, Paiva LH, Osis JM, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(1):7-25.
63. Maturana MA, Franz RF, Metzendorf M, Silva TR, Spritzer PM. Subclinical cardiovascular disease in postmenopausal women with low/medium cardiovascular risk by the Framingham risk score. *Maturitas.* 2015;81(2):311-6.
64. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159-68.
65. Maturana MA, Irigoyen MC, Spritzer PM. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics (São Paulo).* 2007;62:77-86.
66. Bairey MC, N, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study: part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;47(3 Suppl):S21-9.
67. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. menopause and risk of cardiovascular disease: the framingham study. *Ann Intern Med.* 1976;85(4):447-52.
68. Assmann G, Camena R, Cullen P, Cullen P, Fruchart JC, Jossa F, Lewis B, et al. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease.. *Circulation.* 1999;100(18):1930-8.
69. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):e2-220.

70. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2366-73.
71. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston D, Godsland IF. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas*. 2015;81:62-8.
72. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R. Simona Participants. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertension*. 2005;23(12):2269-76.
73. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*. 2006;13(2):280-5.
74. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, Villaseca P; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419-29.
75. El-Khoudary SR, Wildman R, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Endogenous Sex Hormones Impact the Progression of Subclinical Atherosclerosis in Women during the Menopausal Transition. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):180-6.
76. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(1):27-36.
77. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1987;316:1105-10.
78. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13(2):265-79.
79. Elias-Smale SE, Günal A, Maas AH. Gynecardiology: distinct patterns of ischemic heart disease in middle-aged women. *Maturitas*. 2015;81(3):348-52.
80. Novella S, Dantas AP, Segarra G, Medina P, Hermenegildo C. Vascular aging in women: is estrogen the fountain of youth? *Front Physiol*. 2012;3:165.
81. Morreau KI, Hildreth KL. Vascular Aging across the Menopause Transition in Healthy Women. *Adv Vasc Med*. 2014;17;pii:204390.
82. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior. *Circulation*. 1997;95:252-64.
83. Vaidya D, Becker DM, Bittner V, Mathias RA, Ouyang P. Ageing, menopause, and ischaemic heart disease mortality in England, Wales, and the United States: modelling study of national mortality data. *BMJ*. 2011;343:d5170.
84. Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. *J Am Coll*. 2009;15(25):2374-5.

# Terapia hormonal na pós-menopausa e risco cardiovascular: evidências atuais

## *Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular risk: current evidences*

### **Gislaine Krolow Casanova**

Médica contratada do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), Brasil.

Professora do Curso de Medicina, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) – Santa Cruz do Sul (RS), Brasil.

### **Resumo**

O tratamento hormonal (TH) com estrogênios é a terapia mais eficaz para alívio dos sintomas da síndrome do climatério. Os efeitos cardiovasculares (CVs) do TH são influenciados por diversos fatores, entre eles idade da paciente, tempo de pós-menopausa, dose, via de administração, tipo de estrogênio e tipo de progestogênio. Em 2002, foi publicado o estudo *Womens Health Initiative (WHI)*, que demonstrou efeitos CVs adversos de um tipo de TH na pós-menopausa. Desde então, um grande número de mulheres não está sendo tratado dos sintomas da menopausa, o que representa custos diretos e indiretos para saúde. Evidências atuais reforçam que o TH na pós-menopausa não aumenta a mortalidade e tem se mostrado especialmente seguro do ponto de vista CV em mulheres com até 60 anos de idade e até 10 anos de pós-menopausa. Doses baixas e o uso da via não oral devem ser preferenciais em mulheres com maior risco para eventos tromboembólicos, como obesas, hipertensas ou com fatores de risco CV.

### **Palavras-chave**

terapia de reposição hormonal; menopausa; doenças cardiovasculares.

### **Abstract**

Postmenopausal hormone therapy (HT) with estrogen is the most effective therapy to relieve the symptoms of menopausal syndrome. The cardiovascular effects (CVs) of HT are influenced by several factors, including: age, time since menopause, dose, route of administration, type of estrogen and type of progestogen. *Womens Health Initiative (WHI)* study, published in 2002, showed increased risk of cardiovascular disease (CVD). Ever since, a large number of women are not being treated for symptoms of menopause, which represents direct and indirect costs to health. Current evidence suggest the postmenopausal HT does not increase mortality and it has been shown to be particularly safe cardiovascular standpoint in women up to 60 years of age and up to 10 years after menopause. Low doses and the use of non-oral route should be preferred in women with increased risk for thromboembolic events, such as obese women, hypertensive or with CV risk factors.

### **Keywords**

hormone replacement therapy; menopause; cardiovascular diseases.

Endereço para correspondência: Gislaine Krolow Casanova – Avenida Independência, 2293, Bairro Universitário – Curso de Medicina, sala 5313, bloco 53 – CEP: 96815-900 – Santa Cruz do Sul (RS), Brasil – E-mail: giscasanova@hotmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

## Introdução

O período da pós-menopausa é um marco na vida da mulher tanto por suas modificações biológicas (modificação do padrão hormonal) quanto por repercussões emocionais e no contexto social de representação feminina. A presença de sintomas do hipoestrogenismo é mais comum na perimenopausa e dentro dos primeiros anos de pós-menopausa, e cerca de 75% das mulheres com mais de 50 anos de idade apresentam, em algum momento, sintomas vasomotores tais como fogachos<sup>1</sup>. Outros sintomas comuns de hipoestrogenismo são insônia, alterações do humor, irritabilidade, nervosismo, tristeza, palpitações, parestesias e síndrome urogenital (ressecamento vaginal, dor vaginal, dispareunia).

Um estudo na população brasileira, com mulheres da região de São Paulo, estimou em 70% a presença de fogachos nessa população. Entre as mulheres que apresentavam sintomas, 53% classificavam tais sintomas como intensos. Fogachos, insônia e “suores” foram associados fortemente com o climatério<sup>2</sup> e afetam significativamente a qualidade de vida da mulher<sup>3</sup>. Resultados do *Study of Womens Health Across the Nation* (SWAN) indicam que os sintomas vasomotores persistem, em média, por 7,4 anos, quando iniciados na transição menopausal, e estendem-se por 4,5 anos de pós-menopausa. Cerca de 30% das mulheres na pós-menopausa apresentam sintomas moderados a severos por 10 anos ou mais<sup>4</sup>.

O tratamento hormonal (TH) com estrogênios permanece sendo o tratamento mais eficaz para os sintomas do hipoestrogenismo<sup>5</sup>. O emprego de TH foi amplamente utilizado na década de 1990, quando mais de 40% das mulheres na pós-menopausa receberam TH, mas declinou significativamente após a publicação de estudos, como, por exemplo, o *Womens Health Initiative* (WHI)<sup>6</sup>,

que associaram o TH com aumento de risco para câncer de mama e doença cardiovascular (DCV)<sup>7</sup>. Pesquisa realizada no Reino Unido entre profissionais de saúde e pacientes demonstrou que mais de 60% das mulheres manejam seus sintomas sem qualquer auxílio de profissional de saúde, obtendo suporte de amigos, família e internet<sup>8</sup>. A história das prescrições de TH reflete a controvérsia em relação ao risco e ao benefício desse tratamento. Esta revisão teve como objetivo abordar as evidências atuais sobre os efeitos CVs do TH em mulheres na pós-menopausa.

## Fatores associados ao impacto cardiovascular do tratamento hormonal

Podemos relacionar os fatores:

- relativos à paciente — idade e tempo de pós-menopausa;
- relativos ao tipo de TH — dose, via de administração, tipo de estrogênio, adição de progestogênio e tipo de progestogênio.

Estudos observacionais associaram o TH com uma redução de 30 a 50% no risco de eventos coronarianos<sup>9</sup>. No entanto, dados derivados de grandes ensaios clínicos, WHI<sup>6</sup> e *Hearth and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS)<sup>10</sup>, falharam em demonstrar benefício cardiovascular (CV) do TH e o associaram com aumento significativo de acidente vascular cerebral isquêmico e outros eventos tromboembólicos<sup>6,10,11</sup>. Análises posteriores do estudo WHI apontam para presença de duas populações distintas de mulheres quanto aos efeitos CVs do TH. Essa diferenciação estaria relacionada principalmente com a idade e o tempo de pós-menopausa no início do TH<sup>12-14</sup>. Especificamente, as evidências demonstram redução de eventos coronarianos e de mortalidade

total quando o TH é iniciado em mulheres abaixo de 60 anos ou com menos de 10 anos de pós-menopausa<sup>14</sup>.

Mecanismos moleculares e celulares suportam a “hipótese do tempo” (idade e tempo de pós-menopausa relacionado com efeitos CVs do TH)<sup>15</sup>, e estariam relacionados com modificações pró-aterogênicas e inflamatórias no sistema cardiovascular, intensificadas na pós-menopausa<sup>16</sup>. Precocemente, níveis fisiológicos de TH podem melhorar ou reverter a remodelação vascular. Em lesões ateroscleróticas avançadas, no entanto, a biologia celular existente propicia um substrato alterado e a iniciação tardia de TH aumenta a susceptibilidade a anormalidades inflamatórias e hemostáticas<sup>17</sup>. O mecanismo por meio do qual TH com estrogênio pode aumentar a ocorrência de eventos coronarianos em mulheres com placas ateroscleróticas complicadas não está completamente esclarecido, mas parece relacionar-se, entre outros fatores, com a ativação e secreção de metaloproteinases (MMPs)<sup>18</sup>. Além disso, o próprio envelhecimento leva a um processo de diminuição na resposta vascular ao estrogênio. Essas modificações relacionam-se com metabolismo e níveis de estrogênio, número de receptores de estrogênio, distribuição, integridade e mecanismos de sinalização de receptores, bem como modificações estruturais na arquitetura vascular<sup>19</sup>.

Outros fatores relacionados aos efeitos do TH sobre variáveis associadas com risco CV e eventos CVs na pós-menopausa são a dose de estrogênio, via de administração, o tipo de estrogênio (estrogênios equinos conjugados ou 17 $\beta$  estradiol) e o tipo de progestogênio. Doses suprafisiológicas na pós-menopausa podem levar ao aumento de risco CV, em decorrência de distúrbios na trombogênese e remodelação vascular<sup>20</sup>. Doses baixas de estrogênios demonstraram associação com menor risco de

tromboembolismo venoso (TEV) e acidente vascular encefálico (AVE)<sup>21,22</sup> e geralmente apresentam menor incidência de efeitos colaterais, como mastalgia e sangramento vaginal. Assim, é provável que apresentem um melhor perfil de risco e benefício, quando comparadas com doses plenas<sup>5</sup>. São consideradas baixas doses<sup>23</sup>:

- via oral — 0,3 mg ou menos de estrogênios equinos conjugados (EECs); 1 mg ou menos de 17 $\beta$  estradiol;
- via não oral — menos de 50  $\mu$ cg/dia de 17 $\beta$  estradiol transdérmico; 100  $\mu$ cg/dia ou menos de 17 $\beta$  estradiol gel percutâneo.

## Importância da via de administração

Estrogênios por via oral são hidrolisados a estradiol durante a primeira passagem hepática. Após o uso de estrogênios por via oral, a concentração de estradiol nos sinusoides hepáticos é cerca de 4 a 5 vezes a concentração sistêmica de estradiol. Essa concentração suprafisiológica de estrogênios no fígado pode modular a expressão de muitas proteínas hepáticas, como proteína C reativa, proteínas de fase aguda e fatores pró-coagulantes<sup>24</sup>. Estrogênios por via não oral evitam o mecanismo de primeira passagem hepática e não têm demonstrado associação com ativação de mecanismos inflamatórios ou pró-trombóticos<sup>25,26</sup>.

Estudo caso-controle baseado na *United Kingdom's Research Database*, com 15.710 casos de AVE e 59.958 controles, demonstrou que o TH transdérmico baixa dose ( $\leq 50$   $\mu$ g/dia) não aumentou risco de AVE em mulheres com média de idade de 70 anos (RR=0,81; IC95% 0,62–1,05)<sup>21</sup>. Na coorte francesa E3N, o TH com estrogênio transdérmico não au-

mentou o risco para TEV (Hazard Ratio — HR=1,1; IC95% 0,8–1,8)<sup>25</sup>. Meta-análise recente compilando dados de 15 estudos observacionais sobre eventos vasculares comparando estrogênios por vias oral e não oral concluiu que os estrogênios por via oral não aumentaram risco para infarto agudo do miocárdio (RR=1,17; IC95% 0,80–1,71), mas estão associados a um risco aumentado para primeiro episódio de TEV (RR=1,63; IC95% 1,40–1,90) e provavelmente para AVE (RR=1,24; IC95% 1,03–1,48 — apenas 1 estudo caso-controle)<sup>27</sup>. Embora faltem ensaios clínicos comparando as vias oral e não oral quanto ao risco de TEV, as evidências indicam maior risco para eventos tromboembólicos com a via oral, quando comparada a não oral. Portanto, os estrogênios por via não oral devem ser preferenciais para mulheres na pós-menopausa com risco aumentado para TEV, incluindo mulheres com índice de massa corporal (ICM) acima de 30 kg/m<sup>2</sup> ou com história familiar fortemente positiva para TEV<sup>8</sup>.

## Importância da adição e do tipo de progestogênio

Existe atualmente profunda discussão a respeito do impacto dos progestogênios utilizados em adição aos estrogênios no TH combinado. Os progestogênios compreendem a progesterona e componentes sintéticos chamados progestinas. Os progestogênios podem ter diferentes e múltiplos efeitos biológicos, resultantes da habilidade do progestogênio ou seu metabólito em ligar-se a receptores específicos<sup>28</sup>.

Alguns estudos têm comparado o impacto CV do TH apenas com estrogênio e combinado (estrogênio e progestogênio). Esses estudos mostram que os estrogênios orais combinados com progestogênios apresentam maior risco para eventos tromboembólicos, quando comparados

ao TH com estrogênio em monoterapia<sup>28</sup>. Progestinas com maior atividade androgênica podem interferir no efeito benéfico dos estrogênios sobre os lipídeos e a tolerância à glicose<sup>29</sup> e modificar o mecanismo de indução da proteína C-reativa (PCR) pelo estrogênio<sup>30</sup>. A progesterona natural pode ter um perfil neutro ou benéfico sobre variáveis relacionadas com risco CV<sup>31</sup>.

## Efeitos do tratamento hormonal sobre variáveis relacionadas com risco cardiovascular

O TH em doses convencionais reduz colesterol total e LDL-colesterol, dados confirmados por ensaios clínicos e meta-análises<sup>32,33</sup>. Diferentes tipos de regimes de TH (cíclico ou contínuo) ou de progestogênio podem influenciar níveis de HDL-C durante TH<sup>31,34</sup>. Progestinas mais androgênicas talvez reduzam HDL-C<sup>31</sup>. Meta-análise que compilou resultados de 107 ensaios clínicos, envolvendo 33.315 participantes, demonstrou que o TH na pós-menopausa aumentou massa magra e HDL-C e reduziu obesidade abdominal, resistência insulínica, incidência de diabetes, LDL-C, lipoproteína-a (Lp-a), pressão arterial média, E-selectina, fibrinogênio e PAI-1<sup>33</sup>. Em geral, o TH por via oral apresentou maior magnitude de efeito sobre essas variáveis que o TH transdérmico. Por outro lado, a via oral aumentou triglicerídeos e PCR e diminuiu a proteína S, modificações que podem levar a incremento de risco CV, enquanto os transdérmicos não exerceram efeitos adversos sobre tais variáveis<sup>33</sup>. De fato, a literatura indica que agentes não orais apresentam um perfil neutro sobre marcadores pró-trombóticos e PCR<sup>35,36</sup>.

O uso de doses baixas por via oral não tem sido consistentemente associado com aumento da PCR<sup>37,38</sup>. Em ensaio clínico randomizado com 101 mulheres na pós-menopausa recente, doses baixas por via oral

não aumentaram níveis de PCR e apresentaram efeitos benéficos sobre lipídeos e circunferência da cintura. O TH não oral associou-se com redução do número de mulheres no grupo de maior risco CV estimado pela proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us)<sup>37</sup>. Embora a PCR venha sendo considerada um marcador importante para risco de eventos coronarianos, AVC e mortalidade<sup>39</sup>, a relação entre aumento da PCR após TH oral e eventos CVs é complexa e não está esclarecida.

Efeitos dose-dependentes do TH sobre variáveis relacionadas com risco CV têm sido descritos em ensaios clínicos<sup>40</sup>. Casanova et al.<sup>38</sup> realizaram revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de avaliar os efeitos do TH com estrogênios em baixa dose sobre peso corporal, IMC, pressão arterial (PA), PCR e lipídeos. Foram incluídos 28 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 3.360 mulheres aparentemente saudáveis na pós-menopausa, com média de idade de 54±3 anos. O uso de TH baixa dose foi significativamente associado com menor peso corporal e não demonstrou efeitos deletérios sobre IMC, PA média e PCR, quando comparado com placebo ou com doses convencionais. Baixas doses se associaram ao melhor perfil lipídico (menor colesterol total e LDL-C), quando comparadas com placebo. Em contraste, colesterol total e LDL-C foram mais baixos em usuárias de doses plenas, quando comparadas às usuárias de baixas doses ou de placebo.

Evidências sobre o impacto do TH na PA são controversas. No estudo WHI houve aumento significativo da PA sistólica nas usuárias de TH após dois anos de terapia<sup>6</sup>. De forma similar, observou-se incremento da PA sistólica em todos os grupos de TH no *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*<sup>41</sup>. Os dados provenientes de ensaios clínicos posteriores não confirmam os achados de aumento da PA com o TH. Alguns estu-

dos descrevem redução dos níveis de PA ou efeito neutro do tratamento sobre essa variável<sup>38</sup>. As diferenças encontradas nos ensaios clínicos provavelmente estão relacionadas ao tipo de TH específico empregado nos estudos. WHI<sup>6</sup> e PEPI *Trial*<sup>29</sup> utilizaram doses convencionais de EEC associado ao acetato de medroxiprogesterona. Via de administração, dose de estrogênio e tipo de progestogênio podem influenciar os efeitos do TH sobre a PA. Doses mais altas de estrogênios podem induzir retenção de sódio, assim como também o fazem os progestogênios sintéticos nor-derivados. A progesterona natural micronizada, a didrogesterona e a drospirona têm efeito antiminerlocorticoide e podem antagonizar o efeito de retenção de sódio promovido pelos estrogênios, especialmente em pacientes hipertensas. Estrogênios por via não oral apresentam efeitos diversos da via oral sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo, portanto, os mais recomendáveis em pacientes hipertensas<sup>42</sup>.

O estudo *Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol (ELITE)*<sup>43</sup> foi especialmente desenhado para testar a hipótese de “janela de oportunidade” para o TH em relação à progressão de aterosclerose em mulheres na pós-menopausa. Esse ensaio clínico começou a ser planejado em 2002, após publicação dos primeiros dados do estudo WHI e de outros dois ensaios clínicos, *Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT)*<sup>44</sup> e *Womens Estrogen Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELL-HART)*<sup>45</sup>, que forneceram o substrato teórico para a hipótese do tempo. As diferenças apresentadas quanto à progressão de aterosclerose entre os estudos demonstravam que o TH pode ter efeitos CVs diferentes, de acordo com a saúde do tecido vascular subjacente. Seiscentas e quarenta e três mulheres saudáveis na pós-menopausa

foram estratificadas de acordo com o tempo de pós-menopausa, menor que 6 anos (pós-menopausa recente) ou maior ou igual a 10 anos (pós-menopausa tardia), para receber 1 mg de 17 $\beta$  estradiol via oral associado a 45 mg de progesterona por via vaginal, 10 dias/mês ou placebo. Após um tempo médio de seguimento de cinco anos, os efeitos do estradiol sobre a espessura da camada íntima média carotídea (CIMT) diferiram de acordo com o tempo de pós-menopausa. Houve menor progressão de aterosclerose subclínica (medida por meio de CIMT) no grupo de mulheres que iniciaram TH na pós-menopausa recente, quando comparadas com o grupo placebo.

Em contraste, o estudo *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS)<sup>46,47</sup>, delineado com mulheres entre 42 e 58 anos e até 36 meses de pós-menopausa, não encontrou diferenças entre os grupos tratados com TH e placebo quanto à progressão de aterosclerose medida por meio de CIMT. Neste estudo foram utilizados dois tipos de tratamento, EEC 0,45 mg/dia ou estradiol transdérmico 50  $\mu$ cg/dia, associados à progesterona 200 mg (12 dias/mês), e placebo, com tempo médio de seguimento de 2 anos. As discrepâncias entre os estudos ELITE<sup>43</sup> e KEEPS<sup>47</sup> quanto aos achados sobre a progressão de aterosclerose podem dever-se aos diferentes efeitos dose-resposta do estradiol por via oral, estradiol transdérmico e EEC<sup>14</sup>.

A relação entre existência de fatores de risco CV e ocorrência de eventos CVs é complexa, mas mulheres com pior perfil de marcadores de risco CV são aquelas com maior risco para ocorrência de eventos CVs durante TH. No estudo WHI, a presença de síndrome metabólica, antes do início do TH, aumentou o risco para evento coronariano durante o tratamento. Maior número de eventos também foi relacionado a maiores níveis de IMC, LDL-C e PCR-us<sup>48</sup>.

## Efeitos do tratamento hormonal em desfechos cardiovasculares e mortalidade

Estudos observacionais, ensaios clínicos e meta-análises têm demonstrado com consistência que o TH reduz risco de evento coronariano e mortalidade por todas as causas, quando iniciado em mulheres saudáveis na pós-menopausa recente<sup>14</sup>. O estudo *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS)<sup>49</sup> fornece dados muito relevantes a respeito do impacto do TH em mulheres na pós-menopausa recente sobre desfechos CVs. Os resultados incluíram 1.006 mulheres com média de idade de 50 anos e 7 meses de pós-menopausa, quando randomizadas, para iniciar tratamento com 17 $\beta$  estradiol oral (associado a noretisterona em mulheres não hysterectomizadas) ou placebo. Após 10 anos de randomização, o grupo tratado apresentou redução de 52% no desfecho composto por mortalidade total, falência cardíaca e infarto do miocárdio. No grupo de mulheres em tratamento também se verificou redução da mortalidade total (43%) e da incidência de AVE (23%). Os resultados do estudo DOPS são similares aos dados de seguimento de 11 anos do estudo WHI-EEC<sup>12</sup>, na população de mulheres entre 50 e 59 anos, em que se verificou redução de eventos coronarianos (41%) e mortalidade total (27%) no grupo de mulheres tratado. Dados de meta-análise com mulheres com menos de 60 anos e menos de 10 anos de pós-menopausa também corroboram estes achados (redução de 32% nos eventos coronarianos e de 39% na mortalidade total no grupo TH)<sup>50</sup>.

O TH vem sendo associado com aumento de risco para AVE<sup>51,52</sup>. Meta-análise publicada em 2008, avaliando 31 ensaios clínicos e 44.113 mulheres, associou o uso de TH com aumento de risco para

AVE e TEV<sup>51</sup>. Embora nessa meta-análise o aumento de risco para AVE não tenha sido modificado pela idade, vários estudos incluíram mulheres acima dos 65 anos. A ocorrência de AVE em mulheres abaixo de 60 anos é pouco comum e o risco para AVE está relacionado com a presença de fatores de risco CV<sup>8</sup>.

Um aspecto importante a ser discutido é o tipo de estrogênio empregado nos estudos, frequentemente EEC, muito utilizado nos Estados Unidos. Regimes hormonais com estradiol podem apresentar diferente perfil de risco e benefício CV, quando comparados com regimes contendo EEC<sup>53</sup>. Análise dos registros nacionais da Finlândia, no período de 1994 a 2009, com seguimento de 489.105 mulheres utilizando TH com estradiol, demonstrou que o TH reduziu eventos coronarianos (18 a 54%), AVE (18 a 39%) e mortalidade por todas as causas (12 a 38%). Em termos absolutos, a utilização de TH por até 5 anos esteve associada com 2 casos a menos de eventos coronarianos em 10.000 mulheres/ano, 1 caso a menos de AVE em 10.000 mulheres/ano e 14 casos a menos de morte por todas as causas em 10.000 mulheres/ano<sup>53</sup>.

As evidências atuais sugerem que o TH hormonal não afeta o risco de morte por todas as causas, morte por evento cardíaco, morte por AVE ou morte por câncer<sup>54</sup>.

## Conclusões

O TH deve ser considerado para mulheres com sintomas vasomotores sem doença CV estabelecida e sem contraindicações formais ao TH (câncer de mama, câncer de endométrio ou tumor estrogênio dependente, sangramento vaginal não diagnosticado, doença hepatobiliar ativa). A decisão sobre iniciar TH deve ser individualizada e manejada por mé-

dico familiarizado com esse tratamento. A escolha de tipo de estrogênio, dose e via de administração, adição e tipo de progestogênio deve considerar a história médica pregressa da paciente, incluindo avaliação de risco CV e risco para câncer de mama, bem como impacto do TH na qualidade de vida da mulher e suas preferências. O TH não deve ser indicado exclusivamente para prevenção de agravos crônicos<sup>5,42,55</sup>, embora alguns estudos evidenciem redução de mortalidade quando iniciado em mulheres abaixo de 60 anos<sup>54</sup>. Para avaliação dos riscos e benefícios CVs do TH, médico e paciente devem estar cientes de alguns aspectos importantes, listados a seguir:

1. O TH não aumenta a ocorrência de DCV quando iniciado em mulheres abaixo de 60 anos e não parece afetar o risco de morte por DCV;
2. A presença de fatores de risco CV não é uma contraindicação ao uso de TH, desde que estes fatores sejam adequadamente manejados;
3. Estrogênios por via oral têm sido associados com pequeno aumento de risco para AVE. O risco para AVE na população em geral aumenta com a idade e com a presença de fatores de risco CV, sendo muito baixo em mulheres com menos de 60 anos; e
4. O risco para TEV é maior com as preparações com estrogênio por via oral do que com as preparações com estrogênio por via não oral. O risco para TEV entre usuárias de TH não oral em doses usuais não é maior do que o risco da população em geral<sup>8</sup>.

As evidências atuais devem ser utilizados para suporte clínico sobre o papel do TH no cuidado de mulheres sintomáticas no climatério<sup>5,8,42</sup>.

# Referências

1. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:47.
2. Silva Filho CR, Baracat EC, Conterno Lde O, Haidar MA, Ferraz MB. Climacteric symptoms and quality of life: validity of women's health questionnaire. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(3):333-9.
3. Danckers L, Blumel JE, Witis S, Vallejo MS, Tserotas K, Sánchez H, et al. Personal and professional use of menopausal hormone therapy among gynecologists: A multinational study (REDLINC VII). *Maturitas*. 2016;87:67-71.
4. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-9.
5. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
7. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):595-603.
8. Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015;351:h5746.
9. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000;133(12):933-41.
10. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000;132(9):689-96.
11. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57.
12. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-77.
13. Manson JE, Bassuk SS, Harman SM, Brinton EA, Cedars MI, Lobo R, et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause*. 2006;13(1):139-47.
14. Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: Clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:68-75.
15. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013;20(3):342-53.
16. Novella S, Heras M, Hermenegildo C, Dantas AP. Effects of estrogen on vascular inflammation: a matter of timing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):2035-42.
17. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308(5728):1583-7.
18. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1282-92.
19. Smiley DA, Khalil RA. Estrogenic compounds, estrogen receptors and vascular cell signaling in the aging blood vessels. *Curr Med Chem*. 2009;16(15):1863-87.
20. Panay N. Estrogen dose: the cardiovascular impact. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:91-5.
21. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519.
22. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):979-86.
23. Devissaguet JP, Brion N, Lhote O, Deloffre P. Pulsed estrogen therapy: pharmacokinetics of intranasal 17-beta-estradiol (S21400) in postmenopausal women and comparison with oral and transdermal formulations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999;24(3):265-71.
24. Menon DV, Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol*. 2006;5(1):37-51.
25. Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 3:S26-29.
26. Scarabin PY, Hemker HC, Clement C, Soisson V, Alhenc-Gelas M. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause*. 2011;18(8):873-9.
27. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Prokop LJ, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4012-20.
28. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277-86.
29. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1589-95.
30. Reuben DB, Palla SL, Hu P, Reboussin BA, Crandall C, Herrington DM, et al. Progestins affect mechanism of estrogen-induced C-reactive protein stimulation. *Am J Med*. 2006;119(2):167.e1-8..
31. Casanova G, Spritzer PM. Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial. *Lipids Health Dis*. 2012;11:133.
32. Pornel B, Chevallier O, Netelenbos JC. Oral 17(beta)-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause*. 2002;9(3):171-8.

33. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(5):538-54.
34. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):605-19.
35. Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, Spritzer PM. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose oral estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. *Fertil Steril*. 2009;92(2):605-12.
36. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Mehrad B, Jialal I. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1358-63.
37. Casanova G, dos Reis AM, Spritzer PM. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86-93.
38. Casanova G, Bossardi Ramos R, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: a systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1028-37.
39. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2013;375(9709):132-40.
40. Harman SM, Naftolin F, Brinton EA, Judelson DR. Is the estrogen controversy over? Deconstructing the Women's Health Initiative study: a critical evaluation of the evidence. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1052:43-56.
41. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999;100(7):717-22.
42. Wender MC, Pompei L, Fernandes C. Consenso Brasileiro de Terapêutica hormonal da Menopausa. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). São Paulo: Leitura Médica, 2014..
43. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1221-31.
44. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu Cr CR, Liu Ch CH, Azen SP; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135(11):939-53.
45. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, Faxon DP, Cashin-Hemphill L, Sanmarco ME, French WJ, Shook TL, Gaarder TD, Mehra AO, Rabbani R, Sevanian A, Shil AB, Torres M, Vogelbach KH, Selzer RH; Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003;349(6):535-45.
46. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2005;8(1):3-12.
47. 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;161(4):249-60.
48. Wild RA, Wu C, Curb JD, Martin LW, Phillips L, Stefanick M, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause*. 2013;20(3):254-60.
49. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
50. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19(7):791-804.
51. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008;29(16):2031-41.
52. Yang D, Li J, Yuan Z, Liu X. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(5):e62329.
53. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause*. 2015;22(9):976-83.
54. Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Alahdab F, Faubion S, et al. Menopausal hormone therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4021-8.
55. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudakil, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas*. 2011;68(1):94-7.

# Anticoncepcionais orais combinados e risco cardiovascular: uma atualização

## *Combined oral contraceptives and cardiovascular risk: an update*

### **Citânia Lúcia Tedoldi**

Médica cardiologista, Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Ex presidente do Departamento de Cardiologia da Mulher da SBC e da SOCERGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

### **Resumo**

Anticoncepção corresponde ao uso de métodos e técnicas com a finalidade de impedir que o relacionamento sexual resulte em gravidez. É recurso de planejamento familiar para a constituição de prole desejada e programada de forma consciente. A escolha do método mais adequado para cada paciente leva em consideração a eficácia (capacidade de evitar a gravidez), a segurança (que é o potencial do método contraceptivo de causar riscos à saúde da usuária) e a opção feita por quem o utiliza. Entretanto, nem sempre a paciente poderá usar o método escolhido, tendo em vista suas características clínicas, que podem contraindicar seu uso. Esta revisão teve o objetivo de discorrer sobre as várias composições dos anticoncepcionais combinados orais (ACOs) existentes no mercado, o potencial risco sobre o sistema cardiovascular e os critérios de elegibilidade nas pacientes de risco.

### **Palavras-chave**

anticoncepcionais; contraindicações; planejamento familiar; trombose venosa; doenças cardiovasculares.

### **Abstract**

Contraception corresponds to using methods and techniques in order to prevent sexual relationships from resulting in pregnancy. It is a family planning for the constitution of consciously desired and programmed offspring. The choice of the most appropriate method for each patient takes into account its efficiency (ability to prevent pregnancy), safety (which is the potential of the contraceptive method to cause health risks to the user) and the choice made by those using it. However, the patient is not always able to use the chosen method, in view of their clinical characteristics, which may contraindicate their use. This review aimed to discuss the various compositions of combined oral contraceptives (COCs) available on the market, their potential risk to the cardiovascular system and the eligibility criteria in risk patients.

### **Keywords**

contraceptive agents; contraindications; family planning; venous thrombosis; cardiovascular diseases.

## Introdução

Os anticoncepcionais combinados orais (ACOs) representam o método contraceptivo reversível mais utilizado em todo o mundo. No Brasil, estima-se que é o preferido por aproximadamente 27% das mulheres em idade fértil. São formulações que associam o estrogênio sintético (geralmente o etinilestradiol — EE) ou, mais recentemente, o estrogênio natural (valerato de estradiol) a diferentes progestogênios<sup>1</sup>. Antes da indicação do melhor método contraceptivo, é tarefa do médico realizar uma avaliação criteriosa da paciente, o que inclui história e exame físico completos. Em portadoras de algumas patologias, a exemplo das doenças cardiovasculares (DCVs), a melhor indicação resulta na decisão conjunta do ginecologista e do especialista que acompanha a paciente. Existem orientações específicas e de fácil acesso na literatura para a maioria das situações clínicas<sup>1,2</sup>, no entanto ainda é grande o número de usuárias de método contraindicado.

### Histórico dos anticoncepcionais combinados orais com ênfase no perfil de risco

As primeiras “pílulas” foram lançadas nos Estados Unidos, em 1960, e na Alemanha, em 1961. As doses de estrogênio eram de 2 a 5 vezes maiores, e as dos progestogênios, de 5 a 10 vezes mais altas do que as preparações atuais. Essas formulações de altas doses foram associadas a um risco aumentado de acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) e tromboembolia pulmonar (TEP) em mulheres jovens e saudáveis<sup>3</sup>.

Até o início da década de 1970, houve uma redução progressiva da dose do EE, sendo observada uma redução no risco da tromboembolia venosa (TEV)<sup>3</sup>. E, de

acordo com a referida dose, as pílulas foram classificadas em alta e baixa dosagem. As pílulas com doses de EE > 50 µg representam as de alta dosagem e não são mais utilizadas, e as com doses < 50 µg (35, 30, 20 e 15 µg) são classificadas como de baixa dosagem<sup>1,3</sup>.

Os progestogênios são esteroides que podem ser sintéticos ou naturais. A progesterona é o único progestágeno natural. Os progestogênios sintéticos (também chamados de progestinas) tentam mimetizar o efeito da progesterona. Apresentam diferentes propriedades farmacológicas, que são dependentes da molécula da qual são originados, usualmente da testosterona ou da progesterona. Também pequenas mudanças estruturais nas moléculas originais levam a diferenças consideráveis na atividade de cada um deles<sup>4</sup>.

Podem ser classificados de acordo com as características químicas, como derivados da testosterona ou da progesterona (os mais antigos) ou da espironolactona (mais recente)<sup>4</sup>. Apesar de algumas controvérsias no conceito, também são classificados em gerações (primeira, segunda, terceira e quarta) de acordo com a época que foram lançados no mercado<sup>3,4</sup>.

Os derivados da progesterona (17 $\alpha$ -OH progesterona ou 19-Norprogesterona) são o acetato de medroxiprogesterona, o acetato de megestrol e o acetato de ciproterona, entre outros, e são denominados de pregnanos. Os derivados da testosterona (19-Nortestosterona) são chamados de estranos (representados por noretisterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol e etinodiol) ou gonanos (representados por norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel e gestodeno)<sup>1,4</sup>. O único progestogênio derivado da espironolactona é a drospirenona<sup>4</sup>.

Na década de 1960, os primeiros progestogênios lançados no mercado foram classificadas como de primeira geração e foram utilizados principalmente para compor os ACOs associados ao EE. São eles: noretisterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol, etinodiol, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol e acetato de ciproterona.

Os progestogênios de segunda geração são representados pelo norgestrel e levonorgestrel, sendo este a forma ativa do norgestrel. Os de terceira e quarta geração foram criados com o objetivo de produzir o progestogênio ideal, que tivesse os benefícios da progesterona natural sem os efeitos androgênicos indesejáveis dos mais antigos, como acne, retenção hídrica e redução do HDL<sup>4</sup>.

A partir do levonorgestrel originaram-se os chamados de terceira geração (novos progestogênios): desogestrel, gestodeno e norgestimato. Estes teriam, teoricamente, um menor potencial androgênico. Os de quarta geração são representados por dienogest, nesterone, acetato de nomegestrol, trimegestone e drospirenona. Estes progestogênios não têm efeito androgênico, lembrando que a drospirenona é o único a ter sua estrutura molecular semelhante à da espironolactona<sup>4</sup>. Portanto, em relação ao potencial androgênico, os ACOs com progestogênios de primeira e segunda geração são mais androgênicos e têm doses maiores de estrogênios, já os de terceira geração são menos androgênicos, e os de quarta geração, antiandrogênicos<sup>5</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) começou, no ano de 1996, a publicar periodicamente orientações sobre os métodos mais seguros de acordo com as características de cada paciente, sendo que a quinta edição foi publicada em 2015. Os critérios de elegibilidade para a escolha do melhor método contraceptivo le-

vam em consideração as características clínicas das pacientes e são divididos em quatro categorias:

- Categoria 1 — o método pode ser utilizado sem qualquer restrição;
- Categoria 2 — as vantagens do método são superiores aos prováveis riscos;
- Categoria 3 — os riscos superam as vantagens do método. Não é o mais apropriado, podendo ser usado no caso de não haver outra opção disponível;
- Categoria 4 — o uso do método determina um risco inaceitável, sendo contraindicado<sup>2</sup>.

Publicações prévias da OMS foram utilizadas como orientação para a publicação do “*U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010*” nos Estados Unidos<sup>6</sup>, assim como da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) — Manual de Orientação em Anticoncepção<sup>1</sup>, e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) — Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez na Mulher Portadora de Cardiopatia<sup>7</sup>, no Brasil, em 2010 e 2009, respectivamente. Apesar de abrangentes, os critérios de elegibilidade não privilegiam algumas patologias cardíacas, como a insuficiência cardíaca, e pacientes com tendência a arritmias; no entanto, informações específicas podem ser encontradas na literatura<sup>5,8</sup>.

Recentemente, nos Estados Unidos, foi constatado que 20,4% das mulheres em idade reprodutiva usavam contraceptivos hormonais combinados (incluindo as demais vias além da oral). Entre as usuárias, 23,7% tinham uma condição de alto risco que contraindicasse o uso, e 9,3%, uma condição inaceitável de risco, como enxaqueca (12,7%), vários fatores de ris-

co (FRs) para DCV (9,3%) e hipertensão arterial (6,1%)<sup>9</sup>. Conclui-se que apesar de amplamente bem divulgadas, as contraindicações relativas ou absolutas ao uso de ACOs ainda não são consideradas.

Ao estudarmos ACOs, devemos considerar as quatro gerações de pílulas disponibilizadas no mercado, que, além de diferentes progestogênios com riscos diferentes, também apresentaram uma redução progressiva na dose do estrogênio. Em outubro de 1995, o Comitê Britânico de Segurança dos Medicamentos emitiu parecer alertando a comunidade do Reino Unido que os ACOs com progestogênios de terceira geração representavam um risco dobrado de TEV, se comparados aos de segunda geração, e que só fossem utilizados se não houvesse outra opção mais segura<sup>10</sup>.

As publicações da época apresentavam resultados divergentes: estudos independentes comprovavam o aumento do risco de TEV dos ACOs com progestogênios de terceira em relação aos de segunda geração, ao contrário de publicações com provável potencial risco de interesse. Um grupo da Universidade de Leiden (Holanda) questionou o editor da revista BMJ, alertando para a necessidade de exigir a declaração de potencial conflito de interesse de todos os autores dessas publicações, para que os leitores pudessem escolher melhor o que ler e valorizar<sup>11</sup>.

Em meados da década de 1990, iniciaram as publicações ressaltando os efeitos benéficos dos ACOs com a drospirenona, a qual devido à potente ação antiminerlocorticoide, apresentava vantagens em relação às demais formulações por não provocar aumento de peso nem de pressão arterial, além de outros benefícios<sup>12</sup>. No ano de 2001, começaram a ser comercializadas formulações com a drospirenona com doses progressivamente

menores de EE (de 30, 20 e 15 µg)<sup>13</sup> e com boa aceitação pelas pacientes. Em 2002, *The Dutch College of General Practitioners* emitiu um alerta aos médicos da Holanda para que evitassem prescrever os ACOs com drospirenona na formulação, até que estudos epidemiológicos comprovassem a segurança de seu uso em relação ao risco de TEV. O alerta foi motivado após constatação de 40 casos de TEV em novas usuárias do contraceptivo, sendo 2 deles fatais<sup>14</sup>.

No início de 2013, a Agência Nacional de Segurança dos Medicamentos da França (ANSM) solicitou à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que se posicionasse em relação aos ACOs de terceira e quarta geração, para definir se haveria necessidade de restringir o uso desses contraceptivos apenas para quem não pudesse utilizar outra formulação, devido ao risco aumentado de TEV. A EMA reconheceu que, apesar de o risco absoluto de TEV ser pequeno (entre 20 e 40 casos por 100.000 mulheres em 1 ano de uso), é maior em contraceptivos de terceira e quarta geração, quando comparados aos de segunda geração. O Comitê de Farmacovigilância da EMA estaria revendo se as bulas desses contraceptivos continham as informações necessárias para alertar pacientes e médicos sobre os riscos<sup>15</sup>.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) emitiu um alerta, em 2011, após publicações do BMJ constatarem risco maior de TEV em formulações com a drospirenona do que com o levonorgestrel, solicitando uma maior vigilância às usuárias e seus médicos<sup>16</sup>. Em 2013, a agência se pronunciou informando que continua monitorando o perfil de segurança dos ACOs e solicita aos profissionais da saúde que notifiquem as suspeitas de reações adversas graves, especialmente aquelas relacionadas a distúrbios trombóticos/tromboembólicos,

por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA)<sup>17</sup>.

Em fevereiro de 2014, a Agência Nacional de Segurança dos Medicamentos da França (ANSM), em nota aos prescritores de ACOs, reafirma que todos os ACOs, mesmo os com doses <50 µg de EE, têm risco aumentado de TEV e a diferença no risco depende do tipo de progestogênio. Os com formulações com levonorgestrel, noretisterona e norgestimato são os de menor risco. A melhor escolha deve considerar o perfil de risco da usuária, apesar de reconhecer que o risco de TEV com uso do ACO é inferior ao risco durante a gestação ou no período pós-parto<sup>18</sup>.

## Anticoncepcionais combinados orais e risco de tromboembolia venosa

Em condições normais, o sistema hemostático do sangue é mantido por um delicado equilíbrio entre a presença de pró-coagulantes e as proteínas anticoagulantes. O desequilíbrio do sistema resulta em aumento da produção de trombina e consequente estado pró-trombótico<sup>19</sup>. O EE induz alterações significativas no sistema da coagulação, e os efeitos são mais claramente observados em testes que avaliam globalmente a hemostasia, os quais mostram resistência adquirida à proteína C e aumento de geração de trombina<sup>19</sup>.

Na década de 1960, os ACOs de primeira geração foram considerados FRs adquirido de TEV pela alta dosagem de EE ( $\geq 50$  µg)<sup>19,20</sup>. Em 1995, 3 estudos epidemiológicos evidenciaram que os ACOs com progestogênios de terceira geração (gestodeno, desogestrel) tinham de 2 a 3 vezes maior risco de TEV do que os de segunda geração, cujo progestogênio era o levonorgestrel<sup>19</sup>. Em anos anteriores, várias publicações sugeriam a associa-

ção dos ACOs com alterações dos parâmetros hemostáticos, apresentando aumento da concentração de fibrinogênio e demais pró-coagulantes, além da redução dos anticoagulantes naturais (antitrombina III e proteína S). Entre 1995 e 1997, ficou comprovado o aumento da resistência à proteína C ativada (RPCA) em usuárias de ACO, situação que torna o sistema da coagulação menos sensível ao efeito anticoagulante da proteína C, provocando um estado pró-trombótico que favoreceria o surgimento de TEV. Essa RPCA foi mais evidente em usuárias de progestogênios de terceira geração do que de segunda geração (levonorgestrel)<sup>19</sup>.

Mais recentemente, em um estudo de caso controle realizado na Holanda, foi avaliado o aumento do risco de TEV, conforme o tipo da progestogênio, entre usuárias e não usuárias. A razão de chance (RC) de TEV entre usuárias de ACO e não usuárias na época do estudo foi de 5,0 (IC95% 4,2–5,8). Em formulações com levonorgestrel verificou-se RC=3,6 (IC95% 2,9–4,6), com gestodeno, RC=5,6 (IC95% 3,7–8,4), com o desogestrel, RC=7,3 (IC95% 5,3–10,0), com o acetato de ciproterona, RC=6,8 (IC95% 4,7–10,0), e com a drospirenona, RC=6,3 (IC95% 2,9–13,7). Ficou comprovado que o uso de ACO aumenta o risco de TEV em cinco vezes em relação a não usuárias, que o risco, além de estar associado com a dose de estrogênio, varia com o tipo de progestogênio e também é maior nos primeiros meses de uso. Tanto o acetato de ciproterona como a drospirenona apresentaram risco de TEV semelhante aos progestogênios de terceira geração<sup>21</sup>.

Na mesma época, um estudo de coorte desenvolvido na Dinamarca, por meio de um registro nacional, comparou o risco relativo (RR) entre usuárias de ACOs com levonorgestrel e usuárias de contraceptivos com outros progestogênios. A conclu-

são foi de que o RR de TEV diminuía com a redução da dose de estrogênio e duração do uso. Para a mesma dose de estrogênio e mesma duração de uso, os ACOs com desogestrel evidenciaram um RR de 1,82 (IC95% 1,49–2,22), com gestodeno, RR=1,86 (IC95% 1,59–2,18), com drospirenona, RR=1,64 (IC95% 1,27–2,10), e com ciproterona, RR=1,88 (IC95% 1,47–2,42). Concluiu-se que usuárias dos progestogênios de terceira e quarta geração, incluindo a ciproterona, apresentavam um risco significativamente maior de TEV dos que as usuárias de levonorgestrel na formulação<sup>22</sup>.

Uma meta-análise de revisão sistemática da literatura reconfirmou que formulações com acetato de ciproterona e drospirenona, mesmo com doses baixas de EE (30–35 µg), apresentaram risco de TEV semelhante às formulações com gestodeno ou desogestrel (terceira geração), e com risco 50 a 80% maior, quando comparadas às com levonorgestrel<sup>13</sup>. A conclusão foi de que todos os ACOs aumentam o risco de TEV e que o risco depende não só da dose de EE, mas também do tipo de progestogênio. Foi sugerido que, quando a opção é contracepção com ACO, a formulação mais segura seria com levonorgestrel +30 µg de EE<sup>13</sup>.

Ao contrário do que ocorre quando as formulações são combinadas, quando administrados isoladamente, os progestogênios afetam de forma mínima o sistema de coagulação, não implicando em aumento considerável do risco de trombose, podendo, por isso, ser indicados para pacientes com risco para TEV<sup>20</sup>.

Resumindo, o uso de ACOs representa o FR mais frequente para TEV em mulheres em idade fértil. A TEV é considerada como consequência da interação entre FRs inerentes à paciente, usualmente permanentes (a exemplo das trombofilias hereditárias ou adquiridas) e temporários

ou reversíveis. Entre os riscos temporários temos a gestação (sendo maior no terceiro trimestre até seis semanas depois do parto), fertilização *in vitro* (risco maior no primeiro trimestre), terapia hormonal, trauma, cirurgias, infecções, câncer, etc. Também são considerados os FRs comuns às doenças arteriais, como: tabagismo, obesidade, hipercolesterolemia, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*<sup>23</sup>.

As recomendações da OMS, de acordo com os critérios de elegibilidade para o uso de ACOs, considera formulações com doses ≤35 µg de EE sem considerar o tipo de progestogênio. Mas é salientado que as evidências atuais demonstram que formulações com levonorgestrel, noretisterona e norgestimato apresentam os menores riscos de TEV, apesar de ser pequena a diferença absoluta do risco entre elas. A orientação quanto à categoria de risco da OMS em relação ao uso dos ACOs em pacientes com risco de TEV está resumida na Tabela 1, em que também são sugeridos métodos alternativos<sup>2</sup>. Nas situações em que a categoria de risco é 1, 2 ou 3, considerar sempre se não há outra contraindicação concomitante para o uso dos ACOs.

## Anticoncepcionais combinados orais e hipertensão arterial sistêmica

O uso de ACOs está associado a um aumento da pressão arterial (PA) em cerca de 5% das usuárias, principalmente com formulações de alta dosagem<sup>24</sup>. No entanto, níveis elevados de PA têm sido encontrados também em usuárias de pílulas com doses baixas de EE (30 µg)<sup>25</sup>.

Em um estudo de coorte realizado em Porto Alegre, Lubianca e colaboradores constataram um risco dobrado de hipertensão arterial sistêmica (HAS), quando

comparadas usuárias e não usuárias de ACOs<sup>25</sup>, e que as usuárias apresentavam uma probabilidade maior de PA não controlada, principalmente às custas de aumento da pressão diastólica<sup>26</sup>. Quando comparadas usuárias de ACOs que suspenderam o uso com as que permaneceram utilizando o método, houve tendência a redução de 20 mmHg na PA sistólica e de 10 mmHg na PA diastólica<sup>25</sup>.

Os efeitos adversos dos ACOs sobre a PA aumentam com a idade, a duração do uso e a presença de outros FR, como tabagismo, obesidade e diagnóstico prévio de HAS. Podem ocorrer riscos adicionais pela estimulação do sistema renina-angio-

tensina-aldosterona (SRAA), alterações metabólicas e um efeito pró-trombótico<sup>27</sup>.

Os ACOs com a drospirenona como progestogênio (pelo seu grande efeito anti-mineralocorticoide), têm sido valorizados por apresentarem redução do peso e da PA, além de alterações metabólicas favoráveis em relação ao perfil lipídico e à tolerância à glicose. Também apresentam ótimo controle do ciclo e raras queixas entre as usuárias<sup>12</sup>.

Em um ensaio clínico controlado com mulheres saudáveis incluindo usuárias de ACO com drospirenona e usuárias de métodos não hormonais, acompanhadas por um período de seis meses, Nisenbaum et al.<sup>28</sup>, de São Paulo, comprovaram que não houve aumento significativo da PA, ou alteração de parâmetros autonômicos no período do estudo.

Na mesma época, Morais et al.<sup>27</sup> conduziram estudo semelhante, mas em mulheres em tratamento para HAS e com níveis controlados de PA. Foram comparados vários parâmetros entre usuárias de contraceptivo com drospirenona e usuárias de contraceptivos não hormonais. A conclusão foi de que nas medidas antropométricas ou de PA, na modulação cardíaca dependente do simpático-parassimpático, na sensibilidade aos barorreceptores e nas variáveis metabólicas ou do eixo neuro-humoral não houve alteração significativa na comparação das características iniciais em cada grupo e após seis meses, nem na comparação entre os grupos. Foi constatado, no entanto, aumento dos níveis dos triglicerídeos no grupo em uso da drospirenona +20 µg de EE<sup>27</sup>.

Portanto, ao optar pelo uso de formulações com drospirenona, pela vantagem da comprovação do não aumento da PA tanto em mulheres saudáveis como em hipertensas controladas<sup>27,28</sup>, deve ser le-

## Tabela 1.

Critérios de elegibilidade para a escolha do melhor método contraceptivo em mulheres com risco de tromboembolia venosa.

| Condição clínica                | Método e Categoria OMS |           |         |          |         |
|---------------------------------|------------------------|-----------|---------|----------|---------|
|                                 | ACO                    | PO* impl. | P inj.† | DIU LNG‡ | DIU Co§ |
| Portadoras de trombofilia       | 4                      | 2         | 2       | 2        | 1       |
| História de TEV                 | 4                      | 2         | 2**     | 2        | 1       |
| TEV aguda                       | 4                      | 3         | 3       | 3        | 1       |
| TEV em uso de anticoagulante    | 4                      | 2         | 2       | 2        | 1       |
| HF de TEV (1º grau)             | 2                      | 1         | 1       | 1        | 1       |
| Cirurgia maior com imobilização | 4                      | 2         | 2       | 2        | 1       |
| Cirurgia maior sem imobilização | 2                      | 1         | 1       | 1        | 1       |
| Cirurgia menor sem imobilização | 1                      | 1         | 1       | 1        | 1       |
| Veias varicosas                 | 1                      | 1         | 1       | 1        | 1       |
| Trombose venosa superficial***  | 2                      | 1         | 1       | 1        | 1       |

\*Progestogênio oral e implante; †progestogênio injetável; ‡DIU de levonorgestrel; §DIU de cobre; \*\*evidências atuais referem aumento do risco de tromboembolia venosa com medroxiprogesterona injetável<sup>46,47</sup>; \*\*\*mulheres com trombose venosa superficial têm risco maior de trombose venosa profunda com o uso anticoncepcional combinado oral; OMS: Organização Mundial da Saúde; ACO: anticoncepcional combinado oral; DIU: dispositivo intrauterino; TEV: tromboembolia venosa; HF: história familiar.

vado em consideração também o seu potencial risco de TEV<sup>13</sup>, além do aumento nos níveis de triglicerídeos<sup>27</sup>.

Na publicação VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>29</sup> é recomendado, por ocasião da escolha pelos ACOs, que seja utilizada a menor dose efetiva de estrogênio e de progestogênio; monitorizada a PA de seis em seis meses ou a qualquer momento em que a mulher não se sentir bem; suspenso o uso, se a PA aumentar significativamente, oferecendo outro método anticoncepcional alternativo; tratado apropriadamente o caso e feita investigação diagnóstica adequada, caso a PA não retorne aos valores normais dentro de três meses; mantido o ACO, caso não haja outra forma de contracepção; e considerado o uso de anti-hipertensivos para controlar a PA.

## Anticoncepcionais combinados orais e trombose arterial

No Brasil, por meio de informações obtidas no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS, 2013), entre o total de óbitos em mulheres, 31% ocorreram por DCV (a principal causa de morte); entre elas, 31% aconteceram por doença cerebrovascular (DCeV), e 27,5%, por doença isquêmica do coração (DIC). Se considerados somente os óbitos em mulheres em idade fértil (entre 10 e 49 anos), 18% são decorrentes de DCVs, sendo que, entre tais mortes, 32% ocorreram por DCeV, e 25%, por DIC. Portanto, entre as DCVs, a DCeV é a principal causa de óbito em mulheres, mesmo em idade mais precoce<sup>30</sup>. Além do óbito, as DCeVs acarretam a seqüela de incapacidade grave, que é encontrada em cerca de 21,5% das mulheres que sobrevivem ao AVE (informação obtida por inquérito epidemiológico de base familiar na Pesquisa Nacional de Saúde — PNS)<sup>31</sup>.

Recentemente, publicações internacionais demonstraram que, desde o ano 2000, tem aumentado a mortalidade por DCV em mulheres com idade entre 35 e 44 anos, com redução nos demais grupos etários. O tabagismo, a obesidade e a redução da atividade física são prevalentes nesse grupo de mulheres jovens. Coincidentemente, foi observado, no mesmo período, um aumento de 4 para 17% no uso de ACOs. No entanto, existem ainda poucos estudos específicos que possam avaliar uma possível associação entre o uso de contraceptivos hormonais e as DCVs<sup>32</sup>.

A proteína C-reativa ultrassensível (PCR-US) é um marcador de inflamação sistêmica e valorizada como preditora de risco de eventos cardiovasculares. Nos últimos anos tem sido demonstrado aumento da PCR em usuárias de ACOs, sem uma definição precisa de qual é o mecanismo dessa elevação<sup>33</sup>. Em um estudo transversal na Finlândia que avaliou marcadores de risco cardiovascular em mulheres jovens, comparando usuárias e não usuárias de ACO, foi observado que valores médios da PCR-US e dos triglicerídeos foram significativamente maiores em usuárias, em relação a não usuárias. E quando comparadas as diferentes formulações, essa associação foi confirmada nos ACOs de maior dosagem de progestogênio ou quando o progestogênio era a ciproterona<sup>34</sup>.

Também há relatos de alteração no perfil lipídico em usuárias de ACO na pré-menopausa e relacionada à dose: usuárias de EE 20 µg+levonorgestrel 100 µg apresentaram uma redução do colesterol HDL e um pequeno aumento no LDL e nos triglicerídeos, quando comparadas a usuárias de EE 30 µg+levonorgestrel 150 µg. Os ACOs podem alterar também a curva de tolerância à glicose. Foi observada alteração em formulações com baixas doses de EE+drosipirona e com levonorgestrel+30 µg de EE. Apesar de não

apresentar significância estatística, no grupo da drospirenona foi observada uma tendência de maior aumento<sup>32</sup>.

Petitti, Sidney e Quesenberry<sup>35</sup> avaliaram publicações de 1960 a 1997 para obter informações sobre o RR de IAM ou DAC aguda entre usuárias atuais e prévias de ACOs. Os dados sugeriram que havia um discreto aumento do RR (1,2—1,8) de IAM nas usuárias de ACOs normotensas e não fumantes. Quando consideradas usuárias fumantes, o RR de IAM elevou para 10 vezes, se comparado a não usuárias e não fumantes. Quando avaliado RR de usuárias hipertensas com normotensas e não usuárias, foi evidenciado que o RR aumentava de 5 a 10 vezes. Os resultados foram inconsistentes, quando comparadas as diferentes formulações (doses diferentes de EE e diferentes progestinas), pelo pequeno tamanho das amostras.

No *The Nurses Health Study*, iniciado em 1976, foi concluído não haver aumento do risco de DCVs, de IAM fatal e não fatal em usuárias prévias de ACOs, quando comparadas às que nunca usaram os contraceptivos, nem em usuárias prévias e por mais de 10 anos. Entretanto, foi observado um aumento no risco de eventos cardiovasculares de 2,5 vezes em usuárias atuais. A cessação do uso dos ACOs mostrou uma tendência à redução do risco<sup>32</sup>.

Em uma coorte histórica de registros da Dinamarca, em que foram incluídas mulheres em idade reprodutiva e sem história de câncer ou DCV, acompanhadas por um período de 15 anos (1995 a 2009), Lidegaard et al.<sup>36</sup> avaliaram o risco de AVE trombótico e IAM em usuárias de novas formulações dos vários tipos e vias de contraceptivos hormonais. Foi observado que a incidência de AVE e IAM aumentou com a idade, e foi maior em usuárias do que não usuárias, apesar de um baixo RR. Quando considerados os ACOs de

formulações com 30 a 40 µg de EE e os vários tipos de progestogênios, na comparação entre usuárias e não usuárias, foi constatado, em média, o dobro do risco (1,3 a 2,3) tanto para AVE como IAM, sendo um pouco menor em formulações com 20 µg de EE (0,9 a 1,7), independentemente do tipo de progestogênio.

Estudos epidemiológicos comprovaram que 87% dos AVEs são isquêmicos, e os demais, hemorrágicos. Entre os FR inerentes ao sexo feminino temos gestação, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, ACOs, terapia hormonal e mudanças no estado hormonal. Entre os mais frequentes no sexo feminino temos enxaqueca com aura, fibrilação atrial, diabetes *mellitus*, HAS, depressão e estresse psicossocial. Os demais, como inatividade física, idade, DCV prévia, obesidade, dieta, tabagismo e síndrome metabólica, são igualmente prevalentes entre os sexos<sup>37</sup>.

A diretriz da *American Heart Association* e da *American Stroke Association*, de 2014, para prevenção de AVE em mulheres, lembra que em usuárias de ACOs e com risco adicional, como tabagismo, evento tromboembólico prévio, por exemplo, tal associação pode se tornar perigosa. Recomenda que antes de iniciar o uso do ACO a PA deve ser avaliada e os demais FR para AVE devem ser tratados agressivamente. Também ressalta que não há benefício em fazer um *screening* para trombofilia antes de iniciar o uso dos ACOs<sup>37</sup>.

Em um estudo de caso-controle desenvolvido em vários países da Europa na década de 1990, Heinemann et al. concluíram que havia um pequeno aumento no risco de AVE em usuárias de ACOs: RC=4,4 (IC95% 2,0–9,9) para os de primeira geração, RC=3,4 (IC95% 2,1–5,5) para os de segunda geração e RC=3,9 (IC95% 2,3–6,6) para os de terceira geração. Não houve diferença no risco quando comparadas usu-

árias dos ACOs de terceira com os de segunda geração. As pílulas com maior dose de EE apresentaram maior risco do que as de menor dose, independentemente do tipo de progestogênio. As mulheres que tiveram aferição de PA antes do início do uso dos ACOs também apresentaram menor risco de AVE<sup>38</sup>. Mais recentemente, em um estudo multicêntrico de caso-controle envolvendo 1.182 mulheres saudáveis entre 18 e 49 anos de idade, o risco estimado para AVE foi de 2,3 vezes maior entre usuárias de ACOs contendo doses menores de EE (RC=2,3; IC95% 1,6–3,3) do que usuárias de métodos não hormonais, não havendo relação do risco, como já mostrado em outros estudos, com o tipo de progestogênio<sup>20</sup>.

Os estudos conduzidos pela OMS para avaliar a relação entre ACOs e DCVs mostraram que em mulheres em idade reprodutiva (20 a 44 anos) os ACOs aumentaram o risco de AVE isquêmico em 3 vezes e em 1,5 vez o de hemorrágico. Tabagismo, história de HAS e idade maior de 35 anos aumentaram o risco de ambos os eventos e devem ser considerados antes da prescrição do método, assim como a verificação prévia dos níveis de PA<sup>39,40</sup>.

A enxaqueca afeta 12% da população, sendo de 3 a 4 vezes mais frequente em mulheres do que homens. Quando está acompanhada por sintomas neurológicos transitórios é denominada de enxaqueca com aura, que ocorre em um terço dos casos. Nas últimas décadas, a enxaqueca com aura tem sido associada a um aumento de risco de AVE isquêmico, especialmente em mulheres jovens<sup>41</sup>, e o uso de ACOs está associado a um aumento adicional de risco de 2 a 4 vezes<sup>2</sup>.

Portadoras de valvulopatias graves têm risco aumentado de trombose arterial, e o uso de ACOs pode tornar o risco muito maior<sup>2</sup>.

Antes da comercialização de formulações de quarta geração, foi avaliado o risco da as-

sociação de ACOs com doença arterial periférica (DAP) em estudo de caso-controle de base populacional em que foram avaliadas mulheres em idade reprodutiva. O risco aumentou em 3,8 vezes, quando comparadas usuárias e não usuárias, e foi maior com formulações de primeira geração<sup>42</sup>.

O prolongamento do intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) é um marcador de risco aumentado de taquiarritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes e parada cardíaca. Tanto os hormônios sexuais endógenos como os exógenos podem alterar o intervalo QTc. Testosterona e progesterona endógenas reduzem e os estrogênios prolongam o intervalo QTc. Estrogênios exógenos aumentam o QTc e não apresentam nenhuma alteração quando associados a progestogênios. No entanto, o progestogênio drospirenona, por ser antiandrogênico, pode não compensar o efeito do estrogênio sobre o prolongamento do QTc, favorecendo o seu aumento. Contudo, são necessários ainda estudos com as novas formulações de ACOs para conclusões mais precisas<sup>5</sup>.

Não existem estudos clínicos prospectivos randomizados para avaliar o efeito dos ACOs em portadoras de insuficiência cardíaca. No entanto, as recomendações existentes para essas pacientes são as mesmas daquelas classificadas como com elevado risco cardiovascular, pela possibilidade de os FRs cardiovasculares serem os mesmos. Os ACOs são contraindicados (risco de trombozes, aumento de PA, retenção hídrica, arritmias, etc.) e podem ser utilizadas pílulas só de progesterona, medroxiprogesterona injetável, dispositivo intrauterino (DIU) ou métodos de barreira<sup>8</sup>.

Concluindo, o risco de trombose arterial é maior com o aumento da dose de estrogênio ou quando associado a FR de DCV, enquanto o risco de TEV aumenta na dependência do tipo do progestogênio, além de doses mais altas de estrogênios.

Apesar de várias publicações específicas quanto à elegibilidade para os métodos contraceptivos em mulheres com risco cardiovascular<sup>1,2,6,20</sup>, ou em cardiopatias específicas<sup>5,8</sup>, os *guidelines* internacionais de prevenção das DCVs na mulher não contemplam esse tópico<sup>43,44</sup>. Apenas em publicação recente da *American Heart Association* sobre prevenção da doença isquêmica na mulher é feita menção sobre a contraindicação do uso de ACOs em mulheres tabagistas e com mais de 35 anos, HAS não controlada e história de DAC<sup>45</sup>. Os *guidelines* da OMS e do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia são sugeridos como fonte de informação para o conhecimento dos critérios de elegibilidade médica para o uso dos contraceptivos<sup>45</sup>.

Formulações apenas com progestogênios são sugeridas como alternativa de contracepção para mulheres com contraindicações aos ACOs; não obstante, ainda são poucas as evidências que comprovam a real segurança do uso pelas diferentes vias. Em uma meta-análise que comparou usuárias com não usuárias, não foi observado aumento do risco de TEV com pílulas de progestogênio nem com DIU de levonorgestrel. No entanto, o uso de medroxiprogesterona injetável resultou em um aumento do risco de quase 3 vezes (RR=2,67; IC95% 1,29–5,53)<sup>46</sup>. Em um estudo de caso-controle que avaliou as vias não orais de contracepção com progestogênios, o resultado foi semelhante com a medroxiprogesterona injetável, aumentando o risco em 3,6 vezes, e com o DIU de levonorgestrel, não associado ao aumento de risco. O risco das demais vias (implante, transdérmica) não pode ser avaliado, devido ao pequeno tamanho da amostra<sup>47</sup>.

As situações clínicas que definem os critérios de elegibilidade para contracepção e as respectivas categorias de risco da OMS<sup>2</sup> estão na Tabela 2.

## Tabela 2.

Critérios de elegibilidade para a escolha do melhor método contraceptivo em mulheres com fatores de risco para doença cardiovascular ou com diagnóstico de doença cardiovascular.

| Condição clínica                 | Método e Categoria OMS |           |           |          |         |
|----------------------------------|------------------------|-----------|-----------|----------|---------|
|                                  | ACO                    | PO* impl. | P injet.† | DIU LNG‡ | DIU Co§ |
| História ou atual DIC            | 4                      | 2/3       | 3         | 2/3      | 1       |
| AVE                              | 4                      | 2/3       | 3         | 2        | 1       |
| Dislipidemia sem outros FR       | 2                      | 2         | 2         | 2        | 1       |
| Valvulopatia não complicada      | 2                      | 1         | 1         | 1        | 1       |
| Valvulopatia complicada          | 4                      | 1         | 1         | 2        | 2       |
| Cefaleia                         | 1/2                    | 1         | 1         | 1        | 1       |
| Enxaqueca (idade <35 anos)       | 2/3                    | 1/2       | 2         | 2        | 1       |
| Enxaqueca (idade ≥35 anos)       | 3/4                    | 1/2       | 2         | 2        | 1       |
| Enxaqueca com aura               | 4                      | 2/3       | 2/3       | 2/3      | 1       |
| Diabetes não complicada          | 2                      | 2         | 2         | 2        | 1       |
| Diabetes complicada              | 3/4                    | 2         | 3         | 2        | 1       |
| HAS controlada                   | 3                      | 1         | 2         | 1        | 1       |
| HAS ≥160/100 mmHg                | 4                      | 2         | 3         | 2        | 1       |
| Vários FR para doença arterial   | 3/4                    | 2         | 3         | 2        | 1       |
| Obesidade                        | 2                      | 1         | 1         | 1        | 1       |
| Obesidade da menarca aos 18 anos | 2                      | 1         | 2         | 1        | 1       |
| Tabagismo (idade <35 anos)       | 2                      | 1         | 1         | 1        | 1       |
| Tabagismo (idade ≥35 anos)       |                        | 1         | 1         | 1        | 1       |
| <15 cigarros/dia                 | 3                      | 1         | 1         | 1        | 1       |
| >15 cigarros/dia                 | 4                      | 1         | 1         | 1        | 1       |
| Idade da menarca aos 18 anos     | 1                      | 1         | 2         | 2        | 2       |
| Idade dos 18 aos 40 anos         | 1                      | 1         | 1         | 1        | 1       |
| Idade >40 anos                   | 2                      | 1         | 2         |          |         |

\*Progestogênio oral e implante; †progestogênio injetável; ‡DIU de levonorgestrel; §DIU de cobre; \*\*quando a categoria aparecer como 1/2,2/3 ou 3/4, o primeiro número significa iniciar o uso, e o segundo, continuar o uso; OMS: Organização Mundial da Saúde; DIU: dispositivo intrauterino; ACO: anticoncepcional combinado oral; DIC: doença isquêmica do coração; AVE: acidente vascular encefálico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; FR: fator de risco.

# Referências

1. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Manual de Orientação em Anticoncepção, 2010. Available from: [www.febrasgo.org.br](http://www.febrasgo.org.br)
2. World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5<sup>th</sup> ed. Geneva: WHO; 2015.
3. Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med*. 2003;349:1443-50.
4. Vigo F, Lubianca JN, Corleta HE. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. *FEMINA*. 2011;39(3):127-37.
5. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Bairey Merz CN. Sex hormones and QT interval. *J Women's Health*. 2012;21(9):933-41.
6. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Department of Health and Human Services. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2010 (59, n. RR-4).
7. Tedoldi CL, Freire CMV, Bub TF, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez na Mulher Portadora de Cardiopatia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.1):e110-e178.
8. Sedlak T, Bairey Merz CN, Shufelt C, Kimberly D, Hamilton G, Hamilton MA. Contraception in patients with heart failure. *Circulation*. 2012;126:1396-1400.
9. Yu J, Hu XH. Inappropriate use of combined hormonal contraceptives for birth control among women of reproductive age in the United States. *J Women's Health (Larchmt)*. 2013;22(7):595-603.
10. Rosenberg L, Palmer JR, Sands MI, Grimes D, Bergman U, Janet Daling J, et al. Modern oral contraceptives and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(3):707-15.
11. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Competing interests and controversy about third generation oral contraceptives – Letters. *BMJ*. 2000;320(7231):381-2.
12. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antiminerlocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-angiotensin system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(6):1816-21.
13. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298. Available from: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5298>
14. Sheldon T. Dutch GPs warned against new contraceptive pill. *BMJ*. 2002;324:869. Available from: <http://www.doc88.com/p-1406163957856.html>
15. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency to review third- and fourth-generation combined oral contraceptives. London: EMA; 20410/2013. Available from: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Informe SNVS/Anvisa/Nuvig/GFARM nº 10, de 27 de outubro de 2011. Risco de formação de coágulos sanguíneos em mulheres que tomam anticoncepcional contendo o hormônio drospirenona. Brasília: ANVISA. Available from: <http://s.anvisa.gov.br/wps/sr/iMy>
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Informe SNVS/A Anvisa/Nuvig/GFARM nº 08, de 07 de novembro de 2013. Atualização das informações sobre riscos de distúrbios trombóticos/tromboembólicos com o uso de Contraceptivos Oraais Combinados (COCs) de 3ª ou 4ª geração. Brasília: ANVISA. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
18. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Contraceptifs hormonaux combinés: rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques - Lettre aux professionnels de santé. Fev 2014. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-hormonaux-combines-rester-conscient-des-differences-entre-les-specialites-face-au-risque-thromboembolique-de-l-importance-des-facteurs-de-risque-individuels-et-etre-attentif-aux-manifestations-cliniques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
19. Rosing J, Tans G. Effects of oral contraceptives on hemostasis and thrombosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 2):S375-82.
20. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Contraceção Hormonal e Sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):e81-9.
21. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921. Available from: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2921>
22. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. Available from: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2890>
23. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svtilil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69.
24. European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2159-19.
25. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(6):451-5.
26. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception*. 2003;67(1):19-24.
27. Morais TL, Giribela C, Nisenbaum MG, Guerra G, Mello N, Baracat E, et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:113-7.
28. Nisenbaum MG, de Melo NR, Giribela CRG, de Morais TL, Guerra GM, de Angelis K, et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure and autonomic tone: a prospective controlled clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175:62-6.
29. Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Supl.1):1-51.

30. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET). Estatísticas Vitais, 2013. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6939&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sim/cnv/mat10>
31. Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira MLFP, Malta DC, et al. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey, 2013. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(9):746-50.
32. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):221-31.
33. Divani AA, Luo X, Datta YH, Flaherty JD, Panoskaltis-Mortari. Effect of oral and vaginal hormonal contraceptives on inflammatory blood biomarkers. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:Artigo ID 379501:8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/379501>
34. Haarala A, Eklund C, Pessi T, Lehtimäki T, Huupponen R, Jula A, et al. Use of combined oral contraceptives alters metabolic determinants and genetic regulation of C-reactive protein. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(2):168-74.
35. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP. Oral contraceptive use and myocardial infarction. *Contraception*. 1998;57:143-5.
36. Lidegaard O, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*. 2012;366:2257-66.
37. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, Howard VJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Piña IL, Reeves MJ, Rexrode KM, Saposnik G, Singh V, Towfighi A, Vaccarino V, Walters MR; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-88. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/>
38. Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ*. 1997;315(7121):1502-4.
39. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*. 1996;348(9026):498-505.
40. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Hemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*. 1996;348(9026):505-10.
41. Kurth T, Tzourio C, Bousser MG. Migraine A Matter of the Heart? *Circulation*. 2008;118:1405-7.
42. Van Den Bosch MA, Kemmeren JM, Tanis BC, Mali WPTHM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, et al. The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *J Thromb Haemost*. 2003;1(3):439-44.
43. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1404-23.
44. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA; American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood Pressure Research. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation*. 2013;127(11):1254-63. Available from: <http://circ.ahajournals.org>
45. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, Fletcher GF, Gulati M, Mehta LS, Petley C, Reckelhoff JF; American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Hypertension, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Preventing and experiencing ischemic heart disease as a woman: state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(13):1302-31. Available from: <http://circ.ahajournals.org>
46. Mantha S, Karp R, V Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944. Available from: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e4944>
47. van Hylckama Vlieg A, Frans M, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot – medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2297-300.

# Estilo de vida e hipertensão na menopausa: uma revisão narrativa

## *Lifestyle factors and hypertension in menopausal women: a narrative review*

**Verônica Colpani**

Faculdade de Medicina da Faculdade Meridional (IMED) – Passo Fundo (RS), Brasil.

### Resumo

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante preditor de doença cardiovascular e parece ser sexo e idade dependente. A maior incidência de HAS em mulheres mais velhas aumenta a atenção para o período da menopausa. Além dos tratamentos medicamentosos, ter um estilo de vida saudável pode ser benéfico e de baixo custo. O objetivo desta revisão de bibliografia foi revisar fatores como manutenção do peso corporal normal, prática de atividade física, ingestão de bebida alcoólica e tabagismo, e sua associação com HAS no período da menopausa. Resultados sugerem que a prevenção e o tratamento da HAS, por meio da mudança do estilo de vida, são eficazes e deveriam ser realizados durante a transição da menopausa, seguindo as orientações de sociedades e órgãos de Saúde. Futuros estudos devem avaliar as mulheres de maneira separada dos homens, levando em conta fatores socioeconômicos, como renda e escolaridade, bem como status menopausal.

### Palavras-chave

hipertensão; menopausa; estilo de vida.

### Abstract

Hypertension is an important cardiovascular disease predictor and it seems to be sex and age-dependent. The highest incidence of hypertension in older women increases the attention to the menopausal status. In addition to pharmacology therapy, to have a healthy lifestyle may be affective and it is a low cost option. The purpose of this literature review was to verify the association between hypertension and lifestyle factors such as body weight, physical activity, alcohol intake and smoking, in menopausal women. Data from this review suggest that prevention and treatment of high blood pressure through lifestyle change is effective and should be performed during the menopause transition, following guidelines recommendations. Future studies should evaluate gender differences, taking into account socioeconomic factors such as income and education, and also menopausal status.

### Keywords

hypertension; menopause; life style.

## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator determinante já bem estabelecido de doença cardiovascular (DCV) em homens e mulheres. No Brasil, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 21,4% da população adulta autorreferiram ter diagnóstico médico de HAS, sendo a prevalência superior nas mulheres (24,2%) do que nos homens (18,3%)<sup>1</sup>.

A prevalência de HAS aumenta progressivamente com o avançar da idade e é diferente em homens e mulheres, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens a partir da sexta década de vida<sup>2,3</sup>. Por exemplo, em uma análise dos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), a prevalência de HAS em homens e mulheres dos 45 aos 54 anos foi de 34% para ambos os sexos, sendo menor em homens do que mulheres entre 65 e 74 anos de idade (61% para homens e 74% para mulheres)<sup>3</sup>. Embora não seja clara, a transição para menopausa pode ter um papel importante na determinação dessas diferenças encontradas. Estudo coreano, envolvendo 2.037 mulheres saudáveis na transição menopausal, mostrou que a pressão arterial sistêmica (PA) era significativamente mais alta nesse grupo de mulheres do que na pré ou pós-menopausa. Embora a diferença de PA entre esses dois grupos seja em torno de 2 mmHg, não podemos nos esquecer de que esse período de transição pode durar anos<sup>4</sup>.

O fato de o diagnóstico de HAS ser mais tardio em mulheres pode ser associado ao fato de que as mulheres controlam menos sua PA, principalmente após 60 anos<sup>2</sup>. Embora o benefício do tratamento medicamentoso não difira entre homens e mulheres<sup>5,6</sup>, as mulheres hipertensas são menos propensas a atingir as metas recomendadas de PA, mesmo com uma utilização maior de anti-hipertensivos (61,4 *versus* 56,8% para homens)<sup>7,8</sup>.

Essa maior incidência de HAS em mulheres mais velhas aumenta a atenção sobre os mecanismos fisiopatológicos, e o potencial papel das alterações no *milieu* hormonal associadas a menopausa<sup>8</sup>, por meio de mecanismos vasculares diretos ou indiretamente associados com fatores de risco cardiovascular. O estrogênio possui ações vasculares diretas, especialmente vasodilatação<sup>9</sup>, ou associadas ao excesso relativo de androgênios (tópico discutido em artigo publicado nesta edição)<sup>8</sup>. Indiretamente, pode atuar por meio de um efeito antiaterosclerótico, diminuindo níveis de colesterol no sangue<sup>10</sup>. Revisão sistemática avaliando o papel do estrogênio no sistema cardiovascular das mulheres sugere que o hormônio pode atuar por intermédio de vários mecanismos, causando vasodilatação, regulando a biodisponibilidade de óxido nítrico e tendo propriedades anti-inflamatórias, suprimindo o TNF- $\alpha$ <sup>11</sup>. Tem sido sugerido também que o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina e que componentes genéticos, como o polimorfismo do gene renina, poderiam atuar como mediadores da PA em mulheres, via vasoconstrição<sup>8,12</sup>. Além disso, o efeito da idade e da presença de outras comorbidades não pode ser ignorado ao avaliarmos HAS.

Além do tratamento medicamentoso, contamos com outros fatores que contribuem para o controle da PA. Ter um estilo de vida saudável, como manter peso corporal em valores adequados, praticar atividade física, consumir bebida alcoólica moderadamente e não fumar, está entre as opções para prevenção e manejo da HAS e outros fatores de risco para DCV<sup>13</sup>. Essas recomendações têm sido embasadas em vários ensaios clínicos, como o estudo PREMIER. Esse estudo mostrou que, após 18 meses, as chances de desenvolver HAS foram 23% menores no grupo intervenção (que realizou dieta, atividade

física, perda de peso), em comparação com o grupo que só recebeu aconselhamento<sup>14</sup>. Dados do *Nurses Health Study* também suportam essa ideia, mostrando que intervenções dietéticas e relacionadas ao estilo de vida têm impacto positivo na prevenção da hipertensão arterial<sup>15</sup>.

A definição de “estilo de vida saudável” não está bem determinada, porém alguns autores tentaram defini-la. Segundo a *American Heart Association* (AHA), saúde cardiovascular englobaria fatores como índice de massa corporal (IMC) <25 kg/m<sup>2</sup>, prática de atividade física regular, alimentação saudável, não fumar e ter valores de colesterol, glicose e PA normais para a faixa etária<sup>16</sup>. Fatores muito semelhantes são citados quando nos referimos a estilo de vida e PA. Como podemos ver na Tabela 1, sociedades ou órgãos de saúde englobam, de uma maneira geral, os mesmos fatores e sugerem os mesmos valores a serem alcançados. Porém, esses conceitos não são direcionados especificamente para mulheres em diferentes faixas etárias.

Neste artigo abordaremos alguns desses fatores que contribuem para um estilo de vida saudável, como manutenção de um peso adequado, prática de atividade física, consumo de bebida alcoólica e tabagismo, e sua relação com HAS. Mudanças nos hábitos alimentares merecem atenção maior, por incluírem padrões alimentares, dietas, micro e macronutrientes, e, por isso, não serão abordadas neste artigo.

## Manutenção de peso corporal ideal

Segundo dados do estudo brasileiro Vigitel, de 2014, o percentual de mulheres brasileiras obesas (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>), foi de 7,5% entre 18 e 24 anos, e essa porcentagem sobe para mais de 21% após

os 35 anos de idade<sup>17</sup>. Uma das maiores consequências de se tornar obeso inclui ter maior chance de se tornar hipertenso, bem como risco para desenvolvimento de distúrbios cardiorrenais ou metabólicos, e de maior mortalidade total<sup>18,19</sup>.

O mecanismo fisiopatológico através da relação HAS e obesidade ainda não foi bem esclarecido. Essa associação parece ser sexo e idade-dependente, sendo menor em mulheres na pré-menopausa do que em homens na mesma faixa etária<sup>20</sup>. Ainda, a obesidade é um componente da síndrome metabólica, que também inclui resistência à insulina, diabetes e hiperlipidemia, que igualmente têm um impacto sobre a PA<sup>20</sup>. O excesso de peso acompanha um aumento da atividade simpática, particularmente no rim, levando a ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona, aumento da reabsorção tubular de sódio, aumento da volemia e, por conseguinte, da PA sistêmica<sup>12</sup>. A leptina, um hormônio produzido pelo tecido adiposo, é um importante inibidor de apetite no hipotálamo. Estudos têm demonstrando uma ativação do sistema nervoso simpático pela leptina, aumentando a PA<sup>21</sup>. Como indivíduos obesos apresentam um aumento de resistência a leptina e níveis plasmáticos maiores do que indivíduos não obesos, a hiperleptinemia pode estar relacionada ao desenvolvimento da HAS. Outra hipótese sugerida seria de que a leptina interage com o sistema nervoso simpático de pacientes obesos, atuando no rim<sup>22</sup> e aumentando a retenção de sódio.

A queda na PA induzida pela perda de peso varia geralmente de 0,5 a 2 mmHg, por 1 kg de peso perdido<sup>23</sup>. A importância dessa associação pode ser verificada em estudos como o *Nurses' Health Study*, em que mulheres com IMC elevado tiveram um risco 4,7 vezes maior de HAS (IC95% 4,45–4,96), comparadas às mulheres com IMC normal, mostrando que o excesso de peso é um forte preditor de hipertensão arterial<sup>15</sup>.

## Tabela 1.

Definição de estilo de vida saudável para manejo ou prevenção da pressão arterial sistêmica no indivíduo adulto.

| Estilo de vida   | Sociedades e órgãos de saúde                                     |  |  |  |  |
|------------------|--|--|--|--|--|
|                  | VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial <sup>73</sup>  | National Institute of Health <sup>74</sup>   | AHA/ACC Life style Work Group <sup>36e</sup> Joint National Committee 8 <sup>th</sup> Report <sup>75</sup>   | European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology <sup>76</sup> | Canadian Hypertension Education Program <sup>77</sup>  |
| Tabagismo        | Parar de fumar <sup>a</sup>                                      | Parar de fumar                               | Parar de fumar <sup>a</sup>  | –  | –  |
| Álcool           | <15 g/dia de álcool <sup>b</sup>                                 | 1 dose/dia (14 g) <sup>b</sup>               | 1 dose/dia <sup>b</sup>  | 10–20 g/dia <sup>b</sup>   | <2 doses/dia   |
| Peso Corporal    | IMC normal <sup>c</sup> , CC <88 cm <sup>b</sup>                 | IMC normal <sup>c</sup>                      | IMC normal <sup>c</sup>  | IMC normal <sup>c</sup> , CC <88 cm <sup>b</sup>                               | IMC normal <sup>c</sup> , CC <88 cm <sup>b</sup>   |
| Atividade física | 30 min./dia  | 2,5h/sem. moderada ou 75 min/sem de vigorosa | ≥40 min./dia, ≥12 sem duração  | ≥30 min./dia   | 30–60 min./dia   |
|                  | 3 dias/sem.  | Maioria dos dias da semana                   | 3–4 dias/sem.  | ≥5 dias/sem.   | 4–7 dias/sem.  |
|                  | Início gradual, indo de leve a vigorosa intensidade <sup>d</sup> | Moderada a vigorosa intensidade <sup>e</sup> | Moderada a vigorosa intensidade <sup>f</sup>   | Moderada (40–60% VO <sub>2</sub> )   | Moderada (40–60% VO <sub>2</sub> )   |
|                  | Aeróbica   | Aeróbica                                     | Aeróbica   | Aeróbica   | Aeróbica   |
|                  | Treino resistido 2–3 dias/sem., 3 séries, 8–12 repetições        | –  | Treino resistido >2 dias/sem., alongamentos  | Treino resistido dinâmico 2–3 dias/sem.  | Treino resistido dinâmico, isométrico, prensão manual  |
| Dieta            | DASH, ≤5 g/dia de sal <sup>g</sup>                               | DASH, <2,3 g/dia de sódio <sup>g</sup>       | DASH, <2,4 g/dia de sódio <sup>g</sup> ; ingerir 4,7 mg/dia de potássio  | Dieta rica em vegetais, frutas e produtos pobres em gordura; 5–6 g/dia de sal  | DASH; <2 g/dia de sódio <sup>g</sup> ; não recomenda suplementação de potássio, magnésio ou cálcio |
| Outros           | Manejo do estresse   | Manejo do estresse                           | Manejo do estresse; sauna, desde que a pessoa não esteja em uma crise hipertensiva e hipertensos não devem ficar entrando e saindo da sauna quente | –  | Manejo do estresse   |

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension; DCV: doença cardiovascular; FCmáx: frequência cardíaca máxima = 220-idade; h: hora; IMC: índice massa corporal; CC: circunferência da cintura; min: minutos; PA: pressão arterial; sem.: semana; <sup>a</sup>para prevenção de DCV; <sup>b</sup>valor para mulheres; <sup>c</sup>IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>; <sup>d</sup>intensidade moderada 70–80% da FCmáx e intensidade vigorosa 80–90% da FCmáx; <sup>e</sup>em uma escala de 0 a 10, seria um esforço entre 5 e 6 de intensidade; <sup>f</sup>intensidade moderada 50–69% FCmáx e intensidade vigorosa 70–90% FCmáx; <sup>g</sup>equivalente a 5 g de sal.

Há também evidências de que, mesmo que as mulheres não ganhem peso adicional após a menopausa, há uma redistribuição da gordura corporal, favorecendo um aumento no ganho de gordura abdominal<sup>24</sup>. Estudo transversal do NHA-NES mostrou que, para mulheres, a circunferência da cintura (CC) elevada estava associada à HAS, e essa associação foi independente do IMC<sup>25</sup>.

Assim, o sobrepeso e a obesidade, bem como o aumento do depósito de gordura na região abdominal, que ocorrem principalmente no período da pós-menopausa, são fatores de risco para HAS. Por ser um fator modificável, o incentivo à manutenção de peso ideal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ) deve começar na idade reprodutiva da mulher, englobando a adolescência e o período gestacional, para que elas cheguem à menopausa com hábitos de vida mais saudáveis e bem estabelecidos em suas rotinas diárias e, assim, consigam controlar seu peso. Além da atividade física, estratégias para perda de peso incluem medicamentos, cirurgia e dieta, as quais não serão abordadas nesta revisão.

## Atividade física

A atividade física, uma das intervenções que resultam em perda de peso por aumento do gasto energético, associa-se a menor risco de HAS<sup>26</sup>.

A PA sistêmica, definida pelo produto do débito cardíaco pela resistência vascular periférica, é, em parte, regulada pela complacência das paredes dos vasos do sistema arterial. Estudos sugerem que, por intermédio da prática de exercício físico, ocorra ativação do sistema nervoso simpático, aumento da frequência cardíaca e subsequente liberação de norepinefrina, gerando vasoconstrição e aumento da resistência vascular de forma aguda.

Em um período pós-exercício esses mecanismos são atenuados, levando a vasodilatação e queda da PA<sup>27</sup>. Além disso, durante a prática de exercícios ocorre uma vasoconstrição em tecidos não exercitados, compensando a vasodilatação do músculo trabalhado<sup>28</sup>. Essas alterações hemodinâmicas e neurais levam a melhora da função endotelial, diminuição da resistência periférica e aumento da tolerância ao exercício<sup>29,30</sup>. Swift et al.<sup>31</sup> no ensaio clínico *Dose Response to Exercise in Women* (DREW), realizado com mais de 150 mulheres obesas e hipertensas na pós-menopausa, mostrou que essas alterações no endotélio parecem ser mais pronunciadas em mulheres com disfunções endoteliais prévias ao início da prática de exercício (1,8%; IC95% 1,17–2,38 *versus* praticantes de exercício sem disfunção endotelial — 1,2%; IC95% 1,17–0,69)<sup>31</sup>.

O estresse oxidativo, peça-chave na disfunção endotelial, é resultado do desequilíbrio entre a produção e a eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Em excesso, ROS podem diminuir a biodisponibilidade de óxido nítrico, diminuindo a vasodilatação<sup>32</sup>. Estudos sugerem que o estrogênio tem um efeito antioxidante, e a diminuição dos seus níveis circulantes pode ser um dos fatores contribuintes para a disfunção endotelial, exercendo um papel importante na plasticidade vascular que ocorre durante a prática de exercício físico<sup>32</sup>. Moreau et al.<sup>33</sup> realizaram um ensaio clínico em 36 mulheres saudáveis, na pós-menopausa, que praticaram exercícios aeróbicos de intensidade moderada por 12 semanas. Resultados do estudo mostraram maior dilatação da artéria braquial no grupo que usou terapia de reposição hormonal, em comparação ao que usou placebo<sup>33</sup>. Esses resultados suportam a ideia de que o estrogênio tem efeitos benéficos sobre a função endotelial de mulheres que praticam atividade física. Assim, é ainda

mais importante que as mulheres sejam incentivadas a realizar mudanças no estilo de vida, incluindo a prática de atividade física, a fim de preservar um equilíbrio da função endotelial durante o período de transição para a menopausa.

Conforme Tabela 1, podemos observar que a maioria dos autores sugere que exercícios aeróbicos devem ser praticados, no mínimo, quatro dias por semana, em uma intensidade moderada (ver definição na Tabela 1), e exercícios resistidos podem ser incorporados à rotina. Porém, será que essas recomendações também servem para mulheres na menopausa? Quais tipos de exercício devem praticar para um melhor equilíbrio da homeostase pressórica?

Tendo em vista a diferença de composição corporal entre mulheres e homens, levando-se em conta diferenças na distribuição de gordura corporal, densidade mineral óssea e força muscular, essas diferenças devem ser levadas em consideração na hora de orientar a prática de atividade física.

## Exercício aeróbico

O exercício aeróbico envolve o uso de grandes grupos musculares e deve ser mantido durante um mínimo de dez minutos<sup>34,35</sup>. Segundo a AHA, a prática de exercício aeróbico moderado diminui a PA sistólica em 2 a 5 mmHg e a diastólica em 1 a 4 mmHg<sup>36</sup>. Em meta-análises de estudos randomizados e controlados, realizadas em ambos os sexos, a redução média na PA sistólica foi de 4 a 6 mmHg e a da diastólica foi de 3 mmHg, em indivíduos com ou sem hipertensão que realizaram exercício aeróbico, independentemente da frequência ou intensidade realizada<sup>26,37,38</sup>. Ainda, a maioria dos estudos que investigaram os efeitos do exercício aeróbico na PA ambulatorial

de adultos saudáveis mostrou que uma queda da PA sistólica é mais dependente da intensidade do que da frequência da atividade física<sup>26</sup>.

Quando avaliamos mais especificamente mulheres, como no ensaio clínico DREW, a prática de atividade física aeróbica em mulheres obesas na pós-menopausa reduziu a PA sistólica durante o exercício, independentemente da intensidade na qual foi praticada (50, 100 ou 150% dos 150 minutos de atividade física de intensidade moderada sugeridos pelos consensos). Entretanto, altas doses são sugeridas para diminuir as PAs sistólica e diastólica<sup>39</sup>.

O mesmo estudo DREW, ao avaliar atividade física habitual (realizada na avaliação prévia a implementação de treino aeróbico e aferida por dispositivos que mensuram a quantidade de passos/dia, como acelerômetros ou pedômetros), não verificou mudança nos níveis de PA nas mulheres que caminhavam habitualmente mais<sup>39</sup>. Estudo realizado com 292 mulheres na menopausa no sul do Brasil também não mostrou associação entre atividade física habitual e hipertensão. Porém, caminhar menos de 6.000 passos por dia aumentou em 2,5 vezes a chance de esse grupo de mulheres apresentar síndrome metabólica, sendo a hipertensão um dos seus componentes (IC95% 1,44–4,29)<sup>40</sup>. A razão para essa diferença entre os resultados das mulheres que praticaram exercício aeróbico estruturado *versus* a atividade física habitual (passos/dia) pode ter sido devida ao baixo condicionamento físico, diferente intensidade entre as atividades físicas praticadas ou diferentes modalidades (o número de passos pode incluir tanto exercícios de lazer e prática de exercício físico como tarefas domésticas). Meta-análise verificou que as maiores reduções de PA são obtidas em programas de exercícios de intensidade moderada a intensa<sup>41</sup>.

Outras modalidades de atividade física, como atividades aquáticas, são praticadas por mulheres principalmente por serem úteis em pacientes com doenças osteomusculares ou respiratórias. Estudos sugerem que essa modalidade diminui principalmente a PA sistólica<sup>42,43</sup>. Os resultados não são superiores aos de outras atividades aeróbicas.

Como podemos observar, tanto as recomendações da Tabela 1 como os estudos realizados especificadamente no sexo feminino propõem a prática de exercícios aeróbicos como ferramenta importante para redução da PA.

## Exercício de resistência

A força muscular é desenvolvida com o treinamento de resistência e os exercícios devem ser feitos, no mínimo, dois dias não consecutivos na semana, utilizando grupos musculares maiores<sup>35</sup>. Os indivíduos devem se esforçar para realizar de 8 a 10 repetições de cada exercício na intensidade de 60 a 75% de uma repetição máxima e aumentar a resistência ao longo do tempo<sup>34</sup>. Ainda, esses exercícios podem ser classificados em exercícios resistidos isométricos (tensão muscular sem movimento articular) e dinâmicos (contração muscular seguida de movimento articular).

Por intermédio da meta-análise de 32 ensaios clínicos, verificou-se que a PA de repouso diminui significativamente com treinamento de resistência moderada em grupo de pacientes com PA normal ou pré-hipertensos, e exercícios isométricos de preensão manual mostraram ser mais eficazes para reduzir PA do que os de resistência dinâmica<sup>44</sup>. Ensaio clínico realizado em 64 mulheres com idade média de 67 anos mostrou que a prática de exercício resistido dinâmico (por exemplo, *leg press* e exercícios de musculação com

pesos livres) durante 4 meses reduziu a PA sistólica em 14 mmHg e a PA diastólica em cerca de 4 mmHg<sup>45</sup>. Apesar de os homens obterem maior diminuição da PA após realização de exercícios resistidos, as mulheres reduziram a PA sistólica, em média, em 3,1 mmHg e a PA diastólica em cerca de 2,6 mmHg, após exercício resistido dinâmico, conforme dados de uma meta-análise<sup>41</sup>.

Embora a maioria dos autores (Tabela 1) relate que são necessários mais estudos com evidências consistentes sobre o treinamento de exercício de resistência para a redução da PA, estudos sugerem que não parece haver nenhuma razão para que indivíduos não pratiquem essa modalidade de exercício físico<sup>36,46</sup>. Porém, uma supervisão mais próxima das respostas cardiovasculares ao exercício resistido é necessária e mulheres que tiverem hipertensão mais severa merecem atenção.

## Exercícios associados

Exercícios associados são os que englobam exercícios aeróbicos e resistidos realizados de forma próxima um do outro, por exemplo, no mesmo treino. Meta-análise de 14 ensaios clínicos avaliando a influência do exercício associado na PA mostrou uma diminuição de 2 mmHg na PA diastólica<sup>41</sup>. Estudo realizado durante 12 semanas em 240 mulheres pós-menopáusicas mostrou que a combinação de exercícios resistidos (musculação) e aeróbicos de intensidade moderada (60% da frequência cardíaca máxima) melhorou rigidez arterial, PA, frequência cardíaca e força muscular em participantes previamente sedentárias<sup>47</sup>. Esses dados fornecem evidências de que o treinamento combinado pode ter implicações importantes para a saúde da mulher e a prevenção da hipertensão arterial, porém mais ensaios clínicos são necessários.

Devido às variações de capacidade física, morfologia, interesse e estilo de vida, não há nenhuma prescrição de exercícios que irá satisfazer a todos. Dados como a função do estrogênio no endotélio e sua associação com a prática de atividade física precisam ser melhor estudados. Resultados de estudos como o de Moreau et al.<sup>33</sup> nos fazem questionar se existe uma intervenção mais adequada para controle da PA conforme o *status* hormonal da mulher.

Ainda, é importante destacar que mulheres muitas vezes foram culturalmente incentivadas a praticar atividade física de forma diferente dos homens. Historicamente, mulheres, quando crianças, eram incentivadas a brincar de boneca, enquanto homens brincavam de correr ou praticavam esportes nas ruas. Na idade adulta, muitas mulheres acabam limitando sua prática de exercícios às atividades domésticas e ao cuidado com os filhos. Essas mudanças são atuais e têm forte influência na saúde da mulher, devendo ser consideradas em estudos futuros.

Por intermédio desta revisão, podemos verificar que o exercício aeróbio e o treinamento de resistência são geralmente acompanhados de uma queda da PA e os valores sugeridos por sociedades ou órgãos de saúde (Tabela 1) devem ser seguidos, afinal, o mínimo de exercício praticado já é melhor que nada. Ainda, o exercício físico regular pode ser uma excelente ferramenta de prevenção para HAS e todas as mulheres devem ser aconselhadas a aumentar gradualmente os seus níveis de atividade física.

## Consumo de bebida alcoólica

Os riscos e benefícios do consumo de bebida alcoólica estão fortemente relacionados à dose ingerida. O consumo moderado de álcool parece ter um efeito

cardioprotetor. Uma meta-análise demonstrou efeitos benéficos do consumo de até duas doses de qualquer tipo de bebida alcoólica (30 g/dia) em marcadores ligados a DCV, como aumento de colesterol HDL, adiponectina e plasminogênio e diminuição dos níveis de fibrinogênio<sup>48</sup>.

Em relação à HAS, uma meta-análise envolvendo ensaios clínicos mostrou que a redução do consumo abusivo de álcool em pacientes hipertensos foi associada com uma redução na PA sistólica (-3,3 mmHg; IC95% -2,5—4,1) e na PA diastólica (-2,0 mmHg; IC95% -1,5—2,6)<sup>49</sup>. Somente um estudo incluído nesta revisão tinha um nível considerável de mulheres participantes, fornecendo pouca evidência direta sobre o efeito da redução do álcool na PA em mulheres. Apesar disso, o estudo sugere que a magnitude do efeito da ingestão de bebida alcoólica e do aumento da PA é semelhante à relatada em estudos em homens<sup>50</sup>.

Quando analisamos especificadamente o sexo feminino, uma revisão sistemática, incluindo mulheres entre 30 e 55 anos, mostrou uma relação em formato de J, com redução do risco de HAS de 13% com o consumo de <10 g/dia de álcool e um aumento do risco de 19% com o consumo de 31 a 40 g/dia de álcool<sup>51</sup>. Dados do *Women's Health Study* (WHS) também sugerem uma relação em formato de J para as mulheres na pós-menopausa, em que beber de uma dose de álcool por mês a uma dose/dia foi associado a redução de risco para hipertensão arterial de 8 a 21%. Porém, após ajuste para variáveis como IMC, diabetes e colesterol, o risco manteve-se significativo somente para mulheres que tomavam >4 doses/dia (RR=1,84; IC95% 1,36—2,48)<sup>52</sup>. Estudo de coorte, avaliando 70.891 enfermeiras (*Nurses' Health Study*), a maioria brancas, com idades entre 25 e 42 anos, encontrou efeitos diferentes do álcool, com uma di-

minuição de 14% no risco naquelas que consomem de 0,25 a 0,50 doses/dia e um aumento de 31% nas que bebiam >2 doses/dia. Esses dados são independentes de fatores confundidores, como idade, IMC, raça, tabagismo, atividade física e uso de contraceptivos orais<sup>53</sup>.

O benefício cardiovascular do consumo moderado de álcool deve ser equilibrado contra os múltiplos efeitos deletérios do álcool. Recomendações de estilo de vida (Tabela 1) aconselham que mulheres não devem ingerir mais que uma dose de bebida alcoólica por dia ( $\approx 14$  gramas de álcool) e esse hábito não deveria ser recomendado apenas para redução do risco de DCV<sup>54</sup>. Por exemplo, meta-análise de estudos epidemiológicos mostrou uma pequena mas significativa associação entre câncer de mama e leve ingestão de álcool (RR=1,05; IC95% 1,02–1,08)<sup>55</sup>.

A associação entre consumo de álcool e hipertensão entre as mulheres também é pouco avaliada nos estudos. Uma das razões pode ser relacionada ao fato de as mulheres serem sub-reportadas em grupos de paciente que bebem altas doses de álcool, bem como pela baixa participação de mulheres em ensaios clínicos.

Assim, o efeito da ingestão de bebidas alcoólicas em mulheres parece estar associado com a dose de álcool ingerida e o risco é mais elevado quando a ingestão exceder duas doses/dia. Mesmo assim, não se deve estimular uma mulher que não ingere álcool a iniciar tal hábito, simplesmente para proteção cardiovascular, sem ponderar possível risco e benefícios à saúde, bem como história familiar de doenças prévias.

## Tabagismo

O tabagismo é um importante fator de risco modificável para diversas doenças em todo o mundo<sup>56</sup>. Os efeitos maléficos

do fumo estão bem estabelecidos na literatura, porém parar de fumar tem efeitos variáveis sobre a PA.

Sabe-se que fumar aumenta transitoriamente a PA e a frequência cardíaca, e pode ser mais proeminente com o primeiro cigarro do dia, mesmo em fumantes habituais<sup>57</sup>. Os efeitos nocivos agudos do tabagismo estão relacionados a um aumento da atividade nervosa simpática, por meio da liberação de neurotransmissores que aumentam a PA, a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, aumentando o consumo de oxigênio do miocárdio<sup>58,59</sup>. Ainda, estudos sugerem que o tabagismo altera parâmetros vasculares como complacência vascular, imediatamente depois de fumar, mesmo em tabagistas saudáveis<sup>60,61</sup> e a coexistência de hipertensão e tabagismo diminui a função ventricular esquerda em pessoas assintomáticas<sup>62</sup>. Cronicamente, o tabagismo induz a rigidez arterial, que pode persistir por uma década após a cessação do tabagismo<sup>63</sup>.

Fumantes geralmente têm menor PA do que não fumantes. Estudo realizado em mais de 7 mil mulheres com idades entre 35 e 64 anos, do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), observou que mulheres fumantes têm menor PA sistólica e diastólica, em comparação com as que nunca fumaram ou são ex-fumantes. Esses dados se mantiveram significativos após ajuste para possíveis fatores de confusão, incluindo IMC, ingestão de bebida alcoólica e atividade física<sup>64</sup>. Por outro lado, dados do WHI, estudo de coorte prospectivo realizado com mais de 28 mil mulheres aparentemente saudáveis e com mais de 45 anos, mostraram que a incidência de HAS foi maior entre aquelas que fumavam 15 ou mais cigarros por dia e com IMC normal. Esses resultados foram considerados independentemente de fatores como idade, diabetes e colesterol<sup>65</sup>.

Apesar de alguns estudos, como o EPIC e o WHI, terem demonstrado uma associação entre PA e tabagismo independentemente do IMC, alguns autores sugerem que o aumento das taxas de HAS entre ex-fumantes pode estar associado ao aumento do peso após parar de fumar, fato que leva a alteração da PA e aumento do risco de hipertensão arterial entre mulheres com sobrepeso ou obesidade<sup>57,65,66</sup>. Outras variáveis, como dieta, ingestão de álcool e nível socioeconômico, também podem tornar essas associações complexas, por estarem associadas tanto ao fumo como à PA.

Estudo transversal realizado em 6.324 mulheres chinesas sugere que estar na pós-menopausa é um fator de risco independente para HAS; porém, fumar não estava associado a um maior risco de PA elevada<sup>67</sup>. Outro estudo realizado na Itália com 12 mil mulheres na pré ou pós-menopausa também não mostrou associação entre tabagismo e PA elevada<sup>68</sup>.

Como explicado, o efeito do fumo sobre a PA pode ser transitório; ainda, muitas pacientes que pararam de fumar recentemente podem levar a uma classificação errônea, dados que podem explicar a falta de associação com a PA elevada em estudos epidemiológicos. Também devemos considerar que a medida de PA que obtemos em um consultório médico é supostamente menor do que os picos de PA sistêmica a que esses pacientes são expostos ao longo do dia<sup>57</sup>.

Existe uma escassez de estudos avaliando a relação HAS e tabagismo em mulheres, particularmente em relação ao *status* menopausal. Os dados disponíveis sobre a relação entre tabagismo e hipertensão não nos permitem conclusões sólidas sobre essa relação causal entre os dois fatores. Além disso, a exclusão de mulheres em ensaios clínicos restringe a generalização dos resultados de alguns

estudos para a população feminina<sup>69,70</sup>. Porém, o tabagismo, por si só, é um importante fator de risco para doenças não só cardiovasculares, mas também neoplásicas, renais e respiratórias<sup>71,72</sup>. Assim, as pacientes devem ser fortemente encorajadas a interromper esse hábito.

## Considerações finais

Os dados desta revisão sugerem que a prevenção, bem como o tratamento da HAS, por meio da mudança do estilo de vida, é eficaz e deveria ser realizada durante a transição da menopausa, para reduzir o risco atribuível a esses fatores de risco modificáveis, como excesso de peso, sedentarismo, ingestão abusiva de bebida alcoólica e tabagismo.

Melhorar a conscientização sobre a importância de ter um estilo de vida saudável e encorajar a identificação precoce da HAS são aspectos fundamentais e de baixo custo para melhorar a saúde cardiovascular das mulheres, diminuindo os gastos públicos com medicamentos e outros tratamentos relacionados não só à HAS, mas também a doenças coronarianas e *diabetes mellitus*.

Nas últimas décadas, as mulheres sofreram mudanças culturais importantes. Com muitos fatos positivos, como poder trabalhar fora de casa e ter os mesmos direitos do homem, dividindo as tarefas do lar, veio a exposição a fatores de risco que antes não existiam para elas. Estresse, tabagismo, maior quantidade de bebida alcoólica ingerida, má alimentação e menos tempo para prática de atividade física ou lazer foram incorporados à rotina de muitas delas. Assim, é de grande importância avaliar as mulheres e seus fatores de risco para DCV de maneira separada a dos homens, levando em conta fatores socioeconômicos, como renda e escolaridade, bem como seu *status* menopausal.

# Referências

1. Andrade SSA, Stopa SR, Brito AS, Chueri PS, Szwarcwald CL, Malta DC. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):297-304.
2. Dumas M, Papademetriou V, Faselis C, Kokkinos P. Gender differences in hypertension: myths and reality. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:321-30.
3. Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. *J Hypertens*. 2006;24(3):413-22.
4. Son MK, Lim NK, Lim JY, Cho J, Chang Y, Ryu S, et al. Difference in blood pressure between early and late menopausal transition was significant in healthy Korean women. *BMC Womens Health*. 2015;15:64.
5. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med*. 1997;126(10):761-7.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruijlope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
7. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):789-98.
8. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(3):254-60.
9. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-11.
10. Dantas APV. Ações cardiovasculares dos hormônios sexuais femininos. *Rev Bras Hipertens*. 2005;8:86-90.
11. Muka T, Vargas KG, Jaspers L, Wen KX, Dhana K, Vitezova A, et al. Estrogen receptor beta actions in the female cardiovascular system: a systematic review of animal and human studies. *Maturitas*. 2016;86:28-43.
12. Modena MG. Hypertension in postmenopausal women: how to approach hypertension in menopause. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(3):201-4.
13. American Society of Hypertension (AHA). Prevention & Treatment of High Blood Pressure, 2014. Available from: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/PreventionTreatmentofHighBloodPressure/Prevention-Treatment-of-High-Blood-Pressure\\_UCM\\_002054\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/PreventionTreatmentofHighBloodPressure/Prevention-Treatment-of-High-Blood-Pressure_UCM_002054_Article.jsp)
14. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ; PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(7):485-95.
15. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA*. 2009;302(4):401-11.
16. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
17. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2014. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
18. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211-9.
19. Tu W, Eckert GJ, DiMeglio LA, Yu Z, Jung J, Pratt JH. Intensified effect of adiposity on blood pressure in overweight and obese children. *Hypertension*. 2011;58(5):818-24.
20. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(7):740-9.
21. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*. 2002;39:496-501.
22. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41:1072-9.
23. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Ann Intern Med*. 1993;119(7):849-58.
24. Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obese women with similar BMI. *Endocr J*. 2002;49(4):503-9.
25. Roka R, Michimi A, Macy G. Associations between hypertension and body mass index and waist circumference in U.S. adults: a comparative analysis by gender. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(3):265-73.
26. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):639-48.
27. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA; American College of Sports Medicine. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(3):533-53.
28. Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(6):513-6.
29. Hansen AH, Nyberg M, Bangsbo J, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):943-9.
30. Seals DR, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 1997;80(1):49-55.
31. Swift DL, Earnest CP, Blair SN, Church TS. The effect of different doses of aerobic exercise training on endothelial function in postmenopausal women with elevated blood pressure: results from the DREW study. *Br J Sports Med*. 2012;46(10):753-8.

32. Moreau KL, Hildreth KL. Vascular Aging across the Menopause Transition in Healthy Women. *Adv Vasc Med*. 2014;2014: Article ID 204390, 12 p.
33. Moreau KL, Stauffer BL, Kohrt WM, Seals DR. Essential role of estrogen for improvements in vascular endothelial function with endurance exercise in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4507-15.
34. Grindler NM, Santoro NF. Menopause and exercise. *Menopause*. 2015;22(12):1351-8.
35. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1423-34.
36. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ; American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2960-84.
37. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24(2):215-33.
38. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493-503.
39. Swift DL, Johannsen NM, Tudor-Locke C, Earnest CP, Johnson WD, Blair SN, et al. Exercise training and habitual physical activity: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2012;43(6):629-35.
40. Colpani V, Oppermann K, Spritzer PM. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study. *Menopause*. 2013;20(5):525-31.
41. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e004473.
42. Arca EA, Martinelli B, Martin LC, Waisberg CB, Franco RJ. Aquatic exercise is as effective as dry land training to blood pressure reduction in postmenopausal hypertensive women. *Physiother Res Int*. 2014;19(2):93-8.
43. Tanaka H, Bassett DR Jr, Howley ET, Thompson DL, Ashraf M, Rawson FL. Swimming training lowers the resting blood pressure in individuals with hypertension. *J Hypertens*. 1997;15(6):651-7.
44. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8.
45. Mota MR, Oliveira RJ, Terra DF, Pardono E, Dutra MT, de Almeida JA, et al. Acute and chronic effects of resistance exercise on blood pressure in elderly women and the possible influence of ACE I/D polymorphism. *Int J Gen Med*. 2013;6:581-7.
46. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, Ogedegbe G, Bisognano JD, Elliott WJ, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension*. 2013;61:1360-83.
47. Figueroa A, Park SY, Seo DY, Sanchez-Gonzalez MA, Baek YH. Combined resistance and endurance exercise training improves arterial stiffness, blood pressure, and muscle strength in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(9):980-4.
48. Brien SE, Ronskley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
49. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38:1112-7.
50. Mori TA, Burke V, Beilin LJ, Puddey IB. Randomized controlled intervention of the effects of alcohol on blood pressure in premenopausal women. *Hypertension*. 2015;66(3):517-23.
51. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):792-8.
52. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension*. 2008;51:1080-7.
53. Thadhani R, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med*. 2002;162(5):569-74.
54. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114(1):82-96.
55. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(2):301-8.
56. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647-58.
57. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Tichet J. The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking. *J Hypertens*. 2002;20(2):187-93.
58. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation*. 1994;90(1):248-53.
59. Najem B, Houssiere A, Pathak A, Janssen C, Lemogoum D, Xhaët O, et al. Acute cardiovascular and sympathetic effects of nicotine replacement therapy. *Hypertension*. 2006;47(6):1162-7.
60. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1881-6.
61. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
62. Rosen BD, Saad MF, Shea S, Nasir K, Edvardson T, Burke G, et al. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1150-8.
63. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):981-5.
64. Masala G, Bendinelli B, Versari D, Saieva C, Ceroti M, Santagiuliana F, et al. Anthropometric and dietary determinants of blood pressure in over 7000 Mediterranean women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort. *J Hypertens*. 2008;26(11):2112-20.

65. Bowman TS, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(21):2085-92.
66. Perkins KA, Epstein LH, Marks BL, Stiller RL, Jacob RG. The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. *N Engl J Med.* 1989;320(14):898-903.
67. Zhou Y, Zhou X, Guo X, Sun G, Li Z, Zheng L, et al. Prevalence and risk factors of hypertension among pre- and post-menopausal women: a cross-sectional study in a rural area of northeast China. *Maturitas.* 2015;80(3):282-7.
68. Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia. Risk factors for high blood pressure in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 2006;53(1):83-8.
69. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension.* 1999;33(1 Pt 2):586-90.
70. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Jacobs DR Jr. Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension: a 4-year follow-up study. *Hypertension.* 2001;37(2):194-8.
71. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1663-72.
72. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):687-94.
73. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1(Suol. 1)):1-3.
74. National Institute of Health. How Is High Blood Pressure Treated? 2015. Available from? <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hbp/treatment-LifeStyleChanges>.
75. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
76. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357.
77. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, Rabi DM, Ravani P, Daskalopoulou SS, Rabkin SW, Trudeau L, Feldman RD, Cloutier L, Prebtani A, Herman RJ, Bacon SL, Gilbert RE, Ruzicka M, McKay DW, Campbell TS, Grover S, Honos G, Schiffrin EL, Bolli P, Wilson TW, Lindsay P, Hill MD, Coutts SB, Gubitza G, Gelfer M, Vallée M, Prasad GV, Lebel M, McLean D, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Boulanger JM, Larochelle P, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, Kaczorowski J, Burns KD, Petrella RJ, Hiremath S, Milot A, Stone JA, Drouin D, Lavoie KL, Lamarre-Cliche M, Tremblay G, Hamet P, Fodor G, Carruthers SG, Pylypchuk GB, Burgess E, Lewanczuk R, Dresser GK, Penner SB, Hegele RA, McFarlane PA, Khara M, Pipe A, Oh P, Selby P, Sharma M, Reid DJ, Tobe SW, Padwal RS, Poirier L; Canadian Hypertension Education Program. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2014;30(5):485-501.