

EFEITO DA DROSPIRENONA COMO TERAPIA HORMONAL DE BAIXA DOSE NOS NÍVEIS PRESSÓRICOS DE MULHERES CLIMATÉRICAS HIPERTENSAS

EFFECT OF DROSPIRENONE AS LOW DOSE HORMONE THERAPY IN PRESSURE LEVELS IN CLIMACTERIC WOMEN WITH HYPERTENSION

Sinara Marques dos Santos¹, Maria Bethânia da Costa Chein², Diego Salvador Muniz da Silva¹, Paulo Roberto Silva Cruz¹, José de Albuquerque Figueiredo Neto³, Luciane Maria Oliveira Brito⁴

Resumo

Introdução: A drospirenona é um derivado progestínico com propriedades antagonistas da aldosterona, cujo efeito anti-hipertensivo foi demonstrado em estudos clínicos. Em associação com o estradiol, a drospirenona é utilizada como uma opção de terapia hormonal de baixa dose para alívio da sintomatologia climatérica. **Objetivo:** Analisar os efeitos da drospirenona na pressão arterial (PA) e marcadores de doença cardiovascular em mulheres climatéricas hipertensas. **Métodos:** Ensaio clínico com 30 mulheres climatéricas, entre 40 e 60 anos, hipertensas grau I, com sinais clínicos de climatério. As pacientes foram divididas igualmente em dois grupos: Grupo I - tratadas com 1 mg de estradiol e 2 mg de drospirenona; Grupo II - sem terapia hormonal. No início do estudo e após três meses de seguimento foram dosados homocisteína e proteína c-reativa (PCR) ultrasensível, além da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, para análise dos efeitos da Terapia Hormonal de Reposição. Utilizou-se a Análise da Covariância sendo atribuído nível de significância $\alpha < 0,05$. **Resultados:** Após três meses de seguimento, houve redução da PA nos dois grupos, sendo mais acentuada no Grupo I, PA Sistólica ($p=0,002$) e Diastólica ($p=0,004$). Os níveis séricos da homocisteína sofreram um decréscimo em ambos os grupos, sendo maior (8,2%) no Grupo I ($p=0,082$). Os níveis séricos da PCR também apresentaram redução nos dois grupos, sendo a redução do Grupo I (7,1%) mais proeminente ($p=0,077$). **Conclusão:** O uso da TH combinada com a drospirenona apresentou redução significativa nos níveis pressóricos, reforçando as propriedades antagonistas da aldosterona que podem contrabalançar a possível retenção hídrica relacionada ao estrogênio.

Palavras-chave: Hipertensão. Terapia Hormonal. Marcadores Biológicos.

Abstract

Introduction: Drospirenone is a derivative progestin with properties aldosterone antagonists whose antihypertensive effect was demonstrated in clinical studies. In combination with estradiol, drospirenone is used as an option to low dose hormone replacement therapy to alleviate climacteric symptoms. **Objective:** To analyze the effects of drospirenone on blood pressure (BP) and markers of cardiovascular disease in climacteric women with hypertension. **Methods:** A clinical trial study included 30 perimenopausal women between 40 and 60 years old, stage 1 hypertension, with clinical signs of menopause. The patients were divided in two groups: Group I - patients treated with 1 mg estradiol and drospirenone 2mg, Group II - patients without hormone therapy. At baseline and after three months of follow-up, measurements were made of homocysteine and C-reactive protein ultrasensitive, and the Ambulatory Blood Pressure Monitoring, to analysis of the effects of hormone therapy. We used the analysis of co-variance was assigned a level of significance set at $\alpha < 0,05$. **Results:** After three months of follow up, there was a reduction in BP in both groups, being more pronounced in Group I, Systolic BP ($p=0,002$) and Diastolic BP ($p=0,004$). Serum levels of homocysteine have experienced a decrease in both groups, being higher (8,2%) in Group I ($p=0,082$). Serum levels of C-reactive protein ultrasensitive also decreased in both groups, the reduction in Group I (7,1%) more prominent ($p=0,077$). **Conclusion:** The HT combined with drospirenone showed significant reduction in blood pressure, reinforcing properties that aldosterone antagonists may counteract the possible estrogen-related fluid retention.

Keywords. Hypertension. Hormonal Therapy. Biological Markers.

Introdução

Segundo estimativas, 30% a 40% das mulheres sofrerão as consequências da diminuição progressiva dos estrogênios: disfunções menstruais, sintomas vasomotores, distúrbios psicológicos, alterações cognitivas, mudanças tróficas, perda óssea, doenças cardiovasculares, necessitando de terapia hormonal¹. Este hipoestrogenismo é resultante da falência gonadal por exaustão da população folicular que acomete mulheres climatéricas².

A Terapia Hormonal de Reposição surge com o objetivo de melhorar as condições de saúde e qualidade de vida da mulher³. Consiste na reposição de estrogênios, progestagênios e, eventualmente, androgênios; sendo indicada para alívio de fogachos, sudorese, atrofia urogenital, ressecamento vaginal, preservar a massa óssea, melhorar os distúrbios do sono e estimular a libido⁴.

Tal quadro clínico deve-se, sobretudo ao hipoestrogenismo presente na mulher climatérica, o período pós-menopausa associa-se ao aumento progressivo do

¹ Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

² Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Docente do Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

³ Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo - USP. Docente do Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

⁴ Doutorado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. Docente do Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

Contato: Luciane Maria Oliveira Brito. E-mail: lucianebrito@ufma.br

risco de doenças cardiovasculares⁵. Acreditava-se inicialmente que a TH seria capaz de reduzir o risco dessas doenças; contudo, a grande maioria dos estudos clínicos não evidenciou o efeito fisiopatológico imaginado, não confirmando o efeito protetor cardiovascular, cujas razões para tais resultados são ainda desconhecidas^{6,8}. Entretanto, em alguns estudos observou-se que a terapia hormonal convencional aumentou os níveis dos marcadores de doença cardiovascular: homocisteína e da proteína C reativa (PCR) ultrasensível, além de agentes do processo aterogênico e trombótico⁸.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um mediador progressivo e bem conhecido da doença renal e cardiovascular. Dentre seus componentes, a aldosterona possui maior destaque, pois exerce uma variedade de efeitos adversos através de diversos mecanismos⁹⁻¹¹. Observou-se que o uso da espironolactona, antagonista do receptor da aldosterona, melhora os índices de morbimortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Esse antagonismo gerou interesse no desenvolvimento de drogas que pudessem aumentar ou potencializar essa ação, como as drogas inibidoras da enzima conversora de angiotensina e antagonistas do receptor II de angiotensina (ATA-II)¹².

A drospirenona (DRSP) é um derivado progestínico da 17-alfa-espironolactona, um análogo da espironolactona, que possui ação antagonista da aldosterona aproximadamente sete vezes maior que seu similar. Em associação com o 17-beta-estradiol (E2), a drospirenona é utilizada como TH de baixa dose em formulações de 1 mg a 3 mg. Sua eficácia é conhecida no alívio de sintomas vasomotores, sem alteração da espessura endometrial e com um possível efeito positivo na função lipídica^{13,14}. A associação entre a DRSP/E2 tem demonstrado um efeito anti-hipertensor significativo, e também um efeito aditivo quando combinada com a terapia anti-hipertensiva existente¹⁵.

Ao contrário de outros progestágenos, a DRSP possui um perfil bioquímico semelhante à progesterona endógena, especialmente em relação a propriedades antimineralocorticóides e antiandrogênicas¹⁶. Acredita-se que a sua potência antiandrogênica e antimineralocorticóide seja superior ao análogo espironolactona. Dessa forma, a DRSP além de inibir a estimulação estrogênica do Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mantém as propriedades vasoativas e anti-aldosterona dos progestágenos que declinam com a menopausa^{17,18}.

A Terapia Hormonal (TH), ideal em mulheres hipertensas leves na pós-menopausa seria, portanto, aquela que promovesse o alívio sintomático, sem gerar aumento do risco de complicações cardiovasculares; além de contribuir para decréscimo dos níveis pressóricos ou de fatores que auxiliem na redução dos efeitos colaterais indesejáveis produzidos por algumas drogas anti-hipertensivas (por exemplo, espoliação de potássio produzida por drogas diuréticas). Assim, novos esquemas terapêuticos de Terapia da Reposição Hormonal (TRH), são desejáveis, e a utilização da drospirenona como progestágeno apresenta expressivo potencial dentre os esquemas de TH de baixa dose².

Diante da importância do tema, este estudo teve como objetivo analisar o efeito da drospirenona como TH de baixa dose na pressão arterial e nos marcadores

de doença cardiovascular, homocisteína e PCR ultrasensível, em mulheres climatéricas hipertensas.

Métodos

Trata-se de ensaio clínico prospectivo envolvendo 30 mulheres atendidas por demanda espontânea no Ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão.

Os critérios de inclusão foram: faixa etária entre 40 a 60 anos, hipertensão leve (Estágio I), amenorréia (há 12 meses ou mais) antes do tratamento, sinais clínicos de climatério (neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais). Os critérios de exclusão foram: outras causas de amenorréia (hiperprolactinemia, hipogonadismo hipogonadotrófico, tireoidopatias), uso de TH nos 12 meses anteriores à pesquisa, hipertensão arterial secundária, alterações das provas de função hepática e/ou renal, histórico de fenômenos tromboembólicos, infarto do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral isquêmico ou acidente isquêmico transitório, diabetes mellitus tipo I, dependência química nos dois anos prévios ao estudo, alterações pré-malignas nos exames colposcópicos e mamografia, e intolerância a qualquer componente dos medicamentos.

A medida da pressão arterial (PA) foi realizada em ambulatório, seguindo recomendações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Considerou-se hipertensão leve ou estágio 1 valores ≥ 140 mmHg e ≤ 159 mmHg para a pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg e ≤ 99 mmHg¹⁹.

Assim, nas 30 mulheres selecionadas foi proposta a realização de TH. Aquelas que optaram por fazê-la foram reunidas no Grupo I (com hormônio), contendo 15 mulheres submetidas à TH de baixa dose com 1 mg de estradiol e 2 mg de drospirenona; as que optaram por não fazer uso da TH compuseram o Grupo II (sem hormônio), contendo igualmente 15 pacientes.

Todas as 30 pacientes foram submetidas simultaneamente ao tratamento anti-hipertensivo com inibidores do receptor tipo II da angiotensina 50 mg. As pacientes que faziam uso de outro tratamento anti-hipertensivo foram orientadas a usarem o anti-hipertensivo 50 mg/dia como monoterapia por um período de no mínimo sete dias antes de iniciado o seguimento, chamado período de adaptação.

Dessa maneira, foi aplicada uma ficha-protocolo em todas as pacientes, que logo após foram submetidas a exame físico-ginecológico, solicitação de exames complementares, agendamento do exame de Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), dosagem de PCR ultrasensível e homocisteína.

Após a realização dos exames, foram fornecidos os medicamentos e realizada orientação quanto ao seu uso e retorno em três meses para reavaliação clínica, reavaliação da pressão arterial com MAPA, nova dosagem de PCR ultrasensível e homocisteína.

Os dados foram tabulados e analisados no programa Epi-Info® versão 3.4.1. Os dados quantitativos foram expressos por média e Desvio Padrão (DP) e análise da covariância. As comparações foram consideradas estatisticamente significativas com $\alpha < 0,05$.

Todas as pacientes foram informadas a respeito

da pesquisa e após aceitarem assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão com Parecer Nº 396/10.

Resultados

Nas mulheres submetidas à TH de baixa dose e tratamento anti-hipertensivo (Grupo I) a idade média foi de 50,6 anos \pm 0,5 anos; já dentre as mulheres que fizeram uso somente do tratamento anti-hipertensivo (Grupo II) a idade média foi 51,3 anos \pm 0,4 anos.

Nas mulheres que realizaram TH (Grupo I), observou-se uma diminuição de peso médio de 0,7kg ($p = 0,031$) em relação ao início do estudo; enquanto que as mulheres que não fizeram uso (Grupo II), a redução de peso médio foi mais discreta, 0,3kg ($p = 0,041$).

Após três meses de seguimento observou-se no Grupo I uma redução da PAS média de 123 \pm 1,5 mmHg para 118,8 \pm 1,2 mmHg ($p = 0,002$) e da PAD média de 75,5 \pm 1,2 mmHg para 72,7 \pm 1,0 mmHg ($p = 0,004$). No Grupo II, houve uma redução da PAS média de 125,1 \pm 1,6 mmHg para 122,8 \pm 1,1 mmHg ($p = 0,003$) e da PAD média de 74,9 \pm 1,2 mmHg para 73,4 \pm 1,1 mmHg ($p = 0,005$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise da Pressão Arterial (PA) em mulheres climatéricas e hipertensas que fizeram uso de hormônio e mulheres que não fizeram. São Luís - MA, 2011.

	Início (mmHg)	Após 3 meses (mmHg)	Redução (mmHg)	p-valor
PA Sistólica				
Grupo I	123 \pm 1,5	118,8 \pm 1,2	-4,2	0,002
Grupo II	125,1 \pm 1,6	122,8 \pm 1,1	-2,3	0,003
PA Diastólica				
Grupo I	75,5 \pm 1,2	72,7 \pm 1,0	-2,8	0,004
Grupo II	74,9 \pm 1,2	73,4 \pm 1,1	-1,5	0,005

Os níveis séricos da homocisteína sofreram um decréscimo no valor inicial médio de 9,7 μ mol/L para 8,9 μ mol/L ($p = 0,082$), representando uma redução de 8,2% no Grupo I. No Grupo II, essa redução foi de 8,5 μ mol/L para 8,1 μ mol/L ($p = 0,071$), representando uma redução de 4,7%.

Os níveis séricos da proteína C reativa ultrasensível apresentaram discreta redução nos dois grupos deste estudo. No Grupo I, o valor médio inicial passou

Tabela 2 - Comportamento dos marcadores cardiovasculares em mulheres climatéricas e hipertensas que fizeram uso de hormônio e mulheres que não fizeram. São Luís - MA, 2011.

	Início	Após 3 meses	Redução (%)	p-valor
Homocisteína				
Grupo I	9,7 μ mol/L	8,9 μ mol/L	8,2	0,082
Grupo II	8,5 μ mol/L	8,1 μ mol/L	4,7	0,071
Proteína C reativa				
Grupo I	0,42 mg/dL	0,39 mg/dL	7,1	0,077
Grupo II	0,28 mg/dL	0,27 mg/dL	3,6	0,062

de 0,42 mg/dL para 0,39 mg/dL ($p = 0,077$), representando um decréscimo de 7,1%; enquanto no Grupo II o valor médio inicial passou de 0,28 mg/dL para 0,27 mg/dL ($p = 0,062$), um decréscimo de 3,6% (Tabela 2).

Conclusão

A PA e prevalência de hipertensão arterial tendem a se elevar com a progressão da idade, mais pronunciadamente nos anos próximos à menopausa²⁰. Entretanto, vale considerar que o efeito da menopausa sobre a PA é difícil de ser avaliado, visto que ambas sofrem influência de diversos fatores tais como índice de massa corpórea (IMC) e tabagismo.

No presente estudo, o uso da DRPS apresentou-se como eficiente terapêutica para tratamento de sintomas climatéricos e HAS, concordando com os achados encontrados por Gambacciani *et al.*,¹³ que acompanharam mulheres na pós-menopausa não tratadas com TH ou esteróides sexuais nos 12 meses anteriores ao estudo e foram randomizados para o tratamento com 17 β -estradiol (1 mg/dia) mais drospirenona (2mg/dia) ou ao cálcio (controles).

A significativa redução da PA média nas mulheres tratadas com DRPS foi mais expressiva na PAS, quanto à PAD, ao final do estudo. Esses achados são compatíveis com aqueles relatados por Archer *et al.*,²¹ que evidenciaram redução significativa na PA nas mulheres tratadas com a associação de drospirenona/estradiol. A redução foi mais acentuada na PAS, semelhante ao achado deste estudo.

Houve concordância também com o estudo de White *et al.*,²² que identificaram uma redução significativa da PAS e da PAD em mulheres climatéricas que faziam uso de TH com DRPS (3mg) e estradiol (1mg), avaliadas durante 12 semanas pela MAPA e pela monitorização ambulatorial.

A utilização de drospirenona-estradiol em estudo randomizado, controlado com 36 mulheres hipertensas leves utilizando hidroclorotiazida, levou a uma redução significativa das PAS e PAD (redução de 7,2 e 4,5mmHg, respectivamente) nestas mulheres avaliadas com o MAPA, em relação ao grupo placebo²³.

Em estudo randomizado duplo-cego com 750 mulheres hipertensas climatéricas foi demonstrado uma ação anti-hipertensiva significativa na associação de 2 a 3mg de DRPS e 1 mg de estradiol²⁴. A associação de 1 mg de drospirenona e 1 mg de estradiol, ou o uso isolado de estradiol, neste estudo não evidenciou esta redução significativas da pressão arterial.

Em estudo multicêntrico realizado com 213 mulheres pós-menopáusicas hipertensas leves tratadas com DRPS 3mg e estradiol 1mg durante 12 semanas, foi observado uma redução da PAS duas vezes maior nas mulheres randomizadas em comparação ao placebo ($P < 0,000$)²².

Preston *et al.*,²⁵ concluíram que o uso concomitante de DRPS e 17-beta estradiol como terapia de baixa dose, em associação com enalapril (inibidor da ECA), resulta em efeito redutor sobre a PA, maior que o que ocorre com o uso isolado do enalapril. Resultados semelhantes foram obtidos em estudo multicêntrico com mulheres diabéticas na pós-menopausa entre 44 e 70 anos de idade, no qual se verificou diminuição nos níveis das PAS e PAD, sem alteração nos níveis de

potássio no grupo tratado com drospirenona²⁶.

Por outro lado, o estudo realizado durante cinco anos por Vestergaard *et al.*,²⁷ com 1006 mulheres pós-menopáusicas entre 45 e 58 anos, em TH, mostrou não ocorrer nenhum efeito considerável, seja aditivo ou redutor, na PA dessas mulheres.

O estudo realizado por Yildizhan *et al.*,²⁸ avaliou 160 mulheres durante 12 meses e evidenciou que mulheres tratadas com DRPS - estradiol obtiveram baixa incidência de eventos adversos e efeitos mais favoráveis no IMC e PA, com valores inferiores ao tratado com gestodena estradiol.

A redução de peso corporal analisada nas mulheres tratadas com DRPS a deste estudo, concorda com o trabalho de Elger *et al.*,¹⁷ cujas apresentações de DRPS estradiol utilizadas como contraceptivos preveniu o aumento de peso ponderal e o aumento da PA (tendência para redução da PA).

No estudo de Archer *et al.*,²¹ conduzido em mulheres pós-menopausadas por 13 ciclos de 28 dias, observou-se que o grupo tratado com DRPS estradiol apresentou manutenção e até mesmo redução de peso em relação aos valores iniciais do estudo, quando comparados ao grupo controle (estradiol isolado).

Em estudo realizado por Brown, Ling e Wang,²⁹ onde 326 mulheres foram acompanhadas durante um ano, e verificaram que o aumento da retenção hídrica e do apetite que normalmente ocorre no período pré-menstrual é reduzido com o uso de DRPS estradiol. Além da melhoria da sintomatologia pré-menstrual, observaram-se efeitos positivos na pele e redução do peso corporal. Esses resultados podem ser atribuídos ao efeito anti-mineralocorticóide da DRPS, contrapondo-se à tendência de ganho de peso dos estrógenos, o que facilita a adesão ao tratamento, pois o ganho de peso é uma preocupação para muitas mulheres em uso da TH.

A análise da associação entre homocisteína e doença cardiovascular, temática de diversos estudos, indica que o incremento da concentração sérica de homocisteína está relacionado ao risco de aterosclerose, infarto do miocárdio, infarto cerebral, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, contudo ainda é controverso³⁰⁻³². Logo, a redução nos níveis de homocisteína durante o seguimento das pacientes nos dois grupos sugere um efeito protetor para doenças cardiovasculares em tais pacientes.

A homocisteína pode gerar dano vascular através da promoção da ativação plaquetária, stress oxidativo, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e stress do retículo endoplasmático³³. Assim, acredita-se que a associação da TH com estrógenos diminua a concentração de homocisteína³⁴, o que corrobora os resultados.

Em estudo dinamarquês, 209 mulheres saudáveis na pós-menopausa foram randomizadas para receber TH (n=103) ou nenhuma substituição (n=106). Mulheres que receberam TH tiveram níveis de homocisteína total significativamente mais baixos que as mulheres no grupo controle; a homocisteína média total foi 8,6 µmol/L e 9,7 µmol/L, respectivamente (P=0,02)³⁵. Neste estudo, apesar do níveis de homocisteína para o Grupo II, apresentarem-se inferiores ao Grupo I, tal resultado é reflexo da amostra e não da terapêutica utilizada. Quando comparado o nível de homocisteína após três meses de uso da TRH, obser-

va-se redução superior no Grupo I (8,2%, contra 4,7% no Grupo II).

Van Baal *et al.*,³⁶ avaliando mulheres na pós-menopausa utilizando terapia combinada de estradiol-progesterona e monoterapia com estradiol durante 4 e 12 semanas, observaram um decréscimo nos níveis de homocisteína de 9,4% na terapia combinada, de 5,1% na monoterapia e um aumento de 2,4% nas pacientes do grupo placebo. As reduções foram detectadas após 4 semanas de tratamento com estradiol-progesterona. Espera-se que resultado semelhante também ocorra em terapias que utilizem análogos da DRPS, como presenciado neste estudo. Todavia, em trabalho conduzido por Guimarães *et al.*,³⁷ no qual 24 mulheres foram avaliadas após 3 meses de TH com estradiol 2mg e ciproterona 1mg, não foram observadas alterações nos níveis plasmáticos da homocisteína.

Em estudo realizado com 46 mulheres durante 6 meses, utilizou-se terapêutica combinada de estradiol-progesterona e monoterapia com estradiol foi observado aumento significativo da PCR sérica no grupo tratado apenas com estradiol, enquanto que no grupo tratado com progestágeno os níveis mantiveram-se estáveis. Os níveis de homocisteína diminuíram em ambos os grupos. Assim, estes resultados parecem traduzir que a redução nos níveis séricos de homocisteína através da TH com DRPS apresenta benefícios cardiovasculares e que o aumento da PCR pode ser parcialmente prevenido pelo acréscimo de um progestágeno³⁸.

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado em resposta às citocinas, que reflete inflamação sistêmica ativa. A inflamação tem um papel importante no início, progressão e desestabilização das placas ateroscleróticas. Marcadores plasmáticos de inflamação crônica têm sido consistentemente associados ao risco de doença arterial coronariana, sendo a PCR ultrasensível o marcador mais estudado³⁹.

Os níveis séricos da PCR ultrasensível apresentaram redução em ambos os grupos. Esses dados contrastam com o aumento de PCR descrito em ensaios clínicos feitos por Cooper *et al.*,⁴⁰ com doses plenas por via oral e estudos longitudinais feitos por Zhang *et al.*,⁴¹ no qual usuárias de TH apresentaram maiores níveis de marcadores pró-inflamatórios, quando comparadas às não usuárias. Há controvérsias do efeito da TH sobre os níveis de PCR, e estudos demonstram aumento nos níveis de PCR mesmo com baixa dose por via oral. Contudo, o TH de baixa dose não tem sido relacionado com aumento dos níveis de PCR^{42,43}.

Koh *et al.*,⁴³ e Störk, von Schacky, e Angerer⁴⁴ observaram a estabilização dos níveis de PCR com a TH de baixa dose por via oral, tanto no uso de 0,3mg de estrogênios equinos conjugados, quanto no uso de 1mg de 17-beta estradiol, respectivamente. Estudos experimentais têm sido desenvolvidos para avaliar a influência da associação DRPS drospirenona-estradiol sobre marcadores pró-inflamatórios em mulheres climatéricas⁴⁵.

Em uma análise caso-controle dos estudos sobre hormônios, pesquisadores determinaram os níveis lipídicos e de PCR ultrasensível iniciais em 271 mulheres cardiopatas e em 707 mulheres sem cardiopatia. Um valor elevado do PCR ultrasensível foi associado com um risco elevado de eventos coronarianos em mulheres que fazem uso isolado de estrogênio, mas

não naquelas em que o uso de estrogênio está associado à progesterona. Por ser um derivado progestínico, esse resultado também poderia ser aplicado à terapia com drospirenona⁴⁶.

Em estudo clínico randomizado com 40 mulheres na pós-menopausa, os efeitos do tratamento oral de baixa dose nas pacientes submetidas à terapêutica com estradiol 300µcg nasal e DRPS 2mg foram favoráveis nos níveis de PCR ultrasensível. As concentrações circulantes de PCR diminuíram nos primeiros 2 meses e mantiveram-se estáveis ao final de 4 meses de tratamento hormonal, resultados concordantes com este estudo⁴⁵.

Portanto, o tratamento hormonal com a drospirenona representa nova opção terapêutica, pois além dos benefícios no controle dos sintomas climatéricos, reforça ainda as propriedades antagonistas da aldosterona que podem contrabalançar a possível retenção

hídrica. As características desse tipo de tratamento demonstram benefícios para o sistema cardiovascular e redução de riscos para as mulheres em TRH.

O esquema drospirenona + estradiol, por apresentar eficácia semelhante às terapias hormonais tradicionais, com o benefício adicional de menor retenção de líquido, pode ser considerada uma importante alternativa principalmente em mulheres com predisposição ao ganho de peso e à elevação da pressão arterial.

A importância dos marcadores biológicos, a inclusão da dosagem de PCR e homocisteína na avaliação de mulheres climatéricas hipertensas são cada vez mais importantes para a identificação precoce do risco cardiovascular.

Referências

- Fonseca AMd, Bagnoli VR, Arie WMY. A Dúvida do ginecologista: prescrever ou não hormônios na mulher no climatério? *Rev Assoc Med Bras*, 2009; 55(5): 507.
- Brito LGO, Brito LMO, Figueiredo Neto JA, Chein MBC, Ribeiro IGS, Ferriani RA, *et al.* A drospirenona e a pressão arterial - uma associação positiva ou não dentro da terapia hormonal? *Reprod clim*, 2007; 22(3): 98-103.
- Achieving long-term continuance of menopausal ERT/HRT: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause*, 1998; 5(2): 69-76.
- Girão MJBC, Lima GR, Baracat EC. Ginecologia. Barueri: Manole; 2009.
- Fernandes SC. *Menopausa: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Segmento; 2003.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2000; 343(8): 522-9.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, 1998; 280(7): 605-13.
- Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, *et al.* Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*, 2002; 288(8): 980-7.
- Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G, Shan J, Bing L, Karpinski E, *et al.* Vascular Effects of Progesterone : Role of Cellular Calcium Regulation. *Hypertension*, 2001; 37(1): 142-7.
- Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep*, 2000; 2(3): 327-34.
- Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT, Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension*, 1998; 31(1): 451-8.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341(10): 709-17.
- Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, Pepe A, Vitale C, Genazzani AR. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric*, 2011; 14(1): 18-24.
- Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, *et al.* Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005; 12(6): 716-27.
- Preston RA. Comparative effects of conventional vs. novel hormone replacement therapy on blood pressure in postmenopausal women. *Climacteric*, 2009; 12 (Suppl 1): 66-70.
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*, 2000; 62(1): 29-38.
- Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*, 2003; 68(10-13): 891-905.
- Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids*, 1996; 61(4): 166-71.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*, 2010; 95(Supl. 1): 1-51.
- 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.
- Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric*, 2007; 10 (Suppl 1): 3-10.
- White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation*, 2005; 112(13): 1979-84.

23. Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause*, 2007; 14(3 Pt 1): 408-14.
24. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*, 2006; 48(2): 246-53.
25. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens*, 2002; 15(9): 816-22.
26. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*, 2005; 18(6): 797-804.
27. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sorensen OH, Eiken P, *et al.* Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure—a randomised controlled study. *Maturitas*, 2003; 46(2): 123-32.
28. Yildizhan R, Yildizhan B, Adali E, Yoruk P, Birol F, Suer N. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 microg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure. *Arch Gynecol Obstet*, 2009; 280(2): 255-61.
29. Brown C, Ling F, Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms. *J Reprod Med*, 2002; 47(1): 14-22.
30. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288(16): 2015-22.
31. Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med*, 1995; 332(5): 328-9.
32. Alvarez B, Yugueros X, Fernandez E, Luccini F, Gene A, Matas M. Relationship between plasma homocysteine and the morphological and immunohistochemical study of carotid plaques in patients with carotid stenosis over 70%. *Ann Vasc Surg*, 2012; 26(4): 500-5.
33. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*, 2003; 290(7): 932-40.
34. Blom HJ. Diseases and drugs associated with hyperhomocysteinemia. In: Carmel R, Jacobsen DW, editors. *Homocysteine in health and disease* Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
35. Madsen JS, Kristensen SR, Klitgaard NA, Bladbjerg EM, Abrahamson B, Stilgren L, *et al.* Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187(1): 33-9.
36. van Baal WM, Smolders RG, van der Mooren MJ, Teerlink T, Kenemans P. Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol*, 1999; 94(4): 485-91.
37. Guimaraes DA, Cardoso J, Dusse LM, Franco RM, Franco Hde A, Alvim TC, *et al.* Effect of oral hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006; 85(11): 1304-6
38. Yildirim A, Aybar F, Tokgozoglu L, Yarali H, Kabakci G, Bukulmez O, *et al.* Effects of hormone replacement therapy on plasma homocysteine and C-reactive protein levels. *Gynecol Obstet Invest*, 2002; 53(1): 54-8.
39. Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA, Fonseca Neto CP, Garcia JCF, Saad JA, *et al.* Proteína C-reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronária estabelecido por angiografia. *J Bras Patol Med Lab*, 2007; 43(2): 83-6.
40. Cooper BC, Burger NZ, Toth MJ, Cushman M, Sites CK. Insulin resistance with hormone replacement therapy: associations with markers of inflammation and adiposity. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196(2): 123 e1-7.
41. Zhang Y, Howard BV, Cowan LD, Welty TK, Schaefer CF, Wild RA, *et al.* Associations of postmenopausal hormone therapy with markers of hemostasis and inflammation and lipid profiles in diabetic and nondiabetic american Indian women: the strong heart study. *J Womens Health*, 2004; 13(2): 155-63.
42. Hemelaar M, van der Mooren MJ, Mijatovic V, Bouman AA, Schijf CP, Kroeks MV, *et al.* Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein(a) in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Menopause*, 2003; 10(6): 550-8.
43. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, *et al.* Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24(8): 1516-21.
44. Stork S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis*, 2002; 165(2): 301-7.
45. Casanova GK. *Efeitos do estradiol 17-beta oral baixa dose e drospirenona ou não oral, associado à progesterona sobre variáveis relacionadas com função endotelial, inflamação e perfil metabólico em pacientes na pós-menopausa recente* [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007. 80p.
46. Bray PF, Larson JC, Lacroix AZ, Manson J, Limacher MC, Rossouw JE, *et al.* Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *Am J Cardiol*, 2008; 101(11): 1599-605.