

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE NUTRIÇÃO  
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**



**REPERCUSSÕES DAS ALTERAÇÕES HORMONAIS DA MENOPAUSA NOS  
NÍVEIS SÉRICOS DE FOSFATO E ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA  
CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**ANA LETÍCIA SILVA LEITE  
CAMILA RODRIGUES RIBEIRO**

**MACEIÓ  
2021**

**ANA LETÍCIA SILVA LEITE  
CAMILA RODRIGUES RIBEIRO**

**REPERCUSSÕES DAS ALTERAÇÕES HORMONAIS DA MENOPAUSA NOS  
NÍVEIS SÉRICOS DE FOSFATO E ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA  
CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

**Orientadora: Prof(a). Dr(a). Suzana Lima de Oliveira**  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas

**MACEIÓ  
2021**

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

L533r     Leite, Ana Letícia Silva.  
            Repercussões das alterações hormonais da menopausa nos níveis séricos de fosfato e associação com a doença cardiovascular : uma revisão narrativa / Ana Letícia Silva Leite, Camila Rodrigues Ribeiro. – 2021. 70 f.

Orientadora: Suzana Lima de Oliveira.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 58-67.  
Apêndices: f. 68-70.

1. Menopausa. 2. Fosfatos. 3. Doenças cardiovasculares. I. Ribeiro, Camila Rodrigues. II. Título.

CDU: 612.392.4:616.1-055.2

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que nos guiou e abençoou ao longo da caminhada.

A nossa família, por todo o apoio e cuidado que nos ofereceram durante os anos de graduação e de elaboração deste trabalho.

A nossa orientadora, por toda paciência e carinho durante a realização deste trabalho, por ter embarcado nessa viagem conosco e por fazer parte de nossas vidas.

A nossa amizade e companheirismo, que nos permitiu chegar juntas até o final desta etapa tão importante para nós.

Aos nossos amigos, pelo auxílio e motivação, por sempre estarem presentes, mesmo que não fisicamente, na nossa evolução.

## RESUMO

A menopausa é um processo que acontece nas mulheres em torno dos cinquenta anos, e consiste na cessação dos ciclos menstruais em decorrência do envelhecimento que provoca uma série de alterações na estrutura e na função dos ovários. Com essas mudanças no organismo feminino, a homeostase de alguns componentes importantes para a manutenção da saúde pode ser prejudicada, a exemplo do fosfato, que desempenha papéis fundamentais na modulação de uma série de processos metabólicos. Diante desse novo ambiente hormonal, essa população fica mais exposta a determinados agravos, como as doenças que atingem o sistema cardiovascular. Devido a essa problemática, o objetivo desta revisão narrativa consistiu em investigar a associação entre a menopausa, níveis séricos de fosfato e o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Foram realizadas pesquisas na base de dados PUBMED/MEDLINE e do SciELO, com artigos selecionados publicados entre os anos 2000 a 2020, e que seguiram os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Como resultados obtidos através do levantamento de estudos, observou-se um número escasso de evidências que garantam a relação direta entre os três elementos centrais do trabalho, ainda que a redução das concentrações séricas de fosfato pelo estrógeno e seu consequente aumento na menopausa sejam referidos, sem associação estabelecida com as doenças cardiovasculares. A alta complexidade dos fatores de risco para a doença cardiovascular associada à gama de efeitos fisiológicos do fosfato dificultam apontar a causalidade dos eventos patológicos em mulheres na fase de menopausa. Os fatores de confusão existentes nos estudos analisados contribuíram para esses resultados, como a inclusão nos ensaios clínicos de indivíduos com doenças pré-existentes, como a doença renal crônica; e estudos com animais, que experienciam a menopausa de uma maneira artificial, distinguindo-se da forma natural que a maioria das mulheres vivenciam essa fase. A terapia hormonal como estratégia potencialmente benéfica na redução dos eventos adversos característicos da menopausa, incluindo os cardiovasculares, deve ser ponderada acerca de seus riscos associados, para a seleção do protocolo de tratamento mais eficiente e seguro.

**Palavras-chave:** Menopausa. Fosfato. Doença cardiovascular.

## **ABSTRACT**

Menopause is a process that occurs in women in their fifties, and consists of the cessation of menstrual cycles due to aging that causes a series of changes in the structure and function of the ovaries. With these changes in the female body, the homeostasis of some important components for maintaining health can be impaired, such as phosphate, which plays key roles in the modulation of a series of metabolic processes. Faced with this new hormonal environment, this population is more exposed to certain diseases, such as diseases that affect the cardiovascular system. Due to this problem, the objective of this narrative review was to investigate the association between menopause, serum phosphate levels and the development of cardiovascular diseases. Research was carried out in the PUBMED/MEDLINE and SciELO databases, with selected articles published between the years 2000 to 2020, which followed the pre-established inclusion criteria. As results obtained through the survey of studies, there was a scarce number of evidences that guarantee the direct relationship between the three central elements of the work, although the reduction of serum phosphate concentrations by estrogen and its consequent increase in menopause are mentioned, no established association with cardiovascular disease. The high complexity of risk factors for cardiovascular disease associated with the range of physiological effects of phosphate makes it difficult to pinpoint the causality of pathological events in women in the menopause phase. The confounding factors in the studies analyzed contributed to these results, such as the inclusion in the clinical trials of individuals with pre-existing diseases, such as chronic kidney disease; and animal studies, which experience menopause in an artificial way, distinguishing itself from the natural way that most women experience this phase. Hormone therapy as a potentially beneficial strategy in reducing the adverse events characteristic of menopause, including cardiovascular ones, should be considered regarding their associated risks, in order to select the most efficient and safe treatment protocol.

**Keywords:** Menopause. Phosphate. Cardiovascular disease.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH)2D	1,25 di-hidroxi vitamina D
25(OH)2D	25 di-hidroxi vitamina D
25(OH)D3	25 hidroxi vitamina D3
ADHR	Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante
AF	Fator de ativação
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DATASUS	Sistema de informática do Sistema Único de Saúde
DBD	Domínio de ligação ao DNA
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DHEA	Deidroepiandrosterona
DHEAS	Deidroepiandrosterona sulfato
DHT	Di-hidrotosterona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRC	Doença renal crônica
E1	Estrona
E2	Estradiol
E3	Estriol
E4	Estetrol
ENOS	Enzima óxido nítrico sintase
ER ALFA	Receptor de estrógenos alfa
ER BETA	Receptor de estrógenos beta
ER	Receptor de estrógenos
ERE	Elemento de resposta aos estrógenos
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FGF23	Fator de crescimento de fibroblasto 23
FSH	Hormônio folículo estimulante
GHRH	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GP1R	Receptor 1 de estrogênio acoplado à proteína G
HERS	<i>Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study</i>
LBD	Domínio de ligação do ligante
LH	Hormônio luteinizante
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
Na/Pi	Sódio/Fosfato
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NO	Óxido nítrico
NPT1	Transportador de sódio/fosfato 1
NPT2 ou NaPi-II	Transportador de sódio/fosfato 2
NPT2a ou NaPi-IIa	Transportador de sódio/fosfato do tipo 2a
NPT2b ou NaPi-IIb	Transportador de sódio/fosfato do tipo 2b

NPT2c ou NaPi-IIc	Transportador de sódio/fosfato do tipo 2c
NPT3	Transportador de sódio/fosfato 3
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
Pi	Fosfato inorgânico
PIT-1	Transportador de fosfato 1
PIT-2	Transportador de fosfato 2
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PTH	Hormônio da paratireóide
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	RNA mensageiro
SERMS	Moduladores seletivos do receptor de estrógenos
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
TH	Terapia hormonal
TIO	Raquitismo induzido por tumor
TmP/GFR	Taxa de reabsorção tubular máxima de fosfato
TRH	Terapia de reposição hormonal
TSEC	Complexo estrogênico tecido seletivo
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
XLH	Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>12</b>
1.1.1	Objetivo geral.....	12
1.1.2	Objetivos específicos .....	12
<b>2</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Fisiologia reprodutiva feminina.....</b>	<b>14</b>
3.1.1	Fertilidade feminina.....	14
3.1.1.1	Ciclo menstrual .....	15
3.1.1.2	Estrogênios.....	16
3.1.1.2.1	Caracterização e mecanismos de ação hormonal.....	17
3.1.1.2.2	Funções .....	21
3.1.2.	Menopausa .....	25
3.1.2.1	Caracterização.....	25
3.1.2.2	Fisiologia.....	26
3.1.2.3	Terapia hormonal.....	28
<b>3.2</b>	<b>Ciclo feminino e o metabolismo do fosfato .....</b>	<b>32</b>
3.2.1	O fosfato no organismo humano .....	32
3.2.1.1	Propriedade funcionais e aspectos metabólicos .....	32
3.2.1.2	Homeostase do fosfato .....	33
3.2.2	Estrogênios e a regulação do metabolismo do fosfato .....	38
3.2.3	Níveis de fosfato na menopausa .....	40
<b>3.3</b>	<b>Alterações hormonais da menopausa e metabolismo do fosfato na doença cardiovascular .....</b>	<b>41</b>
3.3.1	A doença cardiovascular .....	42
3.3.1.1	Conceito.....	44
3.3.1.2	Prevalência .....	45
3.3.2	Metabolismo do fosfato e doença cardiovascular .....	46
3.3.3	Metabolismo do fosfato e doença cardiovascular na menopausa .....	49
<b>3.4</b>	<b>A terapia hormonal e indicadores da doença cardiovascular .....</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>PERSPECTIVAS DE PESQUISA .....</b>	<b>56</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>58</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>68</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A menopausa compreende uma fase de vida extremamente complexa, permeada por modificações fisiológicas em função da redução aguda (artificial) ou progressiva (natural) da secreção ovariana de estrógeno e progesterona, que pode cursar com sintomas clínicos importantes como episódios vasomotores (ondas de calor e suores noturnos), problemas urogenitais (secura vaginal, dispareunia e incontinência urinária), alterações de humor, distúrbios de sono e perda cognitiva, sendo uma fase que pode cursar com outras condições de saúde preexistentes, variando muito entre as mulheres ao redor do mundo e que ainda é permeada de questões sem respostas (NEWSON, 2018; NELSON, 2008).

Os estrógenos, principal hormônio envolvido na fertilidade feminina, apresentam uma ampla gama de funções corporais que vão além do seu papel clássico sobre os órgãos sexuais, atuando sobre o metabolismo da glicose, o sistema imune, a saúde óssea e cardiovascular e as funções cerebrais, especialmente através de seus receptores distribuídos pelo corpo humano; seus níveis variam ao longo da vida e das fases do ciclo menstrual, mas em geral tem o seu pico durante a puberdade e diminuem progressivamente após o início da menopausa (PATEL et al., 2018).

A localização dos receptores para estrógenos no tecido renal, especificamente nos túbulos onde ocorre a maior parte da reabsorção tubular dos minerais (KHALIL et al., 2018), permite pensar que esses hormônios apresentem algum papel sobre o metabolismo mineral. Alguns estudos têm demonstrado que, em concentrações normais, esses hormônios são capazes de causar fosfatúria, por reduzirem a presença dos transportadores responsáveis pela reabsorção de fosfato, especificamente, na membrana do túbulo proximal renal (BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2015).

O fosfato participa de uma série de funções celulares, como a síntese de DNA e de moléculas de energia, faz parte da estrutura da membrana celular e é uma importante molécula sinalizadora (BERGWITZ; JÜPPNER, 2010). Os níveis séricos desse mineral são influenciados pela absorção intestinal, excreção/reabsorção renal e absorção/reabsorção óssea, além de também sofrerem ação do hormônio da

paratireóide (PTH), do fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23) e da vitamina D (KHALIL et al., 2018). As perturbações na homeostase do fosfato podem promover importantes complicações; na hipofosfatemia pode-se encontrar desde alterações hematológicas até acidose metabólica e falha respiratória, enquanto que na hiperfosfatemia têm-se a deposição de cálcio e de fosfato em tecidos moles, levando a calcificação em órgãos como o miocárdio, pulmões, fígado, pele, córnea e conjuntiva (LEUNG; CROOK, 2019).

A calcificação vascular e, conseqüentemente, rigidez dos vasos, é um fator de risco e de morte cardiovascular para indivíduos com e sem acometimento renal e sua relação com a presença de hiperfosfatemia tem sido investigada, principalmente na população geral (KENDRICK; KESTENBAUM; CHONCHOL, 2011). Portanto, a menopausa cursa com uma modificação no metabolismo do fosfato - hiperfosfatemia - que pode ter relação com um maior risco de doença cardiovascular, uma vez que alguns estudos sugerem que a elevação nos níveis séricos do mineral resulta em um risco maior de calcificação nos vasos sanguíneos (ZHANG et al., 2014).

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2017), em 2016, mais de 17,9 milhões de pessoas morreram em todo o mundo por conta das doenças cardiovasculares, que se configuram como a maior causa de morte mundial. Além disso, dados do DATASUS (BRASIL, 2019) apontam que, em 2019, as doenças do aparelho circulatório foram a principal causa de morte e quase metade delas se deu no público feminino.

Sendo a doença cardiovascular uma condição de enorme gravidade e tendo a calcificação vascular como um dos possíveis fatores de risco para seu desencadeamento (KENDRICK; KESTENBAUM; CHONCHOL, 2011), torna-se importante avaliar a influência das alterações hormonais da menopausa sobre essas questões, a fim de determinar seu impacto clínico.

Nesse cenário, a terapia hormonal, utilizada para tratar os sintomas da menopausa, apesar de demonstrar efeitos benéficos sobre a proteção cardiovascular em estudos experimentais, não têm tido a mesma repercussão em humanos (IORGA et al., 2017). De todo o modo, a terapia deve ser feita de maneira individualizada, de

acordo com os objetivos do tratamento, sendo ajustadas as doses e a duração em função da intensidade dos sintomas apresentados (SORPRESO et al., 2015).

Diante disso, a redução do estrógeno, característica da menopausa, poderia estar relacionada com uma elevação nos níveis séricos de fosfato, observada nessa fase da vida da mulher, com implicações potencialmente danosas para a sua saúde, considerando-se a associação, em tese, da hiperfosfatemia com a calcificação vascular e o desencadeamento de doença cardiovascular.

Em favor da importância do assunto para a saúde da mulher, a pesquisa terá a utilidade de reunir os estudos relacionados para obter uma conclusão quanto à importância e influência das alterações hormonais, principalmente estrogênicas, sobre o metabolismo do fosfato e o impacto disso na saúde cardiovascular. O presente trabalho tem a proposta, ainda, como produto acadêmico, de contribuir para a formação de estudantes da área da saúde, especialmente de Nutrição, interessados em se aprofundar no tema tratado.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo geral

Investigar a associação entre a menopausa, níveis séricos de fosfato e o desenvolvimento da doença cardiovascular.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Compreender a fertilidade feminina;

Entender o metabolismo do estrogênio;

Estudar o metabolismo do fosfato;

Verificar a influência dos estrógenos sobre o metabolismo do fosfato;

Conhecer as definições e prevalências da doença cardiovascular;

Relacionar as alterações no metabolismo do fosfato com a doença cardiovascular;

Identificar o papel da terapia hormonal na saúde cardiovascular.

## 2 MÉTODOS

A fim de alcançar os objetivos propostos foi realizada uma revisão narrativa da literatura com os descritores *menopausa*, *pós menopausa*, *estrógenos*, *fosfato* e *doenças cardiovasculares* nos idiomas português e inglês, nas bases de dados PUBMED/MEDLINE e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), tendo como período de abrangência os últimos 20 anos (2000 a 2020). A pesquisa foi realizada no período de maio de 2020 a janeiro de 2021, em duas etapas: em primeiro lugar, buscaram-se artigos que tratassem da fertilidade feminina, do metabolismo dos estrógenos e fosfatos e da doença cardiovascular de maneira geral, a fim de compreender suas nuances próprias; posteriormente, foram pesquisados artigos que relacionassem as alterações estrogênicas características da menopausa com o desequilíbrio do metabolismo do fosfato e suas possíveis consequências cardiovasculares.

Os artigos selecionados para a primeira etapa do trabalho foram resgatados da pesquisa na base de dados e das referências dos artigos encontrados. A segunda etapa seguiu critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, em que foram incluídos artigos que tiveram mulheres como maioria na amostra avaliada, que mensuraram os níveis séricos de fosfato, que mensuraram a doença cardiovascular, que avaliaram mulheres sem doença renal crônica e que relacionaram as variáveis - fosfato e menopausa - com desfechos cardiovasculares, e excluídos os artigos que possuíam amostras majoritariamente masculinas e que avaliaram apenas indivíduos com doença renal crônica. Nessa etapa também foram utilizados artigos que constavam nas referências dos documentos encontrados nesta e na etapa anterior.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 A Fisiologia reprodutiva feminina

##### 3.1.1 Fertilidade feminina

O processo de maturação e desenvolvimento sexual feminino se inicia no período chamado de puberdade, ainda na fase da adolescência, podendo ser definido como uma cascata de eventos que proporcionam mudanças tanto em níveis anatômicos quanto psicológicos, que preparam o corpo para a capacidade de reprodução. É dividida em dois estágios de desenvolvimento, a adrenarca e a gonadarca, que promovem, de forma resumida, a ativação do chamado eixo reprodutivo, formado pela interação do hipotálamo, hipófise e os ovários, que, em conjunto, regularão o funcionamento do aparelho reprodutor feminino (BATES; BOWLING, 2013; MOTTA-MENA; PUTS, 2017).

O hipotálamo por muito tempo foi considerado o grande condutor desse eixo, por dar origem a importantes hormônios, como o liberador de gonadotrofinas (GnRH), que regulam a síntese dos esteróides sexuais; o hormônio liberador de corticotrofinas (CRH), que leva ao aumento dos glicocorticóides adrenais; o liberador do hormônio do crescimento (GHRH); e também o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que regula a função da tireóide. Apesar disso, dados mais recentes mostram que, na verdade, a hipófise é o principal regulador da função endócrina reprodutiva, pois ela é a produtora das gonadotrofinas hipofisárias, que são transportadas para o hipotálamo (através da corrente sanguínea, pelo chamado sistema porta-hipotálamo-hipófise), para que possa, assim, regular a secreção dos hormônios liberadores. Outro ponto que sustenta essa evidência é que a hipófise recebe diretamente o feedback dos seus respectivos órgãos alvo, ovário, tireóide e glândula adrenal, tendo com isso a capacidade de modular sua própria função, como também a função do hipotálamo (SAM; FROHMAN, 2008; ALLAERTS; VANKELECOM, 2005).

Diante disso, observa-se que para que a função reprodutiva feminina ocorra adequadamente, depende-se de uma complexa rede de mecanismos de *feedback*, que envolve as sinalizações endócrinas (quando os hormônios são secretados na corrente sanguínea); parácrinas (comunicação entre células vizinhas); e autócrinas (o

sinal atua na célula que o emitiu), que se originam tanto no hipotálamo, quanto na hipófise (BATES; BOWLING, 2013).

Durante toda a idade fértil da mulher, a secreção de GnRH irá sinalizar para a síntese e secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH), ambas gonadotrofinas hipofisárias. Tais hormônios atuam nos ovários (gônadas femininas) para estimular tanto a produção de óvulos, como a secreção dos hormônios, incluindo-se os esteróides (estradiol e progesterona, que também possuem papel na maturação folicular), os de natureza não esteróide (inibinas A e B) e um fator nomeado de atenuante de gonadotrofinas. (MOTTA-MENA; PUTS, 2017; DAFOPOULOS et al., 2004). Além dessa função, os ovários também atuam na diferenciação e liberação de um oócito maduro para ser fecundado, sendo fundamental para o sistema reprodutivo feminino (McGEE; HSUEH, 2000).

Os ovários são formados por duas regiões, chamadas de córtex e medula, sendo ambas envolvidas por um epitélio germinal, estando a medula situada mais internamente e a região cortical sendo a mais externa. O córtex é considerado como a região funcional do órgão, por possuir os folículos ovarianos e corpos lúteos em diversos estádios de desenvolvimento (SILVA, 2005).

#### 3.1.1.1 Ciclo Menstrual

Ao longo da sua vida reprodutiva, a mulher possui ciclos de alterações hormonais padronizadas, chamados de ciclos menstruais, que ocorrem a cada mês (MESSINIS; MESSINI; DAFOPOULOS, 2014). Essas alterações são reguladas por mecanismos de *feedback* positivo e negativo, através dos hormônios ovarianos de natureza esteróide (estradiol e progesterona), que são considerados os principais mediadores no sistema hipotalâmico-hipofisário (MESSINIS, 2006b). Esse controle ovariano da secreção de gonadotrofinas funciona de maneira muito eficaz nos primeiros anos de idade fértil, e, em contrapartida, é quase nulo após a menopausa (MESSINIS, 2006a).

O ciclo menstrual é dividido em fases, sendo elas: fase folicular, meio do ciclo e fase lútea. Durante a fase folicular, que se inicia no primeiro dia do ciclo e dura entre dez e quatorze dias, sabe-se que o principal produto secretado pelo folículo é o estradiol. Essa fase se caracteriza por um aumento dos níveis de FSH, devido à perda

do feedback negativo no sistema hipotalâmico-hipofisário (inibe a liberação de FSH), em consequência da queda dos estrogênios devido à degradação do corpo lúteo do ciclo anterior. Assim, com a constante elevação do FSH, o folículo começa a secreção do estradiol (MESSINIS; MESSINI; DAFOPOULOS, 2014; BATES; BOWLING, 2013), efeito que será discutido detalhadamente mais adiante. O folículo consiste na unidade funcional dos ovários, por proporcionar o ambiente necessário para o desenvolvimento e maturação do oócito. A estrutura folicular é formada por células da granulosa e células da teca (células que compõem o oócito). Desse modo, os folículos ovarianos são classificados de acordo com o seu grau de evolução, podendo ser: primordiais, primários, secundários, terciários e pré-ovulatórios (SILVA, 2005).

Alguns estudos sugerem que as gonadotrofinas (FSH e LH) são controladas pelo ovário de maneiras diferentes durante essa fase, e que a progesterona também possui um papel na secreção destas, mesmo que em uma concentração sanguínea menor que o estradiol no estágio folicular (DAFOPOULOS et al., 2004).

O meio do ciclo é caracterizado pelo aumento da secreção do hormônio luteinizante, em consequência das altas concentrações de estradiol. O LH tem como principal função o estímulo da atividade do grupo de enzimas do citocromo p450, mais precisamente a aromatase p450, nas células da teca, que irão atuar na síntese de estrógenos, a partir dos andrógenos, por meio do processo de aromatização. Além disso, esse hormônio está envolvido diretamente com a ovulação e luteinização das células dos folículos (ARROYO et al., 2011; SARAIVA et al., 2010).

Em um ciclo normal, geralmente, há um folículo dominante que será o responsável pela ovulação. Esse evento ocorre, normalmente, 48 horas depois do pico de secreção do LH. Após o óvulo ser liberado, o que resta do folículo é chamado de corpo lúteo, e tem como função a produção de progesterona, que neste momento está envolvida na preparação do endométrio para a futura implantação do zigoto, se ocorrer fecundação. A fase lútea do ciclo acontece quando não houver fecundação, e o corpo lúteo ainda permanece ativo pelos próximos 14 dias. Após isso, esse corpo se degenera, e, conseqüentemente, a concentração sanguínea de progesterona diminui; a menstruação acontece, então, iniciando um novo ciclo (MARTINS, 2010).

### 3.1.1.2 Estrogênios

Considerando-se as ações dos hormônios esteróides no sistema reprodutivo, bem como outros órgãos do corpo feminino, e o caráter sistêmico das alterações do ciclo menstrual, será dado destaque a esse grupo de hormônios nas próximas seções do trabalho. O entendimento de sua estrutura e metabolismo será necessário para a compreensão dos seus papéis no organismo feminino, incluindo sua importância nas alterações do período mais tardio da vida da mulher, a menopausa, em que a relação com o metabolismo de fosfato e a saúde do sistema cardiovascular se apresentará e será explorada, nesta revisão.

#### 3.1.1.2.1 Caracterização e mecanismos de ação hormonal

Os estrogênios ou estrógenos são um grupo de quatro hormônios esteróides, derivados do colesterol (estrona, estradiol ou  $17\beta$ -estradiol, estriol e estetrol), que apresentam uma estrutura química comum de dezoito carbonos dispostos em quatro anéis fundidos, e particularidades em determinados grupos funcionais, como o grupo cetona na estrona (E1) e um, dois ou três grupos hidroxilas no estradiol (E2), no estriol (E3) e no estetrol (E4), respectivamente (FUENTES; SILVEYRA, 2019).

A síntese dessas substâncias ocorre principalmente nos ovários, mas também em tecidos extragonadais, como as células do tecido adiposo, o endotélio vascular, em algumas regiões cerebrais, tecido ósseo, fígado, intestino, pele, glândula adrenal, rins e pâncreas (SIMPSON, 2003; BARAKAT et al., 2016). A produção ovariana se inicia com a síntese dos andrógenos nas células da teca, estes seguem para as células da granulosa, onde são convertidos em estrógenos pela enzima aromatase (BARAKAT et al., 2016). A produção dos estrógenos em tecidos extragonadais é dependente de precursores de esteróide C19 (com um grupo metila no carbono 19), que são: a testosterona; a androstenediona; a dehidroepiandrosterona (DHEA); e o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Nos tecidos alvo, os androgênios citados podem seguir por dois caminhos: serem convertidos em  $5\alpha$ -di-hidrotestosterona (DHT) ou em  $17\beta$ -estradiol (VRTAČNIK et al., 2014).

É importante salientar que em mulheres na pós menopausa, a síntese extragonadal de estrogênios será apenas para o uso do próprio tecido que o produziu, perdendo assim o caráter endócrino que esse hormônio possuía, e, a partir dessa fase, as sinalizações passarão a ser parácrinas, autócrinas e/ou intrácrinas. Desse

modo, a concentração plasmática de estrógenos não irá refletir a real quantidade de hormônio sintetizado pelos tecidos, pois apenas os estrógenos que acabaram escapando do metabolismo local irão entrar na circulação sanguínea (SIMPSON, 2003).

Os esteróides sexuais são transportados no corpo por meio da Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG) que, conseqüentemente, controla a quantidade biodisponível desses hormônios na corrente sanguínea (GUPTE; POWNALL; HAMILTON, 2015). Além disso, os estrogênios também podem circular pela corrente sanguínea ligados à albumina (VALÉRA et al., 2018). A SHBG se liga aos estrógenos e andrógenos com grande afinidade e, portanto, variações genéticas podem influenciar na disponibilidade hormonal para os tecidos não gonadais (WU; HAMMOND, 2014).

O  $17\beta$ -estradiol é o estrógeno mais abundante e potente produzido no corpo humano (HELDRING et al., 2007). Ele é o estrogênio endógeno mais associado com a função reprodutiva e o desenvolvimento de câncer, mas a estrona e o estriol parecem também ter efeitos relevantes na função e desenvolvimento de determinados tecidos, apesar de serem as formas mais fracas do hormônio (WATSON; JENG; KOCHUKOV, 2008). Dada a significância biológica do estradiol, ele será o centro das discussões sobre a classe de hormônios esteróides e aqui “estradiol” e “estrógenos” serão tratados como sinônimos.

A estrona contribui na atividade estrogênica de mulheres no período reprodutivo e na pós menopausa (WATSON; JENG; KOCHUKOV, 2008). Além disso, ela pode ser convertida em estradiol através da ação da enzima  $17\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase ( $17\beta$ -HSD) (MILLER; AUCHUS, 2011).

O tipo de estrógeno que predomina na circulação varia conforme a fase em que a mulher se encontra, ou seja, o estradiol predomina na fase reprodutiva e a estrona é abundante na pós-menopausa, podendo ser sintetizada também pelos tecidos periféricos (SAMAVAT; KURZER, 2015).

O estriol e o estetrol, por sua vez, são encontrados durante a gravidez, sendo o primeiro secretado pela placenta e o segundo pelo fígado fetal (FUENTES;

SILVEYRA, 2019). O estriol é o estrógeno mais comumente encontrado na urina das mulheres em todas as faixas etárias (SAMAVAT; KURZER, 2015).

Alguns artigos têm levantado a questão das substâncias que mimetizam o estrógeno, também denominados xenoestrógenos. Essas substâncias, apesar de não serem estrógenos, possuem uma estrutura química similar aos hormônios e, portanto, conseguem se ligar ao seu receptor e causar uma mudança conformacional significativa, que permite certo grau de atividade estrogênica (YE; DUDLEY; SHAW, 2018).

As ações dessa classe de hormônios são executadas por meio dos receptores de estrógenos (ER), que são da família dos fatores de transcrição do receptor nuclear e contêm uma série de domínios distintos, em termos de estrutura e funções (HELDRING et al., 2007). Achados mais recentes demonstram a existência de um receptor de membrana denominado Receptor para Estrógenos Acoplado à Proteína G (GPER1) (FUENTES; SILVEYRA, 2019).

Existem duas isoformas principais dos receptores ER,  $\alpha$  e  $\beta$ , e a única diferença estrutural entre as duas está no domínio amino terminal da isoforma  $\beta$ , que é menor do que o da isoforma  $\alpha$  (FUENTES; SILVEYRA, 2019). Algumas variações menores desses receptores têm sido descritas, mas ainda não se sabe se elas apresentam uma função biológica importante (HELDRING et al., 2007).

O ER $\alpha$  é a isoforma mais bem caracterizada e estudada (YE; DUDLEY; SHAW, 2018). O ER $\beta$ , que foi descoberto algum tempo após o ER $\alpha$ , ajudou a explicar como alguns tecidos que não expressam a isoforma  $\alpha$  podem ser capazes de apresentar efeitos da sinalização estrogênica (HELDRING et al., 2007).

As isoformas do ER possuem grande similaridade estrutural, além de afinidade idêntica pelo estradiol e recrutam elementos de resposta também semelhantes (HELDRING et al., 2007). Apesar disso, estudos sugerem que as isoformas  $\alpha$  e  $\beta$  respondem de maneiras diferentes em função de determinados ligantes e seus respectivos elementos de resposta (FUENTES; SILVEYRA, 2019). Aparentemente, esse receptor consegue provocar uma série de respostas diferenciadas em função do tipo de ligante que recebe, por meio de diferentes

mudanças conformacionais, que culminam no recrutamento de diferentes proteínas co-reguladoras (HELDRING et al., 2007)

Os ERs possuem quatro domínios funcionais em sua molécula, sendo eles: o domínio A/B que é um terminal envolvido na transativação da transcrição gênica, o domínio C ou "domínio de ligação ao DNA" (DBD), que é a região de ligação ao DNA em locais denominados Elementos de Resposta aos Estrógenos (ERE), o domínio D, que está envolvido na translocação do complexo receptor/ligante até o núcleo, e o domínio E/F ou "domínio de ligação do ligante" (LBD), que é a região de ligação ao ligante (FUENTES; SILVEYRA, 2019). Além disso, também apresentam em sua estrutura dois fatores de ativação (AF), conhecidos como AF1 e AF2, localizados no interior da molécula (VALÉRA et al., 2018).

A sinalização estrogênica geralmente é dividida em genômica e não genômica, sendo que a primeira compreende a ligação direta aos EREs na molécula de DNA, e a segunda envolve a regulação da expressão gênica de maneira indireta, por meio de outras vias de sinalização (FUENTES; SILVEYRA, 2019). Esses mecanismos de sinalização se dão por quatro vias principais: via clássica dependente de ligante, via independente de ligante, via independente de ligação ao DNA e sinalização na superfície celular ou não genômica (HALL; COUSE; KORACH, 2001).

Os efeitos genômicos são a via clássica de sinalização estrogênica (FUENTES; SILVEYRA, 2019). Esses efeitos dependem da ligação do ligante no ER, que permite uma mudança conformacional de alta afinidade pelos EREs, capaz de regular genes alvo (HALL; COUSE; KORACH, 2001).

Alguns estudos apontam que o ER pode exercer funções mesmo sem nenhuma molécula ancorada em seu domínio de ligação, e essa via independente de ligante parece envolver, principalmente, reações de fosforilação no receptor ou co-reguladores (FUENTES; SILVEYRA, 2019). Essas proteínas de regulação podem ser co-ativadoras, promovendo a atividade estrogênica, ou co-repressoras, suprimindo essa função (YE; DUDLEY; SHAW, 2018). Sabe-se que a ligação de co-ativadores ao ER estabiliza o complexo de transcrição e facilita a interação com a cromatina na região ERE (HALL; COUSE; KORACH, 2001).

A via independente de ligação ou sinalização genômica indireta acontece com a ativação da expressão gênica sem ligação do complexo ER/estrogênio no DNA (FUENTES; SILVEYRA, 2019). O ER, quando ligado ao estradiol, é capaz de estimular genes que não possuem uma sequência ERE, ou seja, o estímulo ocorre sem ligação ao DNA (HALL; COUSE; KORACH, 2001).

As vias de sinalizações não genômicas e que se iniciam no receptor presente na membrana celular, atualmente reconhecido como GPER1, envolvem interações proteicas e sinalização por segundos mensageiros que provocam uma cascata de consequências metabólicas (WATSON; JENG; KOCHUKOV, 2008). Esse tipo de sinalização foi observado através dos achados das ações rápidas do estradiol nos tecidos ósseos, mamário, vascular e nervoso (HALL; COUSE; KORACH, 2001).

Além do estradiol, a estrona e o estriol, em níveis fisiológicos, parecem ter capacidade de sinalização não genômica semelhante ao estradiol, principalmente com relação ao influxo de cálcio nas células, indicando que essas ações ainda precisam ser mais bem estudadas, conforme demonstraram Watson, Jeng e Kochukov, em 2008, em seu trabalho com uma linha de células de câncer pituitário.

Alguns estudos experimentais apontam que a co-expressão das duas isoformas provoca uma inibição da atividade do ER $\alpha$  pelo ER $\beta$ , provavelmente por conta de alterações nos fatores de transcrição demandados e, também, por uma degradação maior da isoforma  $\alpha$  (HELDRING et al., 2007). Além disso, as isoformas  $\alpha$  e  $\beta$  do ER possuem um padrão de expressão tecidual muito particular, o que sugere que suas ações podem não ser redundantes (HALL; COUSE; KORACH, 2001).

Diante disso, fica evidente a característica complexa da sinalização estrogênica e se investiga a existência de uma comunicação cruzada entre os mensageiros da via genômica e não genômica, potenciando o efeito correspondente na transcrição do DNA (FUENTES; SILVEYRA, 2019).

#### 3.1.1.2.2 Funções

Em face da ampla distribuição tecidual dos receptores para estrógenos e da variedade de mecanismos de sinalização existentes, discutidas previamente, agora

serão destacadas suas funções e como esses hormônios influenciam o funcionamento do organismo.

Como os receptores para estrógenos são encontrados em diversos tecidos e sistemas, suas funções são importantes na manutenção da homeostase corporal geral (ZOLFAROLI; TARÍN; CANO, 2018). Os estrogênios exercem uma gama de funções fisiológicas e, especialmente no corpo feminino, definem as características sexuais primárias e secundárias (FUENTES; SILVEYRA, 2019). Além dos papéis sobre a maturação folicular, já discutidos anteriormente nesta revisão, esses hormônios desempenham papéis importantes também no desenvolvimento mamário, especialmente na puberdade e na gravidez, atuando sobre os estágios de desenvolvimento e de diferenciação celular, possivelmente de células-tronco do tecido mamário (ZOLFAROLI; TARÍN; CANO, 2018).

Inicialmente, pensou-se que o estrógeno apresentava apenas funções específicas na reprodução feminina, mas, atualmente, sabe-se que ele desempenha várias funções fisiológicas e metabólicas, inclusive na reprodução masculina e em diversos sistemas corporais, como o neuroendócrino, o vascular, o esquelético e o sistema imune (HAMILTON et al., 2017). Além disso, relacionam-se com atividades de proliferação e diferenciação celular, tanto nos órgãos reprodutivos, quanto em outros tecidos (IKEDA; HORIE-INOUE; INOUE, 2019).

Heldring et al. (2007) apontam em sua revisão, a partir dos dados de estudos principalmente experimentais com camundongos *knockout*, uma série de alvos para a sinalização estrogênica, por meio das duas isoformas do receptor (ER $\alpha$  e  $\beta$ ), como a iniciação de processos de morfogênese da glândula mamária, próstata e pulmões, por meio de interações com fatores de crescimento, a mediação do crescimento neuronal e sua capacidade de neuroproteção.

Ikeda, Horie-Inoue e Inoue (2019) revisaram diversos artigos que estudaram os efeitos dos estrógenos em humanos e animais e sua relação com o músculo esquelético e citaram efeitos benéficos gerais na musculatura, com inibição da atrofia por desuso, manutenção da massa muscular, regulação das células satélites, recuperação do músculo após agressão e inibição da resposta inflamatória local.

Wilkinson e Hardman analisaram, em 2017, uma série de artigos que traziam um possível efeito do estrogênio sob o reparo e o envelhecimento da pele e concluíram que esse hormônio exerce efeitos benéficos sobre as mudanças metabólicas e celulares presentes no epitélio da pele, durante o processo de envelhecimento, além de capacidade antioxidante e reguladora da resposta inflamatória durante a cicatrização de feridas.

Os esteróides sexuais, especialmente os estrogênios, possuem papel importante na fisiologia óssea, durante a deposição expressiva na fase de crescimento, nas diferenças sexuais do esqueleto, na manutenção da massa óssea durante a vida adulta e no desenvolvimento da osteoporose associada com a idade, por meio de ações diretas e indiretas do ER $\alpha$ ; desse modo, atuam na formação e no tempo de vida das células ósseas; reduzem a vida e a diferenciação dos osteoclastos, especialmente, no osso esponjoso e, portanto, diminuindo a reabsorção óssea; e atenuam a apoptose de osteoblastos e osteócitos, o que melhora a deposição óssea e culmina em um efeito positivo sobre a taxa de reabsorção óssea (ALMEIDA et al., 2017).

Quanto à atividade dos hormônios esteróides no cérebro, várias de suas funções já estão bem estabelecidas, como a atuação no desenvolvimento da região central do sistema nervoso periférico; a regulação dos sistemas de neurotransmissores e da conectividade sináptica; a ramificação dendrítica e a mielinização. Além dessas funções, os esteróides sexuais também estão relacionados com a cognição, emoções, humor, e influenciam os comportamentos sexuais e sociais (ROSSETTI et al., 2016). Os estrogênios, em específico, atuam no desenvolvimento do cérebro, regulando o crescimento e a diferenciação de neurônios (LENZ; McCARTHY, 2010).

Luo e Kim revisaram, em 2016, artigos relacionando as ações do estradiol e seus receptores com os cardiomiócitos, encontrando efeitos cardioprotetores desse hormônio em função de suas capacidades de regular o metabolismo cardíaco, a apoptose, a regeneração dos cardiomiócitos, a hipertrofia ventricular esquerda e a ação elétrica e contrátil do músculo cardíaco.

Como apresentado no parágrafo anterior, os estrógenos são considerados importantes agentes cardioprotetores. Estudos epidemiológicos já demonstraram que existem diferenças quanto à apresentação de sintomas e eventos miocárdicos entre homens e mulheres, em que pessoas do sexo masculino podem apresentar angina e infarto cerca de uma década antes das mulheres. Na população feminina, estes eventos acontecem mais frequentemente após a cessação da função ovariana, no período menopausal (NAFTOLIN et al., 2019).

Os efeitos do estradiol sobre os vasos sanguíneos envolvem, principalmente, o aumento direto da atividade da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), presente nas células do endotélio vascular, e ações indiretas sobre o próprio estresse oxidativo (DUCKLES; MILLER, 2010). O óxido nítrico (NO) é um radical livre produzido a partir da L-arginina, que possui funções em alguns sistemas do organismo, estando envolvido como um importante mediador de processos intra e extracelulares. Entre esses sistemas, inclui-se o sistema vascular, onde o NO irá atuar no relaxamento dos vasos sanguíneos, agindo assim como um protetor desses vasos, pois suas ações estão associadas à regulação da pressão arterial; manutenção do tônus vascular; prevenção da agregação plaquetária; inibição da adesão de células imunológicas ao endotélio; além dos efeitos antiproliferativos e antioxidantes (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003). As células do músculo liso vascular também respondem aos estrógenos, indicando que eles atuam sobre a capacidade de contração/relaxamento dos vasos sanguíneos e sobre as respostas à aterosclerose (KNOWLTON; LEE, 2012).

Os esteróides sexuais parecem atuar também na regulação metabólica, influenciando o balanço energético, através da ingestão alimentar e do controle do gasto de energia, além de ter papel na formação e função do tecido adiposo ao longo de toda a vida (EATON; SETHI, 2019).

Na perspectiva de sua influência na regulação metabólica, não é surpreendente que o estradiol possa proteger o organismo de doenças como o diabetes e a síndrome metabólica, por meio de sua ação sobre a homeostase da glicose, regulando a sensibilidade à insulina corporal, através do controle do estresse oxidativo, prevenindo a formação de espécies reativas de oxigênio, sobre a modulação da inflamação e da função das células beta do pâncreas, além de ter papel

também sobre a regulação da função mitocondrial de uma forma geral. (GUPTE; POWNALL; HAMILTON, 2015).

### 3.1.2 Menopausa

#### 3.1.2.1 Caracterização

A menopausa ou climatério é um processo que ocorre, de forma natural ou artificial na vida da mulher com idade média em torno dos 51 anos, e consiste na cessação das menstruações espontâneas, decorrente do envelhecimento, que provoca alterações na estrutura e na função dos folículos ovarianos. Com isso, os estrogênios passam a ser secretados em menores quantidades, colocando a mulher em um novo ambiente hormonal, chamado de hipostrogenismo; a menopausa artificial, por outro lado, acontece por meio da realização da cirurgia de ooforectomia (remoção dos ovários), e tem como uma de suas consequências a perda total e instantânea da produção hormonal (ANTUNES; MARCELINO; AGUIAR, 2003).

A cessação da menstruação é apenas um dos sintomas presentes no climatério, que marca o fim do período reprodutivo da mulher, ocorrendo simultaneamente com mudanças endócrinas, psicológicas e somáticas. Outras manifestações clínicas bastante comuns da menopausa são a instabilidade vasomotora, que está relacionada com as ondas de calor e suores noturnos; atrofia dos tecidos genitourinários; diminuição da função cognitiva; alterações do humor; e algumas condições que são associadas com a deficiência estrogênica, como a perda óssea, osteoporose e um possível aumento de morbidade cardiovascular (EDWARDS; LI, 2013).

Os sintomas vasomotores são relatados por, em média, 70% das mulheres que estão passando pela fase de transição para a menopausa, e ao contrário de dados anteriores, que diziam que esses sintomas duravam por poucos anos, dados mais recentes comprovaram a ocorrência destes por mais tempo, num grau que varia de moderado a grave, em torno de sete a dez anos pós menopausa, e, para algumas, até mais (GOLD et al., 2006; FREEMAN et al., 2011).

Doença de Parkinson, Alzheimer, Tourette, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, osteoporose e doença cardiovascular são encontradas facilmente em

mulheres após a menopausa e, até mesmo, no período da perimenopausa, o que sugere um efeito protetor dos estrógenos ou um risco associado à sua variação (WATSON; JENG; KOCHUKOV, 2008).

A menopausa está associada com a redistribuição da gordura corporal, especialmente para a região visceral, que parece ter relação com a queda estrogênica comum da fase (EATON; SETHI, 2019). Por conta da disfunção mitocondrial encontrada durante esse período, ela traz consigo a redução da energia e da capacidade de se exercitar, a fraqueza muscular e o cansaço, que se associam com o aumento do peso corporal (GUPTA; POWNALL; HAMILTON, 2015).

Além daquelas doenças, a deficiência estrogênica também provoca um aumento da susceptibilidade para as doenças hepáticas, como por exemplo a doença hepática gordurosa não alcoólica (BRADY, 2015), considerada um problema de saúde pública que acomete um terço da população mundial (PARENTE, 2020). Isso se dá porque os estrógenos estão associados com o adequado funcionamento do fígado, contribuindo para a inibição do processo de fibrogênese e da senescência celular; proteção da estrutura e função mitocondrial; aumento da imunidade inata; e aumento da atividade antioxidante (BRADY, 2015).

### 3.1.2.2 Fisiologia

Como já foi explicado, a menopausa é um processo que provoca alterações hormonais no organismo feminino. Essas mudanças se dão de forma gradual, até a cessação completa dos folículos ovarianos, e, conseqüentemente, dos ciclos menstruais. Portanto, o organismo feminino se torna dependente da síntese extragonadal dos estrogênios, causada pelo declínio na produção primária desse hormônio (VRTAČNIK et al., 2014).

Os últimos anos de vida reprodutiva são marcados por um aumento nos níveis do hormônio FSH, devido à queda da inibina B (glicoproteína responsável por suprimir esse hormônio). No entanto, durante essa fase, os níveis de estrógenos (17 $\beta$ -estradiol) são preservados; à medida que ocorre a transição para o período tardio, o FSH continua alto, porém os estrógenos começam a cair, até seu declínio permanente, iniciando-se então a menopausa (DOSHI; AGARWAL, 2013; DJAHANBAKHCH; EZZATI; ZOSMER, 2007).

Mulheres que já passaram pela menopausa tem a dehidroepiandrosterona e dehidroepiandrosterona sulfato como principais precursores esteróides; além disso, nessa fase a testosterona é mais abundante na circulação do que o  $17\beta$ -estradiol (VRTAČNIK et al., 2014).

A chegada da menopausa traz consigo o aparecimento de alguns sintomas específicos, que já foram citados anteriormente neste trabalho, e que a partir de agora serão tratados mais detalhadamente. Em particular, os sintomas vasomotores, que além das ondas de calor e suores noturnos, também incluem palpitações; dores de cabeça e nas articulações; astenia; e sensibilidade nas mamas, que são as queixas mais frequentes entre mulheres que se encontram na perimenopausa (período de transição, durando em média cinco anos) e na pós menopausa (FEBRASGO, 2010). Todo esse contexto de sintomas afeta diretamente a qualidade de vida, na medida em que atrapalha a vida social, a saúde psicológica (sintomas depressivos), e a capacidade de exercer seu trabalho (SCHILLING et al., 2007; BRUCE; RYMER, 2009).

Quanto às ondas de calor e suor, sua fisiopatologia ainda não é totalmente elucidada, mas o que se sabe é que elas resultam de uma desordem central da regulação da temperatura corporal, na qual o hipotálamo possui um importante papel, pois esse sintoma foi observado nas pacientes com insuficiência hipofisária. Essas ondas são características de uma resposta à dissipação de calor, gerando suores no rosto, pescoço e tórax, com duração entre 4 e 5 minutos, podendo acontecer durante o dia ou à noite. No período noturno, esses sintomas costumam alterar o padrão de sono das mulheres, causando insônia, irritabilidade e maiores dificuldades de concentração e memorização (BRUCE; RYMER, 2009).

Com relação ao trato genitourinário, os receptores para estrógenos, anteriormente mencionados e explicados, encontram-se por todo o tecido, sendo sensíveis a alterações dos níveis hormonais provocadas pela menopausa. Com essas mudanças, há uma diminuição do fluxo sanguíneo para a região vaginal, além da redução da elasticidade e do volume muscular deste tecido. Outro aspecto que sofre modificação é o pH vaginal, que, devido à diminuição do ácido láctico, passa de um meio mais ácido (período pré-menopausal) para um mais alcalino (pós-menopausa), tornando o ambiente mais propício para o desenvolvimento de infecções. Os principais

sintomas que essas alterações podem causar são a irritação vaginal, secura e ardor. Ao menos 50% das mulheres apresentam essa sintomatologia, o que afeta mais uma vez a qualidade de vida (WILLHITE; O'CONNELL, 2001).

### 3.1.2.3 Terapia hormonal

A terapia hormonal (TH) ou terapia de reposição hormonal (TRH) compreende o uso de estrógenos e/ou progestágenos, em diferentes formulações, doses e vias de utilização (MARJORIBANKS et al., 2012), e foi amplamente estimulada nos anos 60 como uma estratégia para aliviar a sintomatologia associada à queda da síntese estrogênica na menopausa e para manter a feminilidade da mulher (CAGNACCI; VENIER, 2019).

Nos últimos anos o termo "terapia de reposição hormonal" vem sendo substituído pelo termo "terapia hormonal", uma vez que esse procedimento não tem o objetivo de repor a função de um órgão, apenas de aliviar os sintomas relacionados à falência ovariana natural (BOARDMAN et al., 2015). Sendo assim, nesta revisão será utilizado o termo "terapia hormonal" de maneira preferencial.

Apesar de, inicialmente, ter sido utilizada para tratar, especialmente, as ondas de calor e a secura vaginal (FURNESS et al., 2004), com o passar dos anos, a TH começou a ser pensada com o objetivo de atuar sobre doenças crônicas relacionadas com o período menopausal, por conta de sua ampla atuação no organismo humano (MARJORIBANKS et al., 2012).

A terapia hormonal apresenta variados efeitos benéficos, mas também riscos associados (VALÉRA et al., 2018). Os anos iniciais da menopausa parecem ser o tempo ideal para seu início, a fim de prevenir doenças como a osteoporose e a doença cardiovascular, reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida da mulher, mas o uso por um longo período de tempo torna os efeitos colaterais muito mais proeminentes, com os riscos sobrepondo-se aos benefícios (AGARWAL; ALZHRANI; AHMED, 2018). Alguns estudos trazem, portanto, a influência de uma "janela terapêutica" para o início da TH, que parece ser mais benéfica durante os primeiros anos da menopausa, mas não existem ainda evidências suficientes para garantir se essa hipótese se relaciona ao tempo da reposição (PRENTICE et al., 2009). A TH aparentemente só é efetiva sobre a melhora do declínio cognitivo, quando

iniciada precocemente, e se investiga se os agonistas seletivos dos ER são mais efetivos (HELDRING et al., 2007).

Os principais efeitos adversos da TH consistem no tromboembolismo venoso, o acidente vascular encefálico e os cânceres ginecológicos, como o câncer de ovário, de mama e de endométrio (AGARWAL; ALZHRANI; AHMED, 2018). Os derivados de estrogênios orais são utilizados desde 1940 como terapia de reposição hormonal e, 10 anos após o aumento de sua utilização, foram associados com o câncer de útero (VALÉRA et al., 2018).

Com a realização do *Women's Health Initiative* (WHI) e do *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), em 1998, ambos com o objetivo de avaliar os efeitos benéficos da TH sobre o sistema cardiovascular, a prescrição da TH diminuiu radicalmente, em função dos resultados conflitantes e, muitas vezes negativos, dos estudos realizados (CAGNACCI; VENIER, 2019). Atualmente, a TH é indicada somente para mulheres com menos de 60 anos e nos 10 anos iniciais da menopausa que tenham sintomas vasomotores moderados ou severos e nenhuma outra contraindicação ao tratamento (STUENKEL et al., 2015).

Segundo dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), houve uma queda sustentável da tendência de uso de reposição hormonal por via oral, nos Estados Unidos, dos anos 1999 até 2010. Na edição de 1999-2000, 22,4% das mulheres com 40 anos ou mais avaliadas faziam uso de hormônios orais, sendo 16,8% somente estrógeno e 5,2% estrógeno com progestágeno; em 2003-2004, o uso de hormônios orais caiu para 11,9% e continuou a cair, até que, em 2009-2010 apenas 4,7% das mulheres faziam reposição hormonal, sendo 2,9% somente estrógeno e 1,5% estrógeno associado com um progestágeno (SPRAGUE; TRENTAM-DITZ; CRONIN, 2012).

Dados sobre Saúde da Mulher, da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em 2013 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015), demonstram que 20.362 (69,8%) das mulheres entrevistadas possuíam 45 anos ou mais, não fizeram histerectomia e já estavam na menopausa; destas, 4.656 (22,9%) fizeram ou faziam algum tipo de tratamento hormonal, sendo que 4.519 (97%) delas o faziam sob orientação médica.

Há poucos estudos brasileiros que objetivaram caracterizar a população feminina quanto ao seu uso da TH. Pinto Neto e colaboradores avaliaram, em 2002, as características de 456 mulheres de 45 a 60 anos, na peri e na pós-menopausa, e encontraram uma taxa de uso da TH de 38%, majoritariamente de mulheres que estavam na perimenopausa, que possuíam maior escolaridade e eram de uma melhor classe social.

A TH padrão consiste em um estrógeno associado com um tipo de progestágeno, com cada fórmula apresentando um efeito esperado e adverso muito próprio (AGARWAL; ALZHRANI; AHMED, 2018). Os estrogênios podem ser sintéticos ou naturais, sendo esses últimos os mais utilizados sob a forma de estrógenos conjugados, estradiol transdérmico ou percutâneo, valerianato de estradiol e estradiol micronizado (PARDINI, 2014). Por sua vez, os progestágenos podem ser derivados da progesterona, da testosterona e de plantas e seu uso pode ser contínuo, sequencial ou pouco frequente (MARJORIBANKS et al., 2012).

A via oral é, geralmente, a via de administração mais utilizada, mas os hormônios também podem ser utilizados por meio da via transdermal, subcutânea, intranasal, vaginal e intrauterina (FURNESS et al., 2004). O uso da terapia combinada (estrogênio com progesterona) parece reduzir o risco de determinados desfechos, como a hiperplasia endometrial; portanto, a TH composta apenas por estrógeno é mais indicada para mulheres histerectomizadas (MARJORIBANKS, 2012; AGARWAL; ALZHRANI; AHMED, 2018).

O tipo de hormônio utilizado e a duração do uso modificam os efeitos terapêuticos da reposição hormonal (MARJORIBANKS et al., 2012). Sendo assim, as substâncias empregadas podem variar bastante em suas doses equivalentes e efeitos metabólicos, além da estrutura química e bioatividade (FURNESS et al., 2004). Além disso, alguns fatores podem modificar os riscos e benefícios associados ao uso da terapia hormonal: a idade da mulher e o tempo de início da TH, por conta de condições subclínicas preexistentes; a duração da TH, com relação aos efeitos da exposição estrogênica a longo prazo; a dosagem utilizada, pensando na influência de uma dosagem elevada em outros órgãos do corpo e se é a terapia padrão (estrogênio e progestina) ou somente estrógeno, uma vez que o progestógeno utilizado pode ter seus próprios efeitos adversos (YANG; RECKELHOFF, 2011).

Apesar de ser um tratamento dito "individualizado" e feito sob medida para as necessidades hormonais de cada mulher, uma vez que cada organismo apresenta seus próprios sintomas menopausais e os níveis séricos de hormônios sexuais variam muito de mulher para mulher, isso não ocorre efetivamente (AGARWAL; ALZHRANI; AHMED, 2018).

Ainda se debate se a menopausa, como fenômeno natural do corpo feminino, deveria ser tratada e, sendo o caso, seria preciso analisar individualmente os riscos associados para oferecer o tratamento com menor risco (GUPTÉ; POWNALL; HAMILTON, 2015). Além disso, a terapia apresenta diversas contraindicações e não consegue reproduzir a função ovariana normal, que envolve outros hormônios e é bastante dinâmica (AGARWAL; ALZHRANI; AHMED, 2018).

Diante dos riscos relacionados ao uso da terapia hormonal, algumas outras estratégias têm sido desenvolvidas e testadas, dentre elas os moduladores seletivos do receptor de estrógenos (SERMs) e o complexo estrogênico tecido-seletivo (TSEC). Essas estratégias visam garantir as ações protetoras metabólicas e vasculares dos estrógenos, mas sem efeitos colaterais nos tecidos reprodutivos, como por exemplo os SERMs, que mantêm a proteção óssea e urogenital dos estrógenos, mas apresentam menos riscos de trombose venosa e câncer de mama (VALÉRA et al., 2018).

Apesar do avanço na produção de alternativas terapêuticas, a mídia ainda é uma das fontes de informação mais utilizadas acerca da terapia hormonal, o que dificulta a tomada de decisão sobre o seu uso e implica nos achados de que as mulheres que vivem em países em desenvolvimento têm menos conhecimento sobre a terapia, seus riscos e benefícios; além disso, os profissionais de saúde precisam estar cientes dos riscos e benefícios da terapia hormonal, a fim de garantir o melhor tratamento possível, pensando na cultura e nas experiências pessoais de suas pacientes (TAO et al., 2011).

Adicionalmente, nesse novo contexto fisiológico em que se encontra o corpo feminino, em seu processo de envelhecimento, alterações específicas, como aquelas relacionadas ao metabolismo mineral, como será destacado em seguida, podem ter impacto diferenciado importante na saúde feminina e o entendimento desse novo

padrão corporal seria fundamental para nortear o emprego de alternativas cada vez mais dirigidas para a necessidade individual da mulher.

### **3.2 Ciclo feminino e o metabolismo do fosfato**

Como discutido anteriormente, os hormônios sexuais envolvidos no ciclo menstrual, especialmente os estrógenos, apresentam um amplo papel no organismo feminino, atuando em diversas funções e sistemas. Alguns estudos têm demonstrado uma possível relação desses hormônios com o metabolismo do fosfato e diante da sua influência já conhecida sobre a saúde cardiovascular, sistema frequentemente afetado em mulheres que já passaram pela menopausa, essa interação será melhor discutida nos próximos tópicos, juntamente com aspectos relacionados com a homeostase do fosfato.

#### **3.2.1 O fosfato no organismo humano**

O fosfato exerce diversos papéis fundamentais para o bom funcionamento do organismo humano, modulando uma série de processos fisiológicos. A seguir serão destacadas suas principais características funcionais e metabólicas, anteriormente à abordagem mais particular do efeito dos estrógenos nesse contexto, a fim de compreender o cenário advindo das modificações em sua homeostase.

##### **3.2.1.1 Propriedades funcionais e aspectos metabólicos**

O fosfato é um mineral que está amplamente distribuído pelo corpo humano e é comumente encontrado sob a forma de fósforo inorgânico ou fosfato (Pi), fósforo lipídico e fósforo de éster fosfórico (BERNDT; KUMAR, 2009). Cerca de 4mg/dL do fósforo encontrado no plasma (14mg/dL) está na forma inorgânica (Pi), sendo que 10 a 15% encontra-se em ligações protéicas e o restante é filtrado nos rins sob a forma de complexos com sódio, cálcio e magnésio (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018). As concentrações séricas de fosfato inorgânico, em contraposição ao fósforo total (14mg/dL), devem variar entre 2,7 e 4,5 mg/dL e essa faixa de normalidade é essencial para a saúde (HONG et al., 2015). Além disso, esses níveis tendem a variar ao longo do dia em função da própria alimentação ou suplementação, sendo assim, as amostras de sangue utilizadas em avaliações clínicas devem, preferencialmente, ser coletadas em jejum (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018).

O fosfato extracelular é essencial para a formação óssea (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018), além de desempenhar um papel como tampão, mantendo assim o pH corporal (CHANDE; BERGWITZ, 2018). É um mineral imprescindível para processos metabólicos e energéticos, a exemplo das vias da glicólise e da gliconeogênese, ambas componentes do metabolismo da glicose (HONG et al., 2015). Além disso, o fosfato participa dos processos de sinalização celular, atuando na fosforilação/desfosforilação de proteínas e de outras substâncias; está envolvido com o metabolismo dos ácidos nucleicos, como componente do DNA e RNA; e possui importância na integridade das membranas celulares, estando presente na bicamada fosfolipídica (SHAIKH; BERNDT; KUMAR, 2008). Parece também exercer um papel importante no crescimento e proliferação celular, através do estímulo em vias de sinalização; influencia, inclusive, na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), através da modificação da atividade mitocondrial (HONG et al., 2015).

Os níveis séricos de fosfato são mantidos por conta da relação complexa presente entre a absorção no intestino, as trocas com os compartimentos celulares e ósseos e a reabsorção renal, além da ação de vários hormônios como o hormônio da paratireóide (PTH), o fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23) e o metabólito ativo da vitamina D, o calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D) (TAKEDA et al., 2004; HONG et al., 2015; CHRISTOV; JÜPPNER, 2018). Os efeitos desses três hormônios sobre o transporte epitelial do fosfato afetam todo o seu metabolismo corporal, desde a ingestão até a excreção (LEDERER, 2014). O transporte renal parece ser o passo chave na regulação da homeostase desse mineral, variando conforme o aporte de fosfato que os rins recebem (TAKEDA et al., 2004).

Em função da amplitude das funções do fosfato no organismo humano, é indispensável que a manutenção do seu balanço seja executada por uma ampla sorte de mecanismos, muitos ainda provavelmente desconhecidos (BERNDT; KUMAR, 2009). Na sessão seguinte esses mecanismos e os compostos envolvidos serão discutidos em detalhes, bem como as consequências de suas alterações.

### 3.2.1.2 Homeostase do fosfato

As concentrações séricas de fosfato são rigidamente controladas através de três importantes mecanismos regulatórios, conforme já apontado: a absorção intestinal, a reabsorção renal e a mineralização óssea (CALVO; ALLARDT, 2015).

Compõem esse quadro, moléculas protéicas específicas, que irão intermediar de maneira fundamental o fluxo do mineral entre os diferentes compartimentos corporais.

Existem três transportadores envolvidos na homeostase do fosfato, todos são co-transportadores de fosfato dependentes de sódio (Na/Pi), sendo eles: NPT1, NPT2 e NPT3 (HONG et al., 2015). Esses transportadores promovem o transporte transepitelial do fosfato, modulando o seu metabolismo e disponibilidade, a fim de manter sua homeostase (LEDERER; WAGNER, 2019).

O NPT1 é encontrado na membrana da borda em escova do túbulo renal proximal, regulando tanto o transporte de Pi, como o de outros íons, como o cloreto; um aspecto importante desse tipo de transportador é que a sua expressão não é alterada pelo PTH, nem pelo fosfato dietético (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018).

Os transportadores do tipo NPT2 são as moléculas mais conhecidas no metabolismo do fosfato por se envolverem na regulação do próprio mineral, mas também na do PTH e da 1,25(OH)<sub>2</sub>D (TAKEDA et al., 2004). Eles podem ser encontrados no corpo como três isoformas diferentes, IIa (NPT2a), IIb (NPT2b) e IIc (NPT2c) (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018). Os transportadores do tipo IIa são principalmente expressos nos rins, enquanto os do tipo IIb se encontram distribuídos em outros tecidos, como o intestino e os pulmões (SEGAWA et al., 2002). O NPT2c fica localizado nos rins, especificamente na membrana apical das células presentes nos túbulos proximais (HONG et al., 2015).

Os transportadores do tipo 3 (PiT-1 e PiT-2) são amplamente expressos no corpo e, nos rins, encontram-se na membrana basolateral, onde funcionam como "pontos de manutenção" (TAKEDA et al., 2004). Os NPT3 são encontrados em toda a estrutura do néfron e auxiliam na manutenção dos níveis celulares do fosfato (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018).

A absorção intestinal de fosfato é um processo intimamente regulado e eficiente, sendo um mineral especialmente abundante na alimentação sob a forma de aditivos alimentares (TAKEDA et al., 2004). Esse processo de absorção pode ocorrer por duas vias, uma dependente de sódio (via transcelular) e uma independente de sódio (via paracelular), cada uma exercendo papel importante, em função da carga de fosfato da dieta e de outros fatores orgânicos (SAURETTE; ALEXANDER, 2019). Cerca de 1 a 1,5g de fosfato são absorvidos em um período de 24 horas, tendo como

principal reguladora a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (HONG et al., 2015). A via dependente de sódio, que acontece no intestino delgado, ocorre por meio do cotransportador de sódio fosfato do tipo 2b (NPT2b) (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018). Já a via independente, também chamada de transporte passivo, acontece de maneira paracelular, através das *tight junctions* e seguindo um gradiente de concentração (VERVLOET et al., 2017).

Quanto ao metabolismo ósseo, o fosfato, além de controlar a diferenciação e função de três importantes tipos de células ósseas, sendo elas os osteoclastos (atuam na reabsorção óssea), osteoblastos (atuam na mineralização do osso), e osteócitos (atuam na manutenção da matriz óssea), também é responsável pela integridade desse tecido, participando, junto com o cálcio, na formação dos cristais de hidroxiapatita, durante a mineralização óssea. A remodelação deste tecido é um dos determinantes das concentrações séricas de fosfato, de maneira que qualquer desequilíbrio entre a reabsorção e a mineralização é suficiente para aumentar ou diminuir, respectivamente, os níveis plasmáticos desse mineral (CHANDE; BERGWITZ, 2018; PENIDO; ALON, 2012). A ingestão de fosfato e a razão de cálcio/fosfato são essenciais para a saúde óssea e prevenção da osteoporose (HONG et al., 2015).

Os rins, como sítio principal na regulação da homeostase do fosfato, são capazes de aumentar ou diminuir a reabsorção desse mineral em função das necessidades corporais (TAKEDA et al., 2004; CHRISTOV; JÜPPNER, 2018). Existe uma taxa de reabsorção tubular renal máxima de fosfato (TmP/GFR) que aumenta com a expansão do filtrado renal, podendo refletir a função tubular e, possivelmente, diminuir com o avanço da idade (CIRILLO; CIACCI; DE SANTO, 2008; CHRISTOV; JÜPPNER, 2018).

O fosfato se encontra em estado de equilíbrio quando a quantidade de fosfato que será absorvida pelo intestino for igual à quantidade que será excretada pela urina, cerca de 1 a 1,5g/24h; quando o organismo está em balanço negativo de fosfato, ocorre um aumento na absorção e na conservação do conteúdo corporal e o contrário acontece durante um estado de balanço positivo, ou seja, o fosfato é então menos absorvido e mais excretado (BERNDT; KUMAR, 2009).

Como dito anteriormente, vários hormônios estão envolvidos no metabolismo do fosfato, dentre eles os mais estudados são o FGF23, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e o PTH (JACQUILLET; UNWIN, 2019). De maneira geral, esses hormônios atuam sobre o metabolismo do fosfato e do cálcio de maneira intimamente relacionada, denunciando a capacidade de intercomunicação entre esses dois minerais (LEDERER, 2014; GRØNHØJ et al., 2016).

O PTH é um hormônio peptídico secretado pelas glândulas paratireóides que possui receptores bem distribuídos pelo organismo, especialmente nos osteoblastos, que compõem a matriz óssea, e nas células tubulares distais e proximais presentes nos rins (LEDERER, 2014). Esse hormônio é regulado principalmente através dos níveis séricos de cálcio e fosfato, mas também sofre influência da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e do FGF23 (JACQUILLET; UNWIN, 2019). O PTH é responsável por regular a homeostase do fosfato reduzindo sua reabsorção e promovendo sua excreção urinária, através da redução da abundância dos receptores NPT2a na membrana tubular, por meio de um processo de internalização e posterior degradação lisossomal (GOLTZMAN, 2018; BACIC et al., 2006).

O FGF23 é um fator de crescimento de fibroblasto secretado pelos ossos capaz de atuar sobre a homeostase do fosfato e regular os níveis circulantes de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018; HONG et al., 2015). Os osteócitos e os osteoblastos são as principais células produtoras do FGF23, sendo capazes de responder às alterações nos níveis séricos de fosfato, estimulando a sua redução (LEDERER, 2014). Ele reduz a expressão dos cotransportadores no túbulo renal proximal e no intestino; age na redução da quantidade de calcitriol, através da diminuição da expressão renal da enzima  $1\alpha$ -hidroxilase (necessária para a ativação da vitamina D nos túbulos proximais) e na supressão da síntese de PTH, a partir das glândulas paratireóides (BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2015; BERNDT; KUMAR, 2009). Para executar suas funções, no entanto, o receptor do FGF23 necessita da ligação de um co-receptor denominado Klotho, que é uma proteína transmembrana relacionada com a homeostase do fosfato e a reabsorção de cálcio; qualquer defeito na proteína Klotho ou no FGF23 leva ao quadro de hiperfosfatemia (HONG et al., 2015).

A forma ativa da vitamina D, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , é sintetizada no túbulo proximal dos rins, através da conversão enzimática do composto  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pela ação da

25(OH)D<sub>3</sub> 1- $\alpha$ -hidroxilase (também chamada de CYP27B1). O túbulo proximal é o principal sítio de reabsorção do Pi e o calcitriol tem como papel estimular esse processo, reduzindo a quantidade do PTH, que promove a perda do fosfato através da internalização ou diminuição da expressão dos transportadores de membrana (JACQUILLET; UNWIN, 2019). Os efeitos intestinais da vitamina D, por outro lado, são espécie e segmento específicos e alguns estudos sugerem que ela é capaz de aumentar a abundância do NPT2b e, portanto, melhorar a absorção do fosfato. Além disso, seus níveis parecem influenciar direta e indiretamente o FGF23, atuando de maneira indireta sobre o metabolismo do fosfato, em que níveis altos da vitamina reduzem a excreção renal e níveis baixos provocam seu aumento; a 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode, também, atuar na diferenciação dos osteoblastos e osteoclastos (LEDERER, 2014).

Anormalidades nas concentrações plasmáticas de fosfato podem levar a complicações graves se não forem tratadas (LEUNG; CROOK, 2019). A maioria das doenças associadas aos distúrbios do metabolismo de fosfato são condições genéticas que compreendem a redução da TmP/GFR e, conseqüentemente, uma hipofosfatemia, levando à alteração da mineralização óssea; as desordens mais comuns são o Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X (XLH), o Raquitismo Hipofosfatêmico Autossômico Dominante (ADHR) e o Raquitismo Induzido por Tumor (TIO) (TAKEDA et al., 2004).

A hipofosfatemia crônica tende a ser assintomática, mas uma condição aguda severa provoca manifestações clínicas importantes, sendo a hemólise e a disfunção leucocitária os resultados hematológicos mais comuns, assim como o comprometimento respiratório (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018). As causas da hipofosfatemia, definida quando a concentração sérica do mineral é menor que 0,8 mmol/L, são multifatoriais e dentre os principais mecanismos envolvidos estão: diminuição da absorção intestinal, aumento das perdas renais e gastrointestinais e a redistribuição do fosfato do espaço extracelular para o meio intracelular (LEUNG; CROOK, 2019).

A hiperfosfatemia, apesar de ser quase sempre assintomática, tem como principal consequência a redução dos níveis séricos de cálcio (hipocalcemia), em função da deposição de cristais de cálcio-fosfato em diversos tecidos, denominada calcificação ectópica, que pode causar falha renal, hipoparatiroidismo, pseudo hipoparatiroidismo ou calcinose tumoral; além disso, pode provocar também

hiperparatireoidismo secundário e a redução da síntese da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018).

O metabolismo do fosfato, especialmente os hormônios envolvidos em sua homeostase, ainda precisa ser melhor compreendido (CHRISTOV; JÜPPNER, 2018). Considerando-se suas alterações nas diferentes fases da vida, os próximos tópicos discutirão, especialmente, as mudanças trazidas pela menopausa e seu potencial envolvimento com os achados de um maior risco cardiovascular em mulheres nessa fase.

### 3.2.2 Estrogênios e a regulação do metabolismo do fosfato

Como discutido anteriormente, cerca de 75 a 85% da quantidade de fosfato filtrada diariamente pelos rins é reabsorvida e pode ser modulada por hormônios ou outros fatores capazes de modificar a quantidade de cotransportadores de sódio/fosfato na membrana tubular (BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2015).

Alguns estudos têm proposto que os níveis séricos de estrógenos podem exercer uma importante influência sobre a homeostase do fosfato (ZHANG et al., 2014). Essa influência se dá, provavelmente, através de seus efeitos transcricionais diretos e indiretos sobre as proteínas que atuam no metabolismo do cálcio, do fosfato e do magnésio, especialmente no sistema renal (SONU et al., 2016). A seguir serão apresentados alguns trabalhos que investigaram o papel dos estrógenos sobre o metabolismo do fosfato. Na seção de apêndices encontra-se uma tabela resumo dos principais estudos aqui citados (tabela 1).

Faroqui e colaboradores, em 2008, demonstraram, em seu trabalho experimental, que o  $17\beta$ -estradiol diminui a expressão do transportador NaPi-IIa, causando uma fosfatúria que não tem relação com o  $\text{ER}\alpha$  ou com as alterações no PTH e na ingestão de fosfato. A este respeito, Burris et al. (2015) investigaram, através de um trabalho experimental com camundongos ovariectomizados, a influência do estrógeno nos transportadores de fosfato presentes nas células tubulares renais e encontraram uma redução que é dose-dependente e específica ao NaPi-IIa, através de ambas as isoformas do receptor de estrógenos ( $\alpha$  e  $\beta$ ); possivelmente, ocorre também por meio do seu receptor de membrana (GPER1), reduzindo seu RNAm e a abundância do transportador, provocando fosfatúria e hipofosfatemia.

Webster e colaboradores observaram, em seu estudo experimental realizado em 2016, que o estrógeno promove uma maior excreção de fosfato e hipofosfatemia, através de uma diminuição importante em ambos os transportadores renais, NaPi-IIa e IIc, com uma significativa redução de sua abundância, que não tem relação com o PTH e o FGF23, no caso do NaPi-IIa, mas que pode estar relacionada com esses compostos no NaPi-IIc, em consequência da sinalização através do ER $\alpha$ , mas não do ER $\beta$ .

Em concordância com os achados do estudo anterior, Bansal e colaboradores (2013) não encontraram diferenças significativas entre os valores de PTH e de FGF23 entre mulheres que faziam ou não o uso da TH, o que sugere um efeito direto do estrógeno sobre o metabolismo do fosfato, que não perpassa as vias metabólicas do PTH e do FGF23.

Dick et al. (2005) investigaram os efeitos do estradiol endógeno sobre o manejo renal do cálcio e do fosfato, em mulheres idosas na pós-menopausa tardia (>70 anos), e encontraram uma associação negativa entre o limite renal para a excreção de fosfato e os níveis de estradiol sérico, o que confirma a hipótese de que a perda hormonal, característica da menopausa, reduz a excreção renal de fosfato.

Diante da grande capacidade dos estrógenos de modificação hormonal e comportamental, é esperado que seu efeito sobre o metabolismo do fosfato seja igualmente complexo (FAROQUI et al., 2008). Sendo assim, a importância fisiológica da capacidade do estrógeno de promover a excreção de fosfato ainda não é clara (BURRIS et al., 2015).

Existem ainda poucos estudos que investigam essa associação entre o estrógeno e a homeostase do fosfato. Além disso, os estudos disponíveis não coincidem em termos metodológicos quanto ao tipo de estrógeno utilizado e avaliado, a homogeneidade da população de estudo, a forma de avaliação da ação de cada receptor, entre outros. Portanto, ainda é complicado, ao avaliar esses trabalhos em conjunto, tirar deles uma conclusão suficientemente precisa sobre como o estrógeno é capaz de modificar o processo de reabsorção do fosfato nos túbulos renais, o que termina por realçar a relevância de se compreender tal efeito, através de estudos

adicionais, metodologicamente concebidos para elucidar o mecanismo específico de manutenção da homeostase do mineral por estrógenos.

### 3.2.3 Níveis de fosfato na menopausa

As diferenças encontradas nas concentrações séricas de fosfato entre homens e mulheres têm sido identificadas ao longo dos anos e, ressaltando-se as variações ao longo dos ciclos da vida (LEDERER, 2014). A menopausa e a terapia hormonal que provocam, respectivamente, a perda e a repleção dos níveis de estrógenos, têm sido cada vez mais associadas com as alterações nos níveis de fosfato sérico encontradas em mulheres (BURRIS et al., 2015).

Um estudo que avaliou uma grande base de dados do NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), do período de 2003-2006, em que o papel de múltiplas variáveis (idade, sexo, raça, índices de medidas corporais, uso de medicamentos, presença de comorbidades, dados de ingestão dietética e de saúde reprodutiva feminina) foram examinadas em relação às concentrações de fosfato sérico, encontrou, entre os principais resultados, que os níveis de fosfato no sangue eram mais altos em mulheres que estavam na pós-menopausa do que em homens da mesma idade (entre 3,7 e 4 mg/dL dos 41-45 aos 60 anos, para as mulheres, e entre 3,7 e 3,6 mg/dL, para os homens, na mesma faixa etária), indicando, assim, uma associação dependente do sexo; além disso, outro resultado importante discutido pelos autores tem relação com o uso de terapia hormonal, indicando que as mulheres que faziam uso da terapia apresentaram menores concentrações de fosfato sérico ( $3,83 \pm 0,47$  mg/dL), quando comparadas com aquelas que não a utilizavam ( $3,98 \pm 0,51$  mg/dL,  $p < 0,001$ ) (ZHANG et al., 2014).

Pardhe et al., em 2017, investigaram as alterações em marcadores do *turnover* ósseo, entre eles o fosfato, a fim de avaliar sua associação com alterações hormonais e com a idade de mulheres na pré e pós-menopausa, e encontraram que o fosfato sérico estava significativamente aumentado no grupo de mulheres na pós menopausa ( $3,4 \pm 0,6$  mg/dL, na pré-menopausa, e  $3,7 \pm 0,5$  mg/dL, na pós menopausa,  $p < 0,001$ ).

Bansal e colaboradores, em seu trabalho publicado em 2013, estudaram 2767 mulheres na pós-menopausa que fizeram parte do *Multi-Ethnic Study of*

*Atherosclerosis* (MESA) e concluíram que a TH reduz os níveis séricos de cálcio (9,62 mg/dL sem TH e 9,48mg/dL com TH,  $p<0,001$ ) e de fosfato (4,35 mg/dL sem TH e 4,16 mg/dL com TH,  $p<0,001$ ) e aumenta a excreção fracional de fosfato (9,64% sem TH e 10,20% com TH,  $p=0,007$ ), achados que indicam uma regulação importante do estrogênio sobre a excreção urinária de fosfato, conseqüentemente, atuando sobre a manutenção dos níveis séricos do mineral.

No estudo de Sonu et al. (2016), que compararam níveis séricos e urinários de cálcio, magnésio e fosfato, em três grupos de mulheres (saudáveis na pré-menopausa, em menopausa artificial precoce ou que estavam na pós-menopausa natural), concluiu-se que os níveis séricos de fosfato eram significativamente maiores nas mulheres na pós-menopausa natural (4,4-0,16 mg/dL,  $p = 0,019$ ), comparados àquelas em pré-menopausa, e semelhantes àquelas das mulheres histerectomizadas (menopausa artificial precoce).

Poucos estudos, como aqueles aqui discutidos, mensuraram os níveis de fosfato sérico em mulheres saudáveis na pós-menopausa, o que inclui, na discussão, o viés de alguma morbidade cursando com as alterações fisiológicas do envelhecimento, dificultando, portanto, a percepção do impacto específico da redução de estrógenos na homeostase do fosfato e a influência dessa alteração na saúde feminina. Adicionalmente, como destacado por Pardhe e cols (2017) fatores como localização geográfica e condições de coleta dos dados parecem impactar na análise do fenômeno; Christov e Jüppner (2018), acerca ainda de fatores interferentes nos resultados levantados em pesquisa, destacam a variação dos níveis séricos de fosfato ao longo do dia, impactando no procedimento da coleta. Por outro lado, ainda que desafiadora tarefa, cumpre investigar, também, a intrincada relação dessas alterações fisiológicas com o estabelecimento de doenças frequentes nessa fase da vida, como as cardiovasculares.

### **3.3 Alterações hormonais da menopausa e metabolismo do fosfato na doença cardiovascular**

Como revisado anteriormente, existem estudos demonstrando o papel dos estrógenos na absorção e na excreção do fosfato, sugerindo que a menopausa compreende a perda desse mecanismo de regulação. Alguns autores têm investigado

o aumento da incidência de doenças cardiovasculares em mulheres após a faixa dos 45 anos, idade em que a maioria enfrenta as alterações da menopausa.

Nos próximos tópicos a doença cardiovascular será o foco da discussão, trazendo as possíveis relações da menopausa com o quadro, com destaque para o hipoestrogenismo, retomando especificamente a influência do estrógeno sobre o metabolismo do fosfato, que é um mineral conhecido por sua atuação sobre a saúde cardiovascular.

### 3.3.1 A Doença cardiovascular

As doenças cardiovasculares (DCV) podem ser caracterizadas como distúrbios dos sistemas circulatório e cardíaco que, frequentemente, evoluem ao longo do tempo de forma assintomática e, quando atingem estados mais avançados, surgem os primeiros sintomas ou até mesmo a morte súbita (FRANCULA-ZANINOVIC; NOLA, 2018). É uma condição que está atrelada à redução da qualidade de vida e alta mortalidade, o que a tem configurado como uma questão de preocupação quanto aos custos ao sistema de saúde e à sociedade (BOARDMAN et al., 2015).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) foram responsáveis por cerca de 41 milhões de mortes em todo o mundo em 2016 (71% de todas as mortes), dentre elas estão o câncer, as doenças cardiovasculares, as doenças respiratórias crônicas e o diabetes (WHO, 2019). As DCV são responsáveis por 31% das mortes por DCNT no mundo e 28% delas no Brasil, sendo a principal causa de morte por essa razão no país (WHO, 2018). De acordo com a I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia Hormonal (FERNANDES et al., 2008), com o envelhecimento do organismo, o aparecimento de doenças cardiovasculares aumenta consideravelmente, especialmente na população do sexo feminino. Quanto ao tratamento para a doença cardiovascular, apesar de ser semelhante para ambos os sexos, há algumas variações em decorrência das diferenças quanto à fisiopatologia, sintomas, resposta ao tratamento farmacológico, entre outras (SAEED; KAMPANGKAEW; NAMBI, 2017)

Os fatores de risco envolvidos no início e na progressão das DCV podem ser manifestações da própria doença, contribuir com a progressão ou apenas representar seu risco inicial, mesmo que nem todos tenham sua importância bem estabelecida até

o momento (COHN, 2018); são divididos em não modificáveis (idade e herança genética) e modificáveis (tabagismo, obesidade, sedentarismo, diabetes, hipertensão, dislipidemia e hábitos inadequados de alimentação) (SAEED; KAMPANGKAEW; NAMBI, 2017).

A prevenção para esse agravo é comumente definida como um conjunto de ações, em nível individual ou populacional, que tem como objetivo eliminar ou reduzir ao máximo sua incidência e suas graves consequências (PERK et al., 2012). Essas medidas de prevenção precisam seguir três principais estratégias, definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e por especialistas em DCV, que são: a estratégia populacional, pautada sob a ótica da prevenção primária, que se refere aos hábitos de vida, fatores ambientais e socioeconômicos que favorecem o aparecimento da doença; a estratégia de alto risco, que consiste na identificação dos indivíduos do grupo de risco elevado e posteriores medidas para reduzir seus fatores de risco; e por último a prevenção secundária, sendo aquela que almeja prevenir a recorrência e progressão de DCV em pacientes já diagnosticados (FRANCULA-ZANINOVIC; NOLA, 2018).

Dois grandes estudos destacam-se com relação ao conhecimento a respeito das doenças cardiovasculares. O *The Framingham Heart Study* foi o trabalho pioneiro a contribuir para o entendimento do quadro, um estudo de caráter longitudinal, uma coorte que se iniciou no ano de 1948, avaliando adultos entre 28 e 62 anos, sendo mais da metade da amostra composta por mulheres e tendo, ao todo, 14 anos de acompanhamento. O estudo foi de suma importância para a identificação de indivíduos com uma maior probabilidade de desenvolver algum evento cardiovascular e, assim, tornou possível a atuação na prevenção do que hoje conhecemos como fatores de risco para a doença (hipertensão, dislipidemia, entre outros) (MAHMOOD et al., 2014).

Já o *INTERHEART Study* (YUSUF et al., 2004), que foi um grande estudo de caso-controle internacional desenvolvido com o objetivo de observar as variações globais dos fatores de risco para a doença cardiovascular e avaliar sua respectiva importância, trouxe um avanço ao concluir que as estratégias de prevenção para as DCV podem ser similares em todo o mundo, uma vez que os fatores de risco são igualmente globais.

Diante da importância dessa condição, os próximos tópicos trarão mais detalhes sobre o universo das doenças cardiovasculares e sua prevalência, a fim de garantir uma base para a discussão das relações definidas para essa seção do trabalho.

### 3.3.1.1 Conceito

Os três órgãos alvo das doenças cardiovasculares compreendem as pequenas e grandes artérias e o ventrículo cardíaco esquerdo, que são alvos das alterações que começam a ocorrer muitos anos antes de condições como a isquemia cardíaca, o infarto, as arritmias, a disfunção e a falha ventricular, além do acidente vascular encefálico e suas consequências; além disso, a busca por indicadores precoces de DCV é fundamental, uma vez que a interrupção inicial dos processos biológicos envolvidos nessa condição pode aumentar o tempo de vida livre da doença (COHN, 2018).

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) aponta que as doenças cardiovasculares compreendem a doença coronariana (acomete os vasos sanguíneos cardíacos), a doença cerebrovascular (atinge os vasos sanguíneos cerebrais), a doença arterial periférica (lesiona os vasos sanguíneos dos membros superiores e inferiores), a doença cardíaca reumática (prejudica o músculo cardíaco e suas válvulas, através de uma infecção bacteriana), a cardiopatia congênita (malformação cardíaca desde o nascimento) e a trombose venosa profunda e embolia pulmonar (presença de coágulos, geralmente nos membros inferiores, que podem alcançar coração e pulmão).

A rigidez vascular é resultante do processo de envelhecimento que afeta a matriz extracelular das artérias elásticas. Essas alterações acontecem tanto na composição quanto na arquitetura das proteínas da matriz, como a fragmentação das fibras de elastina e a deposição de fibras de colágeno, que também podem ativar mecanismos relacionados ao processo de aterosclerose. Esta, por sua vez, consiste no acúmulo de lipídios, células inflamatórias e migração das células do músculo liso para a camada íntima dos vasos (a mais interna) (PALOMBO; KOZAKOVA, 2016). Segundo a I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular, cerca de metade das

peças que possuem uma doença aterosclerótica só são diagnosticadas após um evento coronariano agudo (SIMÃO et al., 2013).

A calcificação vascular, antes vista como um processo passivo e sem importância, atualmente tem sido enxergada como um processo ativo e complexo que compreende diversos fatores e é potencialmente reversível, além de se relacionar com a trombose, a ruptura arterial e o infarto do miocárdio (RAZZAQUE, 2011b). Esse processo compreende a deposição de cristais de cálcio e fosfato nas paredes dos vasos sanguíneos, no miocárdio ou nas válvulas cardíacas (COZZOLINO et al., 2019). Alguns fatores, entre eles a deficiência estrogênica, são capazes de estimular as células do músculo liso vascular a se diferenciar e adquirir um fenótipo similar ao encontrado em osteoblastos, o que promove uma maior deposição de cristais no tecido vascular (LELLO; CAPOZZI; SCAMBIA, 2015).

O endotélio exerce importantes funções na manutenção do tônus vascular, por meio da síntese e liberação tanto de fatores relaxantes, como a prostaglandina, óxido nítrico e fatores de hiperpolarização dependente do endotélio, como de fatores de contração, como o fator de contração derivado do endotélio e a endotelina-1; sua disfunção consiste na redução da produção ou da ação desses fatores, podendo assim, iniciar um caminho para a doença cardiovascular; portanto, avaliar as funções endoteliais serve como marcador para a predição de eventos cardiovasculares futuros (GODO; SHIMOKAWA, 2017; VANHOUTTE et al., 2017).

### 3.3.1.2 Prevalência

Segundo a OPAS, em 2016, mais de 17,9 milhões de pessoas morreram no mundo todo por conta de doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte no mundo, sendo que 37% delas ocorreram de forma prematura. Desde que o impacto socioeconômico das DCNT tem aumentado, os custos diretos e indiretos provocados pelas DCV cresceram cerca de 16% no período de 2010 a 2015, no Brasil, especialmente com medicamentos, previdência social e morbidade, reforçando que apesar da população viver mais, ela não vive necessariamente com saúde (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

Dados do DATASUS (BRASIL, 2019) apontam que, em 2019, no Brasil, ocorreram 364.132 mortes por doenças do aparelho circulatório, configurando-se

como a principal causa de morte do ano, sendo que cerca de 47,34% eram pessoas do sexo feminino. A mesma fonte demonstra que, no mesmo ano, essas doenças foram a segunda maior causa de morte feminina prematura, atrás apenas das neoplasias, atingindo especialmente as mulheres após a faixa etária dos 40-49 anos de idade.

Do total de 537.257 mortes por causas evitáveis, em 2019, segundo dados do mesmo departamento (BRASIL, 2019), 4,24% (22.793) foram mortes por doenças hipertensivas, 12,88% (69.200) por doenças isquêmicas do coração, 0,05% (308) por aterosclerose, 1,97% (10.588) por insuficiência cardíaca e 8,97% (48.236) por doenças cerebrovasculares.

A Organização Mundial da Saúde (WHO/OMS) aponta que, em 2019, perderam-se 2,5 bilhões de anos de vida saudáveis em todo o mundo. A doença isquêmica do coração foi responsável por 180,9 milhões desses anos perdidos e o AVC por 139,4 milhões sendo, respectivamente, a segunda e a terceira condição com mais anos de vida ajustados por deficiência (DALYs), um dado que leva em conta o tempo de vida perdido por morte prematura e os anos perdidos por incapacidade ou saúde comprometida, atrás somente das condições neonatais.

As mudanças adquiridas durante a pós-menopausa podem estar intimamente relacionadas com as maiores taxas de ocorrência de doença cardiovascular encontradas nessa fase, condições que, na maioria das vezes, são assintomáticas antes da menopausa (BOARDMAN et al., 2015).

Diante desses dados, ressalta-se que as DCV apresentam grande importância para o cuidado em saúde. Além disso, como discutido anteriormente, sua multiplicidade de fatores de risco torna o trabalho de busca por causalidade bastante complicado, especialmente em mulheres na pós-menopausa, em que outros fatores de risco podem, provavelmente, existir e se sobrepor.

### 3.3.2 Metabolismo do fosfato e doença cardiovascular

Estudos epidemiológicos têm apontado uma forte associação entre elevados níveis séricos de fosfato com a doença renal crônica (DRC), a doença cardiovascular (DCV) e a mortalidade por todas as causas na população geral, podendo ser um fator

de risco direto ou indicar a presença de algum outro fator importante atuando, portanto, como um marcador (VERVLOET et al., 2017). Alguns trabalhos demonstram que os altos níveis séricos de fosfato (>6,5 mg/dL) aumentam o risco de aterosclerose e outras alterações cardiovasculares, em pacientes com problema cardíaco ou renal preexistente, mas também em adultos jovens e saudáveis (HONG et al., 2015).

Alguns estudos têm demonstrado que os níveis séricos de fosfato estão associados com alterações cardiovasculares de maneira independente de outros fatores de risco para essa condição (IX et al., 2011). Diante da grande variedade de funções do fosfato no metabolismo energético, na sinalização e na estrutura celular, é justo esperar que ele exerça certa influência sobre o sistema cardiovascular (ELLAM; CHICO, 2012). Além de ser um fator de risco independente para a doença cardiovascular, a hiperfosfatemia pode também indicar a presença de inflamação, alterações na homeostase do cálcio e dos hormônios envolvidos no metabolismo mineral, que podem estar relacionados com a ocorrência de calcificação vascular, condição que é reconhecidamente um fator de risco para a mortalidade cardiovascular (VERVLOET et al., 2017).

De maneira geral, o desequilíbrio no metabolismo dos íons minerais, como o fosfato, pode alterar o fenótipo das células musculares lisas e do endotélio vascular para um similar ao das células ósseas, facilitar a formação e a deposição de cristais de hidroxapatita, além de promover a apoptose das células musculares e endoteliais dos vasos sanguíneos, provavelmente, induzindo a calcificação vascular (RAZZAQUE, 2011b). O fosfato, especificamente, tem influência nesse processo de calcificação, podendo causar placas e reduzir a elasticidade das artérias (HONG et al., 2015). A hiperfosfatemia, ou até mesmo níveis séricos mais elevados dentro do limite considerado normal, pode exercer efeitos diretos ou indiretos (através de seus hormônios reguladores, como o FGF23, a vitamina D e o PTH), induzindo a calcificação de placas de ateroma preexistentes ou promovendo alterações cardiovasculares que não envolvem um processo de calcificação, como a disfunção endotelial, mas o mecanismo por meio do qual isso ocorre ainda não está claro (ELLAM; CHICO, 2012).

Outros fatores relacionados à homeostase de minerais como o cálcio e o fosfato podem ter relação com a doença cardiovascular. A influência do fosfato sobre

a injúria vascular, que envolve seu papel no estresse oxidativo e no metabolismo energético, pode ter uma força maior quando se associa com outros fatores potencialmente prejudiciais (ELLAM; CHICO, 2012).

Alguns autores têm demonstrado uma relação entre a osteoporose e a doença cardiovascular, duas condições muito comuns na fase pós menopausal, por conta de seus fatores de risco similares e, principalmente, através da calcificação vascular que envolve alterações em proteínas de matriz, citocinas inflamatórias e na homeostase de minerais importantes, como o fosfato (LELLO; CAPOZZI; SCAMBIA, 2015).

Onufrak e colaboradores, em 2009, buscando uma associação entre o fosfato sérico e a mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular, encontraram níveis de fosfato significativamente maiores para as mulheres de idade mais avançada, quando comparadas aos homens ( $3,56 \pm 0,46$  x  $3,25 \pm 0,45$  mg/dL;  $p < 0,0001$ ), mas esse achado não se correlacionou com a doença cardiovascular.

Foley et al. (2008), objetivando determinar se o fosfato, o cálcio ou os seus produtos se associavam com eventos cardiovasculares em adultos, sem DRC, em uma amostra em que 55,2% dos indivíduos eram mulheres, encontraram associações com a idade avançada e o sexo feminino e que níveis elevados de fosfato e de produtos de cálcio-fosfato se relacionaram com morte e AVC, com uma razão de risco ajustada (RRa) de 1,11, para os níveis de fosfato e o AVC, 1,14 para os níveis de fosfato e a morte, e 1,15 para os produtos de cálcio-fosfato e ambos os desfechos; tais resultados indicaram que as alterações do metabolismo do cálcio e do fosfato podem ter uma relação com as doenças vasculares de maneira geral.

Abramowitz et al. (2010) analisaram, em seu estudo, a associação entre os níveis de fosfatase alcalina e de fosfato e a morbimortalidade cardiovascular, em indivíduos com função renal intacta, e encontraram que, depois do ajuste para múltiplas variáveis, os valores elevados de ambos os indicadores, mesmo que ainda dentro das faixas consideradas normais, estiveram associados com o aumento do risco de morte e de hospitalizações relacionadas com eventos cardiovasculares (RR para hospitalização por DCV de 1,14 para o fosfato  $\geq$  a 3,8 mg/dL).

O manejo dos níveis séricos de fosfato pode ser um aliado na redução de eventos cardiovasculares, uma vez que, mesmo na ausência de DRC estabelecida, o

fosfato parece estar relacionado com a presença de DCV clínica e subclínica, especialmente por meio do seu papel na calcificação e rigidez vascular, através da modulação do fenótipo das células musculares para células similares a osteoblastos e dos hormônios relacionados com a sua homeostase, FGF23 e vitamina D (KENDRICK, KESTENBAUM, CHONCHOL, 2011).

Em face dos estudos aqui apresentados, cujo resumo está disponível na seção de apêndices (tabela 2), fica evidente que os resultados são insuficientemente conclusivos acerca dos aspectos que governam a relação entre as alterações metabólicas do fosfato e eventos cardiovasculares. É válido pontuar que o fosfato sérico pode refletir o tipo de dieta e a presença de outros fatores de risco, além de flutuações do próprio metabolismo (ONUFRACK et al., 2009). Além disso, a DCV é sabidamente uma condição multifatorial e diversa, o que dificulta o entendimento dessa relação.

### 3.3.3 Metabolismo do fosfato e doença cardiovascular na menopausa

Diante do fato de que a hiperfosfatemia é capaz de perturbar vários processos celulares e teciduais, entre eles o sistema circulatório (COZZOLINO et al., 2019), é fundamental levar em consideração as alterações após o período da menopausa, em que o corpo da mulher perde a influência de um importante hormônio envolvido na regulação da homeostase do fosfato. Em conformidade com os efeitos positivos dos estrógenos sobre o metabolismo ósseo, por exemplo, ele é capaz de melhorar a absorção intestinal tanto do cálcio, quanto do fosfato, o que, juntamente com seu efeito fosfatúrico, pode reduzir a formação de cristais e, conseqüentemente, a calcificação vascular (BURRIS et al., 2015). Alguns estudos têm apontado, ainda, que o estrógeno é capaz de prevenir a modificação vascular associada à idade, que compreende a disfunção endotelial, o crescimento das células do músculo liso dos vasos e as placas vasculares (BOARDMAN et al., 2015).

Shufelt e colaboradores (2018) concluíram que as diferenças sexuais envolvidas no surgimento e progressão das doenças cardiovasculares envolvem, além de aspectos genéticos, as diferenças na síntese e concentração de esteróides sexuais encontradas entre homens e mulheres e entre as várias faixas etárias.

A menopausa precoce e a condição de hipoestrogenismo, a ela naturalmente associada, estão envolvidas em um maior risco de doenças cardiovasculares, além disso, com o aumento da expectativa de vida ao longo dos anos, as mulheres estão passando mais tempo sob as alterações da menopausa, o que as coloca em uma situação de grande interação de fatores de risco, tornando a situação e a relação desse risco com a doença cardiovascular, propriamente dita, extremamente complexa (FERNANDES et al., 2008).

Além das alterações nos marcadores do *turnover* ósseo é comum encontrar em mulheres na menopausa variações de composição corporal, circunferência da cintura, razão cintura quadril, pressão sanguínea, glicose sérica, triglicerídios, valores de apolipoproteína B e E e ácido úrico, o que o configura como um grupo de múltiplos riscos cardiovasculares (LING et al., 2018). Considera-se somar a esse conjunto o papel dos níveis séricos de fosfato nas mulheres na pós-menopausa, como um marcador ou causador do risco cardiovascular associado com essa fase da vida (LEDERER, 2014). A seguir serão apresentados alguns estudos que relacionaram os níveis de fosfato e a doença cardiovascular na menopausa e a tabela 3, na seção de apêndices, resume as principais características desses resultados.

Segundo Zhang et al (2014), os níveis séricos de fosfato tendem a ser menores em mulheres que fazem uso de TH do que nas que não fazem nenhum tipo de reposição ( $3,83 \pm 0,47$  mg/dL e  $3,98 \pm 0,51$  mg/dL, respectivamente,  $p = 0,001$ ) e essa relação parece ser independente dos níveis séricos de PTH, entretanto a doença cardiovascular não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

Ix e colaboradores (2011) avaliando os níveis séricos e urinários de fosfato e FGF23 em indivíduos sem DRC, mas com DCV diagnosticada, encontraram níveis 39% mais elevados de FGF23 (16,7 RU/ml) e 0,2mg/dL a menos de fosfato sérico nas mulheres que tomavam estrógenos ( $p < 0,01$ ) e menor excreção urinária do mineral nas mulheres que não faziam uso de TH, quando comparado com mulheres em TH e homens.

Ling et al. (2018), por outro lado, avaliaram a associação entre os marcadores do *turnover* ósseo e a DCV em mulheres na pós menopausa e, diferentemente de outros autores, encontraram que somente o cálcio ( $2,33 \pm 0,13$  mmol/L com DCV e

2,26±0,09 mmol/L sem DCV,  $p < 0,001$ ) estava relacionado com DCV em todos os modelos de análise, mas não o fosfato sérico (1,17±0,21 mg/dL com DCV e 1,17±0,17 mg/dL sem DCV,  $p = 0,89$ ) e seus hormônios reguladores, PTH (31,35 pg/mL com DCV e 34,95 pg/mL nas mulheres sem DCV,  $p = 0,30$ ) e 25(OH)D (44,89 nmol/L com DCV e 44,65 pg/mL sem DCV,  $p = 0,90$ ).

Apesar desses achados na literatura, ainda são escassos os estudos que estabelecem uma relação direta entre os três pilares desse contexto, dificultando que se tenham resultados consolidados sobre essa problemática. Sendo assim, é importante levar em consideração a característica multifatorial da doença cardiovascular, o ambiente de riscos no qual a mulher na menopausa está inserida e o que pode ou não modificar a homeostase do fosfato.

### **3.4 A terapia hormonal e indicadores da doença cardiovascular**

Os efeitos da TH sobre os riscos cardiovasculares ainda não são totalmente compreendidos e tornam-se, cada vez mais, uma preocupação, pois apesar de ser entendida como o melhor tratamento disponível para o manejo dos sintomas associados a menopausa, pode ter uma ampla gama de efeitos no corpo da mulher em decorrência das variações de regime terapêutico e de sua composição, especialmente com relação ao seu envolvimento decisivo sobre o risco de aterosclerose e, conseqüentemente, de doença cardiovascular (FERNANDES et al., 2008).

Após os resultados negativos quanto ao perfil de efeitos colaterais da TH encontrados no *WHI*, já discutidos nesta revisão, seguiram-se análises que apontam um tempo limite para o uso da terapia, o mais precoce e na menor dose possível, de maneira a minimizar os riscos cardiovasculares e de ocorrência de câncer (GURNEY et al., 2014).

Boardman e colaboradores (2015) avaliaram, em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, se a terapia hormonal poderia apresentar efeitos benéficos sobre a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, em mulheres na pós menopausa, e concluíram que os resultados ainda são inconsistentes; apesar de terem encontrado um efeito preventivo sobre a mortalidade por todas as causas e por doenças cardiovasculares e eventos como o infarto do

miocárdio, a angina e os procedimentos de revascularização, também encontraram um risco aumentado de acidente vascular cerebral, trombose venosa e embolia pulmonar. Esses autores levaram em consideração que os efeitos da terapia variam de acordo com a composição hormonal e a duração do tratamento, bem como seus efeitos colaterais, o que torna difícil o reconhecimento de um "efeito de classe", uma vez que as formulações variam muito nesses aspectos.

De maneira geral, a TH não é um tratamento indicado para a redução de alterações cardiovasculares na pós-menopausa, apesar de alguns estudos defenderem uma "hipótese temporal" em que, dependendo do início da terapia, poderia ser alcançado um benefício cardiovascular; a terapia deve, portanto, fazer parte do cuidado durante a menopausa e deve ser feita em conjunto com medidas não medicamentosas, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e de saúde das mulheres nessa fase (FERNANDES et al., 2008). Estudos têm apontado que essa "janela de oportunidade" necessária para a ação benéfica da TH na prevenção das doenças cardiovasculares, provavelmente, fica localizada nos anos iniciais da menopausa (<10 anos) em função da menor probabilidade de uma doença já estabilizada (BOARDMAN et al., 2015).

Schierbeck e colaboradores (2012) investigaram os efeitos cardiovasculares a longo prazo da TH em mulheres saudáveis que estavam experienciando os anos iniciais da pós menopausa e encontraram que as mulheres que fizeram uso da TH, e eram mais jovens, tiveram menos risco de mortalidade, falha cardíaca e infarto, sem um aumento significativo no risco de câncer, tromboembolismo venoso ou AVC.

Mehta, Chester e Kling revisaram, em 2019, uma série de estudos acerca do uso da TH em uma janela de tempo oportuna e sua relação com a DCV e observaram que o uso da TH em mulheres com menos de 60 anos, e que haviam entrado na menopausa há menos de 10 anos, pode não trazer riscos cardiovasculares adicionais, mas que ainda assim seria importante observar e pesar os riscos, mesmo que pequenos, de câncer de mama, tromboembolismo venoso e AVC.

Apesar de ainda não estar claro como a terapia estrogênica atua, sabe-se que ela tem influência considerável sobre o metabolismo do cálcio e do fosfato; alguns

estudos têm demonstrado que a TH é capaz de aumentar a excreção renal de fosfato e, conseqüentemente, reduzir os níveis séricos do mineral (BANSAL et al., 2013).

Como apontado anteriormente nesta revisão, a TH tem sido muito discutida desde o seu início, uma vez que resultados controversos foram observados no curso das diferentes formulações, vias de administração, regime e tempo de início do tratamento adotados. Sendo assim, é fundamental que iniciar ou não a terapia seja uma decisão bastante ponderada, considerando, na medida do possível, todos os riscos associados ao seu uso.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto nesta revisão, fica evidente que a relação entre as alterações hormonais da menopausa, o metabolismo do fósforo e a doença cardiovascular ainda não é claramente entendida, apesar de diversos estudos terem demonstrado que ela deve ser um possível ponto de atenção, durante o cuidado direcionado para mulheres que estão enfrentando a menopausa.

Por ser um agravo multifatorial é difícil mensurar precisamente as raízes do desencadeamento dos distúrbios cardiovasculares. Associado a isso, encontram-se os variados efeitos fisiológicos do fósforo, que tornam o controle da sua interferência nesse quadro ainda mais complexa. Por essa razão, em virtude das suas variadas influências mencionadas, fica inviável precisar o peso das alterações do metabolismo do fósforo no espectro de fatores de risco para as doenças cardiovasculares.

A situação torna-se mais desafiadora no âmbito da menopausa, em que os múltiplos fatores de risco para a doença cardiovascular podem ocorrer simultaneamente no organismo, dificultando a identificação de uma relação mais direta entre o metabolismo do fósforo e a doença cardiovascular. Com relação ao tratamento hormonal, independentemente de qualquer coisa, é fundamental que as mulheres tomem a decisão esclarecida do uso da terapia, como já ressaltado, pesando seus benefícios e os seus riscos associados.

É importante enfatizar, ainda, que poucos estudos têm analisado indivíduos saudáveis. A grande maioria dos trabalhos realizados nesse sentido tem sua amostra populacional caracterizada por alguma alteração metabólica preexistente, boa parte sendo a doença renal crônica, o que em conjunto com outras condições pode ser um fator de confusão para os resultados encontrados.

Os estudos experimentais compreendem boa parte dos trabalhos com relação ao tema, e é importante ter em mente que não existe uma relação entre menopausa e envelhecimento na maioria dos animais investigados e que, portanto, compará-los ao processo que ocorre na maioria das mulheres aumenta consideravelmente o risco de vieses.

Além disso, poucos trabalhos avaliam a influência das alterações estrogênicas da menopausa sobre o metabolismo do fósforo e, conseqüentemente, sobre a doença cardiovascular, logo, a maioria dos resultados nesse sentido são extrapolados de observações separadas, o que também reduz a força desses achados.

Diante do cenário apresentado, coloca-se como objetivo para compor o panorama de promoção da saúde feminina entender a correlação entre as mudanças características da menopausa, notadamente àquelas que envolvem o metabolismo de minerais da importância do fósforo, e seu impacto sobre a doença cardiovascular, condição de grande expressão na saúde pública mundial e de nosso país. Devido à complexidade da doença, aliada ao fato dela se instalar de maneira silenciosa, na maioria dos casos, fica clara a importância da realização de um acompanhamento junto ao sistema de saúde, como meio de prevenção e promoção da qualidade de vida e da longevidade saudável, principalmente nas mulheres em fase de menopausa, que possuem uma maior predisposição à eventos cardiovasculares. Para a consolidação de diretrizes específicas nessa direção, o avanço do conhecimento científico, com a busca de respostas às lacunas persistentes, seria um passo fundamental.

## 5 PERSPECTIVAS DA PESQUISA

Frequentemente, conclui-se uma pesquisa científica com o apontamento da necessidade de estudos adicionais, para completar o conhecimento sobre um fenômeno, e não seria diferente aqui, no contexto complexo da investigação em saúde.

Vários são os elementos que determinam a dificuldade de se organizar e compilar as informações científicas, de modo a produzir recomendações que norteiem um protocolo terapêutico, a exemplo da terapia hormonal no período da menopausa. Desde as diferenças metodológicas que tornam desafiadora a tarefa de fazer convergir os resultados para uma interpretação comum até a própria individualidade do organismo, dificultando a adoção de preceitos gerais, o processo de construção do saber encontra vários obstáculos. Cabe reconhecer aqueles que especificamente retardam o avanço na área de interesse e focar em propostas que permitam superá-los.

É importante que sejam realizados trabalhos que avaliem as modificações do fosfato, do estrógeno e do risco cardiovascular antes, durante e após a menopausa, como forma de acompanhar essas alterações e reduzir os fatores de confusão que se fazem presentes em análises mais pontuais e pautadas na retrospectiva. Além disso, trabalhos que avaliem o papel dos hormônios fosfatúricos, nessa questão, ainda são bem escassos e compreender seu papel no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular, em mulheres na pós-menopausa, pode ser uma informação importante para desenvolver estratégias bem sucedidas para o manejo do risco cardiovascular nesse grupo populacional.

As investigações acerca do papel dos estrógenos e de seus receptores sobre o metabolismo do fosfato são um campo que tem avançado bastante nos últimos anos e nos permitido observar algumas relações antes pouco exploradas. Em função disso, o conhecimento crescente da influência estrogênica sobre a homeostase do fosfato em diferentes órgãos do corpo permitirá, ainda, que muito mais se saiba sobre a regulação hormonal do metabolismo mineral, moldando as práticas clínicas na fase da menopausa e tornando-a cada vez mais segura e tranquila para a mulher.

Propõe-se, como projeto futuro de investigação, a realização de uma revisão sistemática, com meta análise, para elucidação do papel específico da redução de estrógenos no metabolismo do fosfato e seu peso no elenco de fatores de risco para a doença cardiovascular, durante a menopausa, na medida que se apresente um conjunto de resultados na literatura que permita a reunião de evidências com tal consistência, o que não foi possível no momento presente.

Esta pesquisa tem como perspectiva fundamental o estímulo das discussões sobre as particularidades da saúde feminina antes, durante e após a menopausa, almejando a busca por tratamentos cada vez mais eficazes e seguros, tanto na melhora dos sintomas comuns dessa fase, quanto na prevenção de eventos mais graves, como as doenças que atingem o sistema cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMOWITZ, M. et al. Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and hospitalization. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 6, p. 1064-1071, 2010.
- AGARWAL, S.; ALZHRANI, F. A.; AHMED, A. Hormone Replacement Therapy: Would it be Possible to Replicate a Functional Ovary?. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 10, p. 3160, 2018.
- ALLAERTS, W.; VANKELECOM, H. History and perspectives of pituitary folliculo-stellate cell research. **European Journal of Endocrinology**, v. 153, n. 1, p. 1-12, 2005.
- ALMEIDA, M. et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. **Physiological reviews**, v. 97, n. 1, p. 135-187, 2017.
- ANTUNES, S.; MARCELINO, O.; AGUIAR, T. Fisiopatologia da menopausa. **Revista Portuguesa de medicina geral e familiar**, v. 19, n. 4, p. 353-7, 2003.
- ARROYO, M. A. M. et al. Citocromo P450 aromatase e a formação de estrógeno a nível celular no aparelho reprodutor dos machos. **Revisão Bibliográfica, VII simpósio de Ciências da UNESP-DRACENA**, 2011.
- BACIC, D. et al. The renal Na<sup>+</sup>/phosphate cotransporter NaPi-IIa is internalized via the receptor-mediated endocytic route in response to parathyroid hormone. **Kidney international**, v. 69, n. 3, p. 495-503, 2006.
- BANSAL, N. et al. Influence of estrogen therapy on calcium, phosphorus, and other regulatory hormones in postmenopausal women: the MESA study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4890-4898, 2013.
- BARAKAT, R. et al. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function. **BMB reports**, v. 49, n. 9, p. 488, 2016.
- BATES, G. W.; BOWLING, M. Physiology of the female reproductive axis. **Periodontology 2000**, v. 61, n. 1, p. 89-102, 2013.
- BERGWITZ, C.; JÜPPNER, H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. **Annual review of medicine**, v. 61, p. 91-104, 2010.
- BERNDT, T.; KUMAR, R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. **Physiology**, v. 24, n. 1, p. 17-25, 2009.
- BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 7, p. 1257-1272, 2015.

BOARDMAN, H. M. P. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2015.

BRADY, C. W. Liver disease in menopause. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 25, p. 7613, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de informações sobre mortalidade**. Óbitos por causas evitáveis de 5 a 74 anos. 2019. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/evitb10uf.def>. Acesso em: 01 jan 2021.

BRUCE, D.; RYMER, J. Symptoms of the menopause. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 23, n. 1, p. 25-32, 2009.

BURRIS, D. et al. Estrogen directly and specifically downregulates NaPi-IIa through the activation of both estrogen receptor isoforms (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) in rat kidney proximal tubule. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 308, n. 6, p. F522-F534, 2015.

CAGNACCI, A.; VENIER, M. The controversial history of hormone replacement therapy. **Medicina**, v. 55, n. 9, p. 602, 2019.

CALVO, Mona S.; ALLARDT, Christel J. Lamberg. Nutrient Information: phosphorus. **American Society for Nutrition**, v. 6, p. 860–862, 2015.

CHANDE, S.; BERGWITZ, C. Role of phosphate sensing in bone and mineral metabolism. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 11, p. 637-655, 2018.

CHRISTOV, M.; JÜPPNER, H. Phosphate homeostasis disorders. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 32, n. 5, p. 685-706, 2018.

CIRILLO, M.; CIACCI, C.; DE SANTO, N. G. Age, renal tubular phosphate reabsorption, and serum phosphate levels in adults. **N Engl J Med**, v. 359, n. 8, p. 864-866, 2008.

COHN, J. N. Cardiovascular Disease Progression: A Target for Therapy?. **The American journal of medicine**, v. 131, n. 10, p. 1170-1173, 2018.

COZZOLINO, M. et al. The key role of phosphate on vascular calcification. **Toxins**, v. 11, n. 4, p. 213, 2019.

DAFOPOULOS, K. et al. Changes in pituitary sensitivity to GnRH in estrogen-treated post-menopausal women: evidence that gonadotrophin surge attenuating factor plays a physiological role. **Human Reproduction**, v. 19, n. 9, p. 1985-1992, 2004.

DICK, I. M. et al. Effects of endogenous estrogen on renal calcium and phosphate handling in elderly women. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 288, n. 2, p. E430-E435, 2005.

DJAHANBAKHCH, O.; EZZATI, M.; ZOSMER, A. Reproductive ageing in women. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 211, n. 2, p. 219-231, 2007.

DOSHI, S. B.; AGARWAL, A. The role of oxidative stress in menopause. **Journal of mid-life health**, v. 4, n. 3, p. 140, 2013.

DUCKLES, S. P.; MILLER, V. M. Hormonal modulation of endothelial NO production. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 459, n. 6, p. 841-851, 2010.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

EATON, S. A.; SETHI, J. K. Immunometabolic links between estrogen, adipose tissue and female reproductive metabolism. **Biology**, v. 8, n. 1, p. 8, 2019.

EDWARDS, B. J.; LI, J. Endocrinology of menopause. **Periodontology 2000**, v. 61, n. 1, p. 177-194, 2013.

ELLAM, T. J.; CHICO, T. J. A. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. **Atherosclerosis**, v. 220, n. 2, p. 310-318, 2012.

FAROQUI, S. et al. Estrogen downregulates the proximal tubule type IIa sodium phosphate cotransporter causing phosphate wasting and hypophosphatemia. **Kidney international**, v. 73, n. 10, p. 1141-1150, 2008.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA et al. Climatério: manual de orientação. **São Paulo: Febrasgo**, 2010.

FERNANDES, C. E. et al. Diretriz brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arquivos brasileiros de cardiologia**. São Paulo, v. 91, n. 1 supl. 1 (jul. 2008), p. 1-23, 2008.

FOLEY, R. N. et al. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **American heart journal**, v. 156, n. 3, p. 556-563, 2008.

FRANCULA-ZANINOVIC, S.; NOLA, I. A. Management of measurable variable cardiovascular disease risk factors. **Current cardiology reviews**, v. 14, n. 3, p. 153-163, 2018.

FREEMAN, E. W. et al. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. **Obstetrics and gynecology**, v. 117, n. 5, p. 1095, 2011.

FUENTES, N.; SILVEYRA, P. Estrogen receptor signaling mechanisms. **Advances in protein chemistry and structural biology**, v. 116, p. 135-170, 2019.

FURNESS, S. et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2004.

GODO, S.; SHIMOKAWA, H. Endothelial functions. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 37, n. 9, p. e108-e114, 2017.

GOLD, E. B. et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. **American journal of public health**, v. 96, n. 7, p. 1226-1235, 2006.

GOLTZMAN, D. Physiology of parathyroid hormone. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 47, n. 4, p. 743-758, 2018.

GRØNHØJ, M. H. et al. Associations between calcium-phosphate metabolism and coronary artery calcification; a cross sectional study of a middle-aged general population. **Atherosclerosis**, v. 251, p. 101-108, 2016.

GUPTA, A. A.; POWNALL, H. J.; HAMILTON, D. J. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. **Journal of diabetes research**, v. 2015, 2015.

GURNEY, E. P. et al. The Women's Health Initiative trial and related studies: 10 years later: a clinician's view. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 142, p. 4-11, 2014.

HALL, J. M.; COUSE, J.F.; KORACH, K.S. et al. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. **Journal of biological chemistry**, v. 276, n. 40, p. 36869-36872, 2001.

HAMILTON, K. J. et al. Estrogen hormone biology. **Current topics in developmental biology**, v. 125, p. 109-146, 2017.

HELDLING, N. et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. **Physiological reviews**, v. 87, n. 3, p. 905-931, 2007.

HONG, S. et al. Biological effects of inorganic phosphate: potential signal of toxicity. **The Journal of toxicological sciences**, v. 40, n. 1, p. 55-69, 2015.

IKEDA, K.; HORIE-INOUE, K.; INOUE, S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 191, p. 105375, 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. COORDENAÇÃO DE TRABALHO E RENDIMENTO. Pesquisa Nacional de Saúde (2013): ciclos de vida. Rio de Janeiro. p. 92, 2015.

IORGA, A. et al. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. **Biology of sex differences**, v. 8, n. 1, p. 1-16, 2017.

IX, J. H. et al. Relation of sex and estrogen therapy to serum fibroblast growth factor 23, serum phosphorus, and urine phosphorus: the Heart and Soul Study. **American journal of kidney diseases**, v. 58, n. 5, p. 737-745, 2011.

JACQUILLET, G.; UNWIN, R. J. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 471, n. 1, p. 83-98, 2019.

KENDRICK, J.; KESTENBAUM, B.; CHONCHOL, M. Phosphate and cardiovascular disease. **Advances in chronic kidney disease**, v. 18, n. 2, p. 113-119, 2011.

KHALIL, R. et al. Sex steroids and the kidney: role in renal calcium and phosphate handling. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 465, p. 61-72, 2018.

KNOWLTON, A. A.; LEE, A. R. Estrogen and the cardiovascular system. **Pharmacology & therapeutics**, v. 135, n. 1, p. 54-70, 2012.

LEDERER, E. Regulation of serum phosphate. **The Journal of physiology**, v. 592, n. 18, p. 3985-3995, 2014.

LEDERER, E.; WAGNER, C. A. Clinical aspects of the phosphate transporters NaPi-IIa and NaPi-IIb: mutations and disease associations. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 471, n. 1, p. 137-148, 2019.

LELLO, S.; CAPOZZI, A.; SCAMBIA, G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update. **Gynecological Endocrinology**, v. 31, n. 8, p. 590-594, 2015.

LENZ, K. M.; MCCARTHY, M. M. Organized for sex-steroid hormones and the developing hypothalamus. **European Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 12, p. 2096-2104, 2010.

LEUNG, J.; CROOK, M. Disorders of phosphate metabolism. **Journal of clinical pathology**, v. 72, n. 11, p. 741-747, 2019.

LING, Y. et al. Association of bone metabolism markers with coronary atherosclerosis and coronary artery disease in postmenopausal women. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 36, n. 3, p. 352-363, 2018.

LUO, T.; KIM, J. K. The role of estrogen and estrogen receptors on cardiomyocytes: an overview. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, n. 8, p. 1017-1025, 2016.

MAHMOOD, S. S. et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. **The lancet**, v. 383, n. 9921, p. 999-1008, 2014.

MARJORIBANKS, J. et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2012.

MARTINS, W. P. Suporte da fase lutea. **Femina**, 2010.

MCGEE, E. A.; HSUEH, A. J. W. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. **Endocrine reviews**, v. 21, n. 2, p. 200-214, 2000.

MEHTA, J. M.; CHESTER, R. C.; KLING, J. M. The timing hypothesis: hormone therapy for treating symptomatic women during menopause and its relationship to cardiovascular disease. **Journal of Women's Health**, v. 28, n. 5, p. 705-711, 2019.

MESSINIS, I. E. From menarche to regular menstruation: endocrinological background. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1092, n. 1, p. 49-56, 2006a.

MESSINIS, I. E. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. **Human reproduction update**, v. 12, n. 5, p. 557-571, 2006b.

MESSINIS, I. E.; MESSINI, C. I.; DAFOPOULOS, K. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. **Reproductive biomedicine online**, v. 28, n. 6, p. 714-722, 2014.

MILLER, W. L.; AUCHUS, R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. **Endocrine reviews**, v. 32, n. 1, p. 81-151, 2011.

MOTTA-MENA, N. V.; PUTS, D. A. Endocrinology of human female sexuality, mating, and reproductive behavior. **Hormones and Behavior**, v. 91, p. 19-35, 2017.

NAFTOLIN, F. et al. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. **F1000Research**, v. 8, 2019.

NELSON, H.D. Menopause. **The Lancet**, v. 371, p. 760-70, 2008.

NEWSON, L. Menopause and cardiovascular disease. **Post reproductive health**, v. 24, n. 1, p. 44-49, 2018.

ONUFRACK, S. J. et al. Investigation of gender heterogeneity in the associations of serum phosphorus with incident coronary artery disease and all-cause mortality. **American journal of epidemiology**, v. 169, n. 1, p. 67-77, 2009.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doenças cardiovasculares**: folha informativa. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>. Acesso em: 01 jan. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Organização Mundial da Saúde. **Doenças Cardiovasculares**, 2017. Disponível em:

[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096). Acesso em: 16 ago. 2020.

PALOMBO, C.; KOZAKOVA, M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. **Vascular pharmacology**, v. 77, p. 1-7, 2016.

PARDHE, B. D. et al. Effect of age and estrogen on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: a population-based study from Nepal. **International journal of women's health**, v. 9, p. 781, 2017.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 2, p. 172-181, 2014.

PARENTE, D. B. Métodos de imagem na avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica. **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. IX-X, 2020.

PATEL, S. et al. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p. 403-411, 2018.

PENIDO, M. G; ALON, U. S. Phosphate homeostasis and its role in bone health. **Pediatric nephrology**, v. 27, n. 11, p. 2039-2048, 2012.

PERK, J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). **European heart journal**, v. 33, n. 13, p. 1635-1701, 2012.

PINTO NETO, A. M. et al. Caracterização das usuárias de terapia de reposição hormonal do Município de Campinas, São Paulo. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, p. 121-127, 2002.

PRENTICE, R. L. et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. **American journal of epidemiology**, v. 170, n. 1, p. 12-23, 2009.

RAZZAQUE, M. S. Osteo-renal regulation of systemic phosphate metabolism. **IUBMB life**, v. 63, n. 4, p. 240-247, 2011a.

RAZZAQUE, M. S. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. **Kidney international**, v. 79, n. 7, p. 708-714, 2011b.

ROSSETTI, M. F. et al. Oestrogens and progestagens: synthesis and action in the brain. **Journal of neuroendocrinology**, v. 28, n. 7, 2016.

SAEED, A.; KAMPANGKAEW, J.; NAMBI, V. Prevention of cardiovascular disease in women. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, v. 13, n. 4, p. 185, 2017.

SAM, S.; FROHMAN, L. A. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 37, n. 1, p. 1-22, 2008.

SAMAVAT, H.; KURZER, M. S. Estrogen metabolism and breast cancer. **Cancer letters**, v. 356, n. 2, p. 231-243, 2015.

SARAIVA, M. V. A. et al. Hormônios hipofisários e seu papel na foliculogênese. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 34, n. 4, p. 206-221, 2010.

SAURETTE, M.; ALEXANDER, R. T. Intestinal phosphate absorption: The paracellular pathway predominates?. **Experimental Biology and Medicine**, v. 244, n. 8, p. 646-654, 2019.

SCHIERBECK, L. L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. **BMJ**, v. 345, 2012.

SCHILLING, C. et al. Genetic polymorphisms, hormone levels, and hot flashes in midlife women. **Maturitas**, v. 57, n. 2, p. 120-131, 2007.

SEGAWA, H. et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 22, p. 19665-19672, 2002.

SHAIKH, A.; BERNDT, T.; KUMAR, R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. **Pediatric Nephrology**, v. 23, n. 8, p. 1203-1210, 2008.

SHUFELT, C. L. et al. Sex-specific physiology and cardiovascular disease. **Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function**, p. 433-454, 2018.

SILVA, J. R. V. Growth factors in goat ovaries and the role of activin-A in the development of early-staged follicles. **Tese de Doutorado**. Utrecht University, 2005.

SIMÃO, A. F. et al. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 6, p. 1-63, 2013.

SIMPSON, E. R. Sources of estrogen and their importance. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 86, n. 3-5, p. 225-230, 2003.

SIQUEIRA, A. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017.

SONU, Y. et al. Effect of oestrogen on altering the serum and urinary levels of calcium, phosphate and magnesium in hysterectomised women compared to natural menopausal south indian women: a case control study. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 31, n. 3, p. 326-331, 2016.

SORPRESO, I. C. E. et al. Female aging. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 6, p. 553-556, 2015.

SPRAGUE, B. L.; TRENTAM-DIETZ, A.; CRONIN, K. A. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2010. **Obstetrics and gynecology**, v. 120, n. 3, p. 595, 2012.

STUENKEL, C. A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 11, p. 3975-4011, 2015.

TAKEDA, E. et al. Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 8, n. 2, p. 191-200, 2004.

TAO, M. et al. Knowledge, perceptions and information about hormone therapy (HT) among menopausal women: a systematic review and meta-synthesis. **PloS one**, v. 6, n. 9, p. e24661, 2011.

VALÉRA, M. et al. Towards optimization of estrogen receptor modulation in medicine. **Pharmacology & therapeutics**, v. 189, p. 123-129, 2018.

VANHOUTTE, P. M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update. **Acta physiologica**, v. 219, n. 1, p. 22-96, 2017.

VERVLOET, M. G. et al. The role of phosphate in kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 27-38, 2017.

VRTAČNIK, P. et al. The many faces of estrogen signaling. **Biochemia medica**, v. 24, n. 3, p. 329-342, 2014.

WATSON, C. S.; JENG, Y.; KOCHUKOV, M. Y. Nongenomic actions of estradiol compared with estrone and estriol in pituitary tumor cell signaling and proliferation. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 9, p. 3328-3336, 2008.

WEBSTER, R. et al. Klotho/fibroblast growth factor 23-and PTH-independent estrogen receptor- $\alpha$ -mediated direct downregulation of NaPi-IIa by estrogen in the mouse kidney. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 311, n. 2, p. F249-F259, 2016.

WILKINSON, H. N.; HARDMAN, M. J. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. **Maturitas**, v. 103, p. 60-64, 2017.

WILLHITE, L. A.; O'CONNELL, M. B. Urogenital atrophy: prevention and treatment. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 21, n. 4, p. 464-480, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leading causes of death and disability: a visual summary of global and regional trends 2000-2019**. Disponível em:

<https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary>. Acesso em: 01 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases**: country profiles 2018. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2019**: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2019.

WU, T.; HAMMOND, G. L. Naturally occurring mutants inform SHBG structure and function. **Molecular endocrinology**, v. 28, n. 7, p. 1026-1038, 2014.

YANG, X.; RECKELHOFF, J. F. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 20, n. 2, p. 133, 2011.

YE, H.; DUDLEY, S. Z.; SHAW, I. C. Intimate estrogen receptor- $\alpha$ /ligand relationships signal biological activity. **Toxicology**, v. 408, p. 80-87, 2018.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **The lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937-952, 2004.

ZHANG, D. et al. Effects of sex and postmenopausal estrogen use on serum phosphorus levels: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006. **American journal of kidney diseases**, v. 63, n. 2, p. 198-205, 2014.

ZOLFAROLI, I.; TARÍN, J. J.; CANO, A. The action of estrogens and progestogens in the young female breast. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 230, p. 204-207, 2018.

## APÊNDICES

**Tabela 1 - Níveis séricos de fosfato em mulheres na menopausa**

Estudo	Amostra (n)	Resultados	Conclusão
Zhang et al., 2014	7.005	Pós menopausa (46-60 anos): 3,7- 4 mg/dL;  Uso de TH: 3,83±0,47 mg/dL, p<0,001; Não uso de TH: 3,98±0,51 mg/dL, p<0,001	Associação entre os níveis séricos de fosfato, sexo, idade e uso de estrógenos na pós menopausa;  Forte associação de menores níveis séricos de fosfato entre mulheres em uso de TH.
Pardhe et al., 2017	496	Pré-menopausa: 3,4±0,6 mg/dL, p<0,001  Pós-menopausa: 3,7±0,5 mg/dL, p<0,001	Idade como um fator relevante para determinação dos níveis séricos de fosfato.
Sonu et al., 2016	140	Pré-menopausa: 3,93±0,1 mg/dL;  Histerectomizadas: 3,93±0,11 mg/dL;  Pós menopausa natural: 4,4-0,16 mg/dL, p=0,019.	Mulheres saudáveis em pré-menopausa e histerectomizadas apresentam menores níveis séricos de fosfato em comparação com aquelas em pós menopausa natural.
Bansal et al., 2013	2.767	TH reduz níveis séricos de fosfato (4,16 mg/dL, p<0,001);  Excreção fracional de fosfato aumenta com o uso de TH (10,20%, p=0,007)	O uso da terapia hormonal se associou com menores níveis de fosfato e maior excreção fracional de fosfato, sugerindo um papel na excreção urinária de fosfato.

**Fonte:** Elaborado pelas autoras

**Tabela 2 - Níveis de fosfato e doença cardiovascular**

Estudo	Amostra (n)	Resultados	Conclusão
Onufrak et al., 2009	13.998	<p>Média de fosfato sérico em mulheres: 3,56 mg/dL <math>\pm</math> 0,46</p> <p>A incidência de doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas, ajustada para a idade, diferiu significativamente entre os quintis de fosfato sérico entre os homens (<math>p = 0,005</math>), mas não entre mulheres (<math>p = 0,37</math>)</p>	<p>Associação entre altos níveis séricos de fosfato e mulheres de idade avançada (<math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <p>Níveis elevados de fosfato não estavam associados com a doença cardiovascular entre as mulheres.</p> <p>Sugere as diferenças sexuais entre os níveis séricos de fosfato, a mortalidade por todas as causas e a doença cardiovascular.</p> <p>Não se sabe se o fosfato atua como um marcador de outros fatores ou é um fator de risco adicional</p>
Foley et al., 2008	15.732	<p>Média do fosfato sérico foi de 3,4 mg/dL</p> <p>Baixos níveis séricos de fosfato estavam associados com doença cardiovascular (RR 0,90) e altos níveis com a morte (RR 1,12)</p> <p>Níveis de fosfato estavam associados com AVC (RRa 1,11) e morte (RRa 1,14) e os produtos de cálcio e fosfato se associaram com ambas as variáveis (RRa 1.15).</p>	<p>Altos níveis séricos de fosfato estão associados com o desenvolvimento de doença cardiovascular</p> <p>Sugere que as alterações no metabolismo do cálcio e do fosfato podem estar envolvidas na patogênese das doenças vasculares</p>
Abramowitz et al., 2010	10.743	<p>Altos valores de fosfato e fosfatase alcalina séricos estavam associados com o aumento do risco de morte</p> <p>Altos valores de fosfato estavam associados com aumento do risco de hospitalização relacionada com a doença cardiovascular (RR 1,17)</p>	<p>Altos níveis de fosfato e fosfatase alcalina, mesmo dentro das concentrações normais, são associados com maior risco de mortalidade e hospitalização relacionada com doença cardiovascular</p>

**FONTE:** Elaborado pelas autoras

**Tabela 3 - Níveis de fosfato e a doença cardiovascular na menopausa**

Estudo	Amostra (n)	Resultados	Conclusão
Zhang et al., 2014	7.005	Menores níveis séricos de fosfato em mulheres em uso de TH não se associam com o PTH e Doença Cardiovascular.	O caráter transversal não permite estimar as mudanças nos níveis séricos de fosfato com os riscos de DCV e mortalidade por todas as causas.
Ix et al., 2011	987	Mulheres que fazem a terapia estrogênica tem menos fosfato sérico (3,73 vs 4,06 mg/dL), maior excreção urinária de fosfato (3,40 vs 3,68) e menor concentração de FGF23 (45,1 vs 68,7 RU/ml), com $p < 0,001$ .	Mulheres de idade avançada, com DCV, que não fazem TH têm níveis maiores de FGF23, fosfato sérico e TMP/GFR do que homens e mulheres que fazem a TH.
Ling et al., 2018	227	Mulheres na pós menopausa com DCV: Cálcio ( $2,33 \pm 0,13$ mmol/L, $p < 0,001$ ); Fosfato ( $1,17 \pm 0,21$ mg/dL, $p = 0,89$ ); PTH ( $31,35$ pg/mL, $p = 0,30$ ) e 25(OH)D ( $44,89$ nmol/L, $p = 0,90$ ).  Mulheres na pós menopausa sem DCV: Cálcio ( $2,26 \pm 0,09$ mmol/L, $p < 0,001$ ); Fosfato ( $1,17 \pm 0,17$ mg/dL, $p = 0,89$ ); PTH ( $34,95$ pg/mL, $p = 0,30$ ) e 25(OH)D ( $44,65$ pg/mL, $p = 0,90$ ).	Não houve associação significativa de fosfato sérico, PTH e 25(OH)D com a DCV. Já os níveis elevados de cálcio sérico estavam associados com a DCV.

**Fonte:** Elaborado pelas autoras