

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: FISILOGIA**

GISLAINE KROLOW CASANOVA

**EFEITOS DO ESTRADIOL 17BETA ORAL BAIXA DOSE E DROSPIRENONA OU
NÃO ORAL ASSOCIADO À PROGESTERONA SOBRE VARIÁVEIS
RELACIONADAS COM FUNÇÃO ENDOTELIAL, INFLAMAÇÃO E PERFIL
METABÓLICO EM PACIENTES NA PÓS-MENOPAUSA RECENTE**

Porto Alegre

2007

GISLAINE KROLOW CASANOVA

**EFEITOS DO ESTRADIOL 17BETA ORAL BAIXA DOSE E DROSPIRENONA OU
NÃO ORAL ASSOCIADO À PROGESTERONA SOBRE VARIÁVEIS
RELACIONADAS COM FUNÇÃO ENDOTELIAL, INFLAMAÇÃO E PERFIL
METABÓLICO EM PACIENTES NA PÓS-MENOPAUSA RECENTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas: Fisiologia.

Orientadora: Prof^a. Dr. Poli Mara Spritzer

Porto Alegre

2007

Este trabalho é dedicado aos meus pais,

João e Eli.

AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora, Prof. Dra. Poli Mara Spritzer, pela dedicação, competência e capacidade de ensinar.

Ao Cezar, pelo entusiasmo e pelo apoio.

À Maria Augusta, pela acolhida no início do mestrado e pela disponibilidade.

À Miriam Santa Helena, pela competência e carinho.

Um agradecimento especial às colegas Fabiane Tiskievicz, Mariana Toscani, Simone Radavelli e Simone Lara, pelos bons momentos e pela amizade.

À enfermeira Emi Thomé, pelo auxílio na coleta dos exames laboratoriais.

A todos os colegas da Unidade de Endocrinologia Ginecológica, pela convivência agradável e apoio durante todo o trabalho: Vitor Carlos Thumé Breda, Scheila Lecke, Andréa Nácul, Débora Martinho Morsch, Polyana Maier, Marcelo Moreto, Denusa Wiltgen, Maria Cristina Matos, Simone Mattiello, Suzana Ruschel, Igor Benedetto, Fernanda do Amarante e Fernanda Missio Mario.

Ao meu amor, Cristiano, que esteve ao meu lado em todos os momentos e nunca me deixou desanimar, força e alegria da minha vida.

Aos amigos incondicionais, Marcelo e Patrícia, por terem me ajudado a qualquer hora e dia, pelas risadas e pela amizade.

Aos amigos Juliana Moura, Jeronimo e Rostanda, pelos tempos de formação em Medicina.

À minha família, em especial a minha irmã, Giseli e minha madrinha, Loni.

RESUMO

A relação entre risco cardiovascular e terapia hormonal na pós-menopausa é controversa. Ainda que o estrogênio endógeno possa estar associado ao menor risco cardiovascular observado em mulheres na pré-menopausa em relação às pós-menopáusicas, grandes ensaios clínicos, como o WHI, falharam em demonstrar efeito benéfico da terapia hormonal. Estes resultados podem ter sido influenciados por uma série de fatores, sendo os mais importantes: idade média das pacientes e tempo de menopausa superiores às candidatas usuais de terapia hormonal, tipo e dose dos hormônios utilizados.

Desenvolvemos ensaio clínico randomizado, cross-over, com objetivo de avaliar os efeitos de dois tipos de tratamento hormonal na menopausa: tratamento oral baixa dose, associação de estradiol 17 β nasal 300 μ cg e drospirenona 2 mg, diário e tratamento não oral, estradiol 17 β nasal diário e progesterona micronizada vaginal, 200 mg, 14 dias por mês, sobre variáveis relacionadas com inflamação e função endotelial, perfil antropométrico, metabólico e hormonal em mulheres na pós-menopausa recente e sem doença clínica evidente.

Quarenta mulheres na pós-menopausa foram alocadas aleatoriamente para iniciar o tratamento hormonal por um dos dois grupos de tratamento: via oral baixa dose (n=20): ou via não oral (n=20). Ao final dos primeiros 2 meses do estudo, o grupo inicialmente tratado com terapia oral passou a receber tratamento não oral por mais 2 meses, e o grupo inicialmente tratado com terapia não oral passou a receber terapia oral também por mais 2 meses. A avaliação laboratorial foi realizada antes e ao final de 2 e 4 meses de tratamento hormonal.

A amostra do estudo foi composta por mulheres com média etária de $51,2 \pm 2,7$ anos e tempo de amenorréia de $23,1 \pm 10$ meses. Após os primeiros 2 meses de tratamento, não houve diferença significativa entre os tratamentos sobre circunferência da cintura, relação cintura/quadril, índice de massa corporal e níveis de pressão arterial. Colesterol total diminuiu em ambos os tratamentos de forma semelhante. O tratamento oral teve um efeito maior em reduzir os níveis de LDL-C. HDL-C, triglicerídeos, glicemia e insulinemia de jejum, glicemia e insulinemia 2 horas após sobrecarga oral de glicose não se modificaram. PCR e FVW

diminuíram significativamente, e fibrinogênio permaneceu inalterado. Após o período de 4 meses de tratamento hormonal, não houve diferença significativa entre os tratamentos sobre circunferência da cintura, relação cintura/quadril, índice de massa corporal e níveis de pressão arterial. Durante o tratamento oral observou-se redução da circunferência da cintura e da relação cintura/ quadril em relação ao basal. Colesterol total diminuiu em ambos os grupos de tratamento, e HDL-C diminuiu discreta, mas significativamente após o tratamento oral, enquanto triglicerídeos diminuíram durante tratamento não oral. A glicemia 2 horas a sobrecarga oral de glicose apresentou valores mais elevados em relação ao basal após tratamento oral. Em contraste, glicemia e insulinemia em jejum e insulinemia 2 horas após sobrecarga oral de glicose não se modificaram. Níveis de FVW encontraram-se significativamente reduzidos após 4 meses de tratamento hormonal

Em conclusão, os resultados obtidos em nosso estudo sugerem que os tratamentos não induziram efeitos deletérios sobre variáveis relacionadas com risco cardiovascular, a curto prazo, em uma população de mulheres na pós-menopausa recente e aparentemente saudáveis. O tratamento hormonal baixa dose por via oral manteve os efeitos benéficos conhecidos do tratamento hormonal por via oral, a redução do colesterol total e do LDL-C, e evitou os efeitos nocivos tradicionalmente atribuídos à via oral: o aumento de marcadores pró-inflamatórios, relacionados à disfunção endotelial. O tratamento hormonal por via não oral mostrou-se também uma alternativa segura, não relacionado à modificações no perfil metabólico e nos marcadores de função endotelial.

Palavras-chave: Função endotelial. Pós-menopausa recente. Tratamento hormonal.

ABSTRACT

The relationship between cardiovascular risk and hormone therapy (HT) for menopause is a contemporary and complex issue. While evidences suggest an association between endogenous estrogen and cardiovascular protection among premenopausal women, recent clinical trials have failed in demonstrate a benefic impact of HT on prevention of cardiovascular events. These results seem to be related by several factors, including selection biases like higher mean age of and time since menopause of participants, fixed type and dosages of hormones administered.

A cross-over, randomized clinical trial was designed in order to evaluate the effects of two types of HT: low dose oral treatment, estradiol 17 β oral 1 mg and drospirenona 2 mg, by day and non-oral treatment, estradiol 17 β nasal 300 μ cg by day and vaginal micronized progesterone, 200 mg/d, 14 days by month on variables associated with endothelial function, anthropometric, metabolic and hormonal variables on early and healthy postmenopausal women.

Forty postmenopausal women were randomly allocated to start with one of the treatments: low dose oral treatment or non-oral treatment. At the end of two months, the group that started with low dose oral treatment passed to receive the non oral treatment for additional two months and vice-versa. Laboratory evaluations were performed before, at 1, 2 and 4 months of HT.

The sample of the study included postmenopausal women presenting mean age of 51.2 \pm 2.7 years and mean time since menopause of 23.1 \pm 10 months. After 2 months, no significant differences were observed between treatments on waist circumference, waist to hip ratio, BMI and arterial pressure. Total cholesterol levels were reduced on both treatments. Low oral dose treatment had greater effect in reducing LDL cholesterol. HDL cholesterol, triglycerides, fast and 2 hours glucose and insulin levels did not change with either treatment. PCR and vW factor levels were reduced in both treatment groups and fibrinogen did not change. After 4 months of low oral dose treatment, a reduction on waist circumference and waist/circumference ratio was found. Total cholesterol was lower than basal levels on both

treatment groups and while HDL cholesterol presented a slight but significant reduction on low oral dose treatment, triglycerides decreased significantly on non oral treatment. Two hours glucose was higher than basal levels but fast glucose and fast or 2 h insulin levels did not change after low oral dose therapy. After 4 months, vW factor decreased only on non oral treatment and PCR and fibrinogens were unchanged on both treatment groups.

In conclusion, the present results suggest that the studied treatments did not induce deleterious effects on variables related to cardiovascular risk, at least at short period of time, in early postmenopausal and apparently healthy women. Low dose oral HT has maintained the well known beneficial effects on lipid profile (lower total and LDL cholesterol) and did not induced an increase on pro-inflammatory or endothelial function markers. On the other hand, non oral HT has shown to be a safe alternative, and was not related to changes on metabolic profile or markers of endothelial function.

Keywords: Early postmenopausal. Endothelial function. Hormone therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS

CC	Circunferência da cintura
CV	Cardiovascular
DCV	Doença cardiovascular
ECLIA	Eletroquimiluminescência
EEC	Estrogênio Equino Conjugado
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
FvW	Fator von Willebrand
GP	Complexo receptor glicoplaquetário
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
MPA	Acetato de Medroxiprogesterona
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
RCQ	Relação cintura/quadril
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TH	Tratamento hormonal
TTGo	Teste de tolerância à glicose oral com 75 g
UEG	Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
US	Ultra-sonografia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – A hipótese do tempo. Efeitos diferentes do tratamento nos estágios inicial ou tardio da doença aterosclerótica	22
Figura 2 – Fator von Willebrand antes e após 2 meses de tratamento hormonal.....	42
Figura 3 – Proteína C reativa antes e após 2 meses de tratamento hormonal.....	43
Figura 4 – Fibrinogênio antes e após 2 meses de tratamento hormonal.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos progestogênios	17
Tabela 2 – Atividades biológicas da progesterona natural e dos progestogênios sintéticos	17
Tabela 3 – Infarto agudo do miocárdio ou morte por doença cardíaca coronariana no grupo tratado e placebo durante 4 anos - HERS	19
Tabela 4 - Risco relativo e absoluto observado EEC/AMP - WHI	20
Tabela 5 – Medidas e testes realizados durante o estudo	36
Tabela 6 - Características clínicas basais das participantes do estudo de acordo com o grupo inicial de tratamento	38
Tabela 7 – Perfil basal hormonal e metabólico das participantes do estudo de acordo com o grupo inicial de tratamento.....	39
Tabela 8 – Variáveis clínicas e antropométricas durante os primeiros 2 meses de tratamento.....	39
Tabela 9 - Efeitos do tratamento oral e não oral sobre perfil metabólico e hormonal após 2 meses	41
Tabela 10 – Medidas clínicas e antropométricas antes e após 2 meses de tratamento hormonal oral e não oral em estudo cross-over.....	46
Tabela 11 – Perfil hormonal e metabólico antes e após 2 meses de tratamento hormonal oral e não oral em estudo cross-over	46
Tabela 12 – Marcadores pró-inflamatórios e de função endotelial antes e após 2 meses de tratamento hormonal oral e não oral em estudo cross-over	47
Tabela 13 – Variáveis metabólicas, hormonais e marcadores de função endotelial com o tratamento não oral.....	48

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS	10
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 A PÓS-MENOPAUSA	13
1.2 O TRATAMENTO HORMONAL NO PERÍODO PÓS-MENOPÁUSICO.....	15
1.3 O TRATAMENTO HORMONAL E O RISCO CARDIOVASCULAR	18
1.4 MARCADORES DE FUNÇÃO ENDOTELIAL	23
1.5 PROTEÍNA C REATIVA.....	23
1.6 FIBRINOGENIO	25
1.7 FATOR von WILLEBRAND	25
2 OBJETIVOS	27
2.1 GERAIS	27
2.2 ESPECÍFICOS	27
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	28
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
3.2 FATOR EM ESTUDO	28
3.3 DESFECHOS	28
3.4 PACIENTES	28
3.4.1 População em estudo	28
3.4.2 Critérios de inclusão	29
3.4.3 Critérios de exclusão	29
3.5 TRATAMENTO HORMONAL	30
3.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	31
3.7 AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	32
3.7.1 Coleta de Sangue e Preparo das Amostras.....	33
3.8 DOSAGENS LABORATORIAIS	33
3.9 FLUXOGRAMA.....	34
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
3.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	37

4	RESULTADOS.....	38
5	DISCUSSÃO.....	49
6	REFERÊNCIAS.....	60
7	CONCLUSÕES.....	74
ANEXOS		
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO.....	77
	ANEXO B – PROTOCOLO DE CLIMATÉRIO.....	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 A PÓS-MENOPAUSA

Os aspectos envolvendo o período do climatério têm recebido especial atenção nas últimas décadas devido ao grande aumento da expectativa média de vida entre as mulheres. Assim, em países desenvolvidos, as mulheres vivem, em média, quase até os 80 anos, enquanto a idade média de ocorrência da menopausa tem se mantido praticamente inalterada, ou seja, ao redor dos 50 anos de idade (WHO, 1996). No Brasil, a expectativa de vida das mulheres, segundo dados divulgados em 2004 pelo IBGE, é de 74,2 anos (www.ibge.gov). Portanto, pode-se concluir que hoje as mulheres passam cerca de um terço de suas vidas em período pós-menopáusico (WHO, 1996), justificando o grande interesse no manejo da paciente climatérica, tanto em termos epidemiológicos e de saúde pública, quanto em investigação científica médica.

A menopausa é definida como ausência permanente das menstruações, em decorrência da perda da função folicular ovariana ou remoção cirúrgica dos ovários. A pós-menopausa abrange os estágios precoce e tardio. O estágio pós-menopáusico precoce define-se como os cinco primeiros anos depois do último sangramento menstrual, e a menopausa tardia como os anos posteriores (SOULES et al., 2001).

O período pós-menopáusico traz intensas modificações hormonais, principalmente a diminuição nos níveis de estrogênio (CLARKSON, 2007), embora o impacto clínico destas alterações hormonais seja variável entre diferentes mulheres, etnias e populações, e apresente influência de fatores socioculturais e psicológicos (OBERMEYER et al., 2007). Os dados do último censo do IBGE mostram que temos 12.772.805 mulheres com mais de 50 anos de idade no Brasil, que representam 15% da população feminina do país (www.ibge.gov, 2000). Um estudo realizado no Brasil mostrou que cerca de 70% das mulheres brasileiras referiram a presença de sintomas menopausais na transição menopausal ou na pós-menopausa (Pedro et al., 2003). Estes resultados foram semelhantes aos encontrados em outras populações latino-americanas, como mulheres mexicanas (73%) e Chilenas (77%) (CHEDRAUI et al., 2007). Por outro lado, em populações orientais a prevalência de sintomas menopausais como

fogachos (ondas de calor) situa-se em torno de 22 % e, mais frequentemente, as mulheres japonesas referem a presença de sintomas como “ondas de frio” (MELBY, 2007).

Mulheres na pós-menopausa, em comparação com mulheres na pré-menopausa, apresentam 2 vezes mais risco de insuficiência coronariana (STAMPFER; COLDITZ, 2004), sendo a doença cardiovascular a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa (MOSCA et al., 2006). Após a menopausa ocorre um aumento exponencial de risco cardiovascular (GOLDEN et al., 2002). Evidências indicam que o estrogênio endógeno, produzido durante o menacme, teria efeito cardioprotetor (MIKKOLA et al., 2002).

O impacto da deficiência estrogênica, característica do período pós-menopáusico, sobre marcadores relacionados à função endotelial tem sido discutido (MATURANA et al., 2007). Ativação de mecanismos pró-inflamatórios e alterações na atividade fibrinolítica parecem ter um importante papel na patogênese da aterosclerose e doença cardiovascular, que se acentuam após a menopausa (CARR, 2003; PRIPP et al., 2005). A menopausa relaciona-se com incremento da disfunção endotelial e diminuição da vasodilatação endotélio-dependente (DUBEY et al., 2005).

O status menopausal e a idade parecem promover modificações no metabolismo do tecido adiposo subcutâneo, abdominal e gluteal, resultando em um padrão de acumulação de gordura central, ou de distribuição andróide (DOUCHI et al., 2007; MISSO et al., 2005). A medida da circunferência da cintura (acima de 88 cm nas mulheres) apresenta forte correlação com fatores de risco cardiovasculares e doença cardiovascular estabelecida, fornecendo um método simples de rastreamento das mulheres com elevado risco de eventos cardiovasculares (MOSCA et al., 2006). Também a medida da relação cintura/quadril (acima de 0,85 cm nas mulheres) está incluída entre os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO) para definição da presença de síndrome metabólica (KAHN et al., 2005), embora seja criticada por alguns autores (LEAN et al., 2002).

A prevalência de síndrome metabólica aumenta com a menopausa e pode parcialmente explicar a aparente aceleração no risco cardiovascular observado em mulheres pós-menopausicas (CHU et al., 2006). A transição menopausal é associada com a emergência de muitos aspectos da síndrome metabólica, incluindo: aumento da deposição de gordura central (DONATO et al., 2006); modificações em direção a um perfil lipídico mais aterogênico, observando-se aumento do LDL-C e triglicerídeos e redução do HDL-C; e aumento dos níveis

de glicose e insulina (COOPER et al., 2007; OTSUKI et al., 2007). A elevação significativa da pressão arterial, que pode ocorrer no período menopausal, é também um importante fator de risco nas mulheres pós-menopausadas (PRESTON et al., 2005).

O tratamento hormonal (TH) na menopausa tem se constituído em importante intervenção farmacológica para o tratamento dos sintomas decorrentes da deficiência estrogênica própria deste período da vida. Grande controvérsia se estabelece quando se considera a razão risco/benefício e a correta seleção de pacientes que podem, em princípio, se beneficiar com o tratamento hormonal (MAIA, Jr. et al., 2006).

1.2 O TRATAMENTO HORMONAL NO PERÍODO PÓS-MENOPÁUSICO

O tratamento hormonal sistêmico inclui dois componentes principais, o estrogênio e o progestogênio. Como estrogênios, o valerato de estradiol natural ou 17 β -estradiol micronizado são frequentemente utilizados na Europa, enquanto os estrogênios conjugados eqüinos (EEC) derivados da urina de éguas prenhes é o produto preferido nos Estados Unidos (SKOUBY et al., 2005). Após ingestão oral, a dose equipotente de 2 mg de valerato de estradiol corresponde a aproximadamente 1,5 mg de 17 β -estradiol micronizado, 0,625 mg de estrogênios eqüinos conjugados, 50 mg liberados por adesivo, 1,5 mg aplicados como gel percutâneo ou 3,0 mg através de administração nasal (KIRAN et al., 2004).

Estrogênios por via oral são hidrolisados a estradiol durante a primeira passagem hepática, e interconvertidos a menos potente estrona (e vice-versa) por oxidação/redução, e ambos, estradiol e estrona podem ser irreversivelmente convertidos à estriol (van de WEIJER et al., 2007). Assim, durante o uso de estrogênios por via oral, a concentração de estradiol nos sinusóides hepáticos é cerca de 4 a 5 vezes a concentração sistêmica de estradiol. Esta concentração suprafisiológica de estrogênios no fígado pode modular a expressão de muitas proteínas hepáticas, como proteínas de fase aguda e fatores pró-coagulantes (MENON et al., 2006). O uso de baixas doses por via oral pode mostrar-se uma alternativa para diminuir esses potenciais efeitos deletérios do tratamento hormonal por via oral (LOBO, 2005). São considerados doses baixas por via oral: 1mg de valerato de estradiol, 1 mg de estradiol micronizado e 0,3 mg de estrogênios eqüinos conjugados (van de WEIJER et al., 2007).

A utilização de estrogênios por via não oral pode ser feita através da via transdérmica (gel ou adesivos), implante percutâneo de liberação lenta e spray nasal (DAVIS et al., 2005). A administração de estrogênios por via não oral evita a primeira passagem hepática e promove uma razão estradiol/estrone mais semelhante a níveis fisiológicos pré-menopáusicos (HEMELAAR et al., 2006b). A administração de estradiol nasal mostrou ser bem tolerada e efetiva, sendo uma via alternativa a administração de estrogênios orais (HEMELAAR et al., 2006a).

Há evidências que a terapia hormonal estrogênica ou combinada sistêmica alivia os sintomas climatéricos, principalmente sintomas vasomotores, sendo que a melhora geralmente é obtida em poucas semanas. O efeito benéfico sobre os sintomas vasomotores é independente da via de administração. Sintomas como fogachos, secura e sensibilidade vaginal, dispareunia, vaginite e cistite recorrentes, cistite pós-coital, nictúria, frequência e urgência urinária respondem bem aos estrogênios (NAMS, 2007). Baixas doses também estão associadas com melhora dos sintomas menopausais, com a prevenção da perda de massa óssea e podem associar-se com menor incidência de eventos colaterais, como mastalgia e sangramento vaginal, melhorando a aderência ao tratamento (ETTINGER, 2007).

Os progestogênios não são disponíveis de qualquer origem natural sem extração e síntese. Os produtos mais comuns são aqueles baseados no esteróide C19 testosterona, os derivados da 17-hidroxiprogesterona, os derivados da 19-norprogesterona, a retroprogesterona, diidrogesterona e a progesterona micronizada. A proteção endometrial é atualmente a única indicação relacionada à menopausa para o uso de progestogênios e pode ser obtida com todos os progestogênios ou com a progesterona natural quando dados sequencialmente ou continuamente no tratamento hormonal sistêmico (ARCHER et al., 2005).

Basicamente, todos os progestogênios têm apenas um efeito em comum, o efeito progestogênico sobre o endométrio, resultando na transformação do endométrio para a fase secretora e na diminuição da espessura endometrial. Observa-se ampla diferença entre os progestogênios e seus múltiplos efeitos biológicos, resultantes da habilidade de cada progestogênio ou do seu metabólito em ligar-se a receptores esteróides específicos (SITRUK-WARE, 2004) (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Classificação dos progestogênios

Progestogênio	Exemplo
Progesterona	Progesterona natural micronizada
Retroprogesterona	Diidrogesterona
Derivados da progesterona	Medrogestona
Derivados da 17 α Hidroxiprogesterona (pregnanos)	Acetato de Medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona
Derivados da 17 α Hidroxinorprogesterona (norpregnanos)	Acetato de nomegestrol
Derivados da 19-Norprogesterona (norpregnanos)	Demegestone, promegestone, nesterone, trimegestone
Derivados da 19-Nortestosterona (estranos)	Noretisterona, acetato de noretisterona, linestrenol, acetato de etinodiol, noretinodrel
Derivados da 19-Nortestosterona (gonanos)	Norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato, dienogest
Derivados da Espironolactona	Drospirenona

Fonte: Adaptado de Schindler et al. (2003)

Tabela 2 – Atividades biológicas da progesterona natural e dos progestogênios sintéticos

Progestina	Prog.	Anti-gonad.	Anti-estrog.	Estrog.	Androg.	Anti-androg.	Glico-cortic.	Anti-miner. cortic.
Progesterona	+	+	+	-	-	±	+	+
Diidrogesterona	+	-	+	-	-	±	-	-
Ac. Clormadinona	+	+	+	-	-	+	+	-
Ac. ciproterona	+	+	+	-	-	++	+	-
Ac. megestrol	+	+	+	-	±	+	+	-
AMP	+	+	+	-	±	-	+	-
Nomegestrol	+	+	+	-	-	±	-	-
Drospirenona	+	+	+	-	-	+	-	+
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-
Linestrenol	+	+	+	+	+	+	-	-
Noretinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

Fonte: Adaptado de Schindler et al. (2003): (+) Efetivo; (±) pouco efetivo; (-) não efetivo. Prog.: progestagênico. Anti-gonad: anti-gonadotrófico. Anti-estrog.: anti-estrogênico. Estrog.: estrogênico. Androg.: androgênico. Glico-cortic.: glico-corticóide. Anti-miner.cortic.: anti-mineralocorticóide. AMP.: acetato de medroxiprogesterona.

Existe atualmente profunda discussão a respeito do impacto dos progestogênios utilizados em adição aos estrogênios no tratamento hormonal combinado (ARCHER, 2007). Diferentes tipos de progestogênios apresentam propriedades farmacodinâmicas diferentes e podem ter impactos diversos sobre o risco cardiovascular (KWOK et al., 2004). Progestogênios com perfil menos androgênico e mais semelhante à progesterona natural podem apresentar maior benefício cardiovascular, por não interferirem no efeito benéfico dos estrogênios sobre os lipídeos (PHILLIPS et al., 2005)

A progesterona natural micronizada pode ser utilizada por via oral ou vaginal, garantindo também efeito antiproliferativo endometrial (DI et al., 2005; VILODRE et al., 2003). A progesterona natural micronizada possui significativa ação anti-mineralocorticóide e anti-androgênica. A atividade anti-androgênica evita a interferência com os efeitos dos estrogênios sobre os lipídeos, e assim, a utilização de progesterona micronizada é associada com melhora do perfil lipídico no tratamento hormonal (LEE et al., 2007). A administração de progesterona vaginal pode resultar em elevada concentração no útero e menor distribuição hormonal sistêmica, evitando potenciais efeitos colaterais da administração sistêmica de progestogênios (CICINELLI et al., 2005).

A drospirenona é um análogo da espironolactona com perfil biológico e farmacológico similar à progesterona endógena, especialmente em relação a suas atividades anti-mineralocorticóides e anti-androgênicas. A drospirenona antagoniza o estímulo estrogênio-induzido sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e bloqueia a testosterona via ligação com seus receptores. Devido a essas características, pode potencialmente reduzir o peso corporal, a pressão arterial, os níveis de LDL-C e aumentar os níveis de HDL-C (KRATTENMACHER, 2000).

1.3 O TRATAMENTO HORMONAL E O RISCO CARDIOVASCULAR

Dados de estudos epidemiológicos sobre o impacto do tratamento hormonal na pós-menopausa sobre marcadores de inflamação e função endotelial são controversos, existindo atualmente profunda discussão a respeito do uso da terapia hormonal e seus efeitos cardiovasculares, demonstrados em ensaios clínicos publicados recentemente (GRADY et al., 2000; GRADY et al., 2002; HULLEY et al., 1998; HULLEY et al., 2002; ROSSOUW et al., 2002 WHI Study, 2002; WHI STUDY, 2004). Estes estudos, especialmente o WHI Study, mostraram aumento de risco de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e trombose, em mulheres tratadas com terapia hormonal (GRADY; HULLEY, 2000; GRADY et al., 2000; GRADY et al., 2002; HULLEY et al., 1998; HULLEY et al., 2002; ROSSOUW et al., 2002; WHI Study, 2002; ANDERSON et al., 2004; WHI STUDY, 2004). Já estudos observacionais demonstraram relação causal entre o uso da terapia hormonal e redução do risco de doença cardiovascular (GRODSTEIN et al., 2000; NURSES HEALTH STUDY, 2000).

O Nurses Healthy Study (GRODSTEIN et al., 2000) se notabilizou como um dos principais estudos observacionais avaliando o uso de TH na prevenção primária das DCV. O período de seguimento iniciou em 1976, com 121.700 enfermeiras entre 30 e 55 anos, que completaram um questionário enviado pelo correio sobre o uso de terapia hormonal e história médica. Em sua última publicação, no ano 2000, avaliou 70 533 mulheres pós-menopausadas e apontou um risco relativo de eventos coronarianos em usuárias de TH de 0,61 (IC 95% 0,52-0,71). De um modo geral, pouca relação foi observada entre terapia hormonal combinada e risco de DCV (eventos coronarianos maiores e acidente vascular cerebral) (RR 0,91 – IC 0,75-1,11).

O estudo HERS (The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) (HULLEY et al., 1998), prospectivo, duplo cego e controlado por placebo, acompanhou por um período de 4,1 anos 2763 mulheres com média etária de 66,7 anos com o objetivo de analisar o efeito da associação EEC 0,625 mg + AMP 2,5 mg contínuo, na prevenção de novos eventos em pacientes com coronariopatia prévia. Os seus resultados em números absolutos e risco relativo podem ser observados na tabela 3. O risco foi maior nas usuárias de TH no primeiro ano de uso, desapareceu no 2º ano e ao longo de todo período do ensaio não se observaram diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 3 – Infarto agudo do miocárdio ou morte por doença cardíaca coronariana no grupo tratado e placebo durante 4 anos - HERS

	Tratado	Placebo	RR (IC – 95%)
1º ano	57 casos	38 casos	1,52 (1,01-2,29)
2º ano	47 casos	48 casos	1,00 (0,67-1,49)
3º ano	35 casos	41 casos	0,87 (0,55-1,37)
4º ano	33 casos	49 casos	0,67 (0,43-1,04)

O estudo HERS foi ampliado para um seguimento de mais 2,7 anos, passando a ser um estudo aberto (não duplo-cego) que incluiu 1165 mulheres no grupo placebo e 1156 no grupo tratado com EEC+AMP (HERS II). Os resultados encontrados não mostraram diferenças em relação à ocorrência de infarto agudo não fatal do miocárdio, mortes por doença coronariana ou outros eventos cardiovasculares, exceto para arritmia ventricular não fatal, que foi maior no grupo tratado (GRADY et al., 2002).

Em 2002 foi publicado o estudo WHI (Womens Health Initiative), que objetivava estudar o efeito da terapêutica hormonal como proteção primária contra a ocorrência de DCV,

entre outros eventos. O estudo foi planejado para um seguimento de 8,5 anos, mas foi interrompido após 5,2 anos, baseado no aumento de riscos que excedia os benefícios do tratamento. As participantes tinham em média 63,3 anos e receberam EC 0,625 mg combinado a AMP 2,5 mg/dia (n=8506) ou placebo (n=8102) (ROSSOUW et al., 2002). Os resultados encontrados referentes à avaliação de risco CV estão sumarizados na tabela 4:

Tabela 4 - Risco relativo e absoluto observado EEC/AMP - WHI

Evento	Risco Relativo CEE/AMP x placebo	Risco absoluto Placebo	10 000 pessoas/ano CEE/AMP
Eventos CV	1.29 (1.02-1.63)	30	37
IAM não fatal	1.32 (1.02-1.72)	23	30
Morte por DCV	1.18 (0.7 – 1.97)	6	7
AVC	1.41 (1.07-1.85)	21	29
TEV	2.07 (1.49 – 2.87)	13	26
TEP	2.13 (1.39 – 3.25)	8	16

Adaptado de JAMA 2002; 288:321-333

O braço do estudo WHI que utilizava apenas estrogenerioterapia (EEC 0,625 mg) foi interrompido em 2004. A análise dos dados demonstrou que o uso de estrogênios, isoladamente, não alterou o risco de doenças cardíacas (RR 0.91 IC 0.75-1.12), mas aumentou o risco de AVC (RR 1.39 IC 1.10-1.77) (WOMENS HEALTH INITIATIVE STEERING COMMITTEE, 2004; ANDERSON et al., 2004)

As diferenças observadas nos resultados dos ensaios clínicos e estudos observacionais estão relacionadas a questões biológicas e metodológicas, mas a idade em que as mulheres iniciam a TH parece ser provavelmente um dos pontos críticos (WINDLER et al., 2007).

Estudos em primatas (CLARKSON et al., 2005) e outros modelos animais (HANKE et al., 1999; ROSENFELD et al., 2002) suportam a evidência que os efeitos benéficos da TH na prevenção da aterosclerose ocorrem somente se a TH for iniciada antes do desenvolvimento de aterosclerose avançada (“hipótese do tempo”). Aterosclerose é um processo inflamatório progressivo e complexo, caracterizado pela perda gradual dos mecanismos vasculares ateroprotetores e pela emergência de instabilidade e susceptibilidade da placa aterosclerótica à ruptura (LIBBY, 2002). A hipótese do tempo sustenta que os estrogênios atuam sobre as células do leito vascular e células inflamatórias que participam do progresso da aterosclerose de maneira diferente, na dependência do estágio precoce ou tardio da doença. Precocemente,

níveis fisiológicos de terapia estrogênica podem melhorar ou reverter a disfunção endotelial que ocorre antes do desenvolvimento de lesão aterosclerótica avançada (CLARKSON; APPT, 2005; MENDELSON et al., 1999). Em lesões ateroscleróticas avançadas, no entanto, a biologia celular existente providencia um substrato alterado e a iniciação tardia de TH aumenta a susceptibilidade a anormalidades inflamatórias e hemostáticas (figura 1) (MENDELSON et al., 2005; ZANGER et al., 2000).

Considerando que os grandes ensaios clínicos citados nos parágrafos anteriores alocaram pacientes em sua maioria com mais de 60 anos de idade a “hipótese do tempo” não pôde ser testada e contribui para a presente confusão na interpretação destes estudos quanto aos efeitos cardiovasculares (MENDELSON; KARAS, 2005).

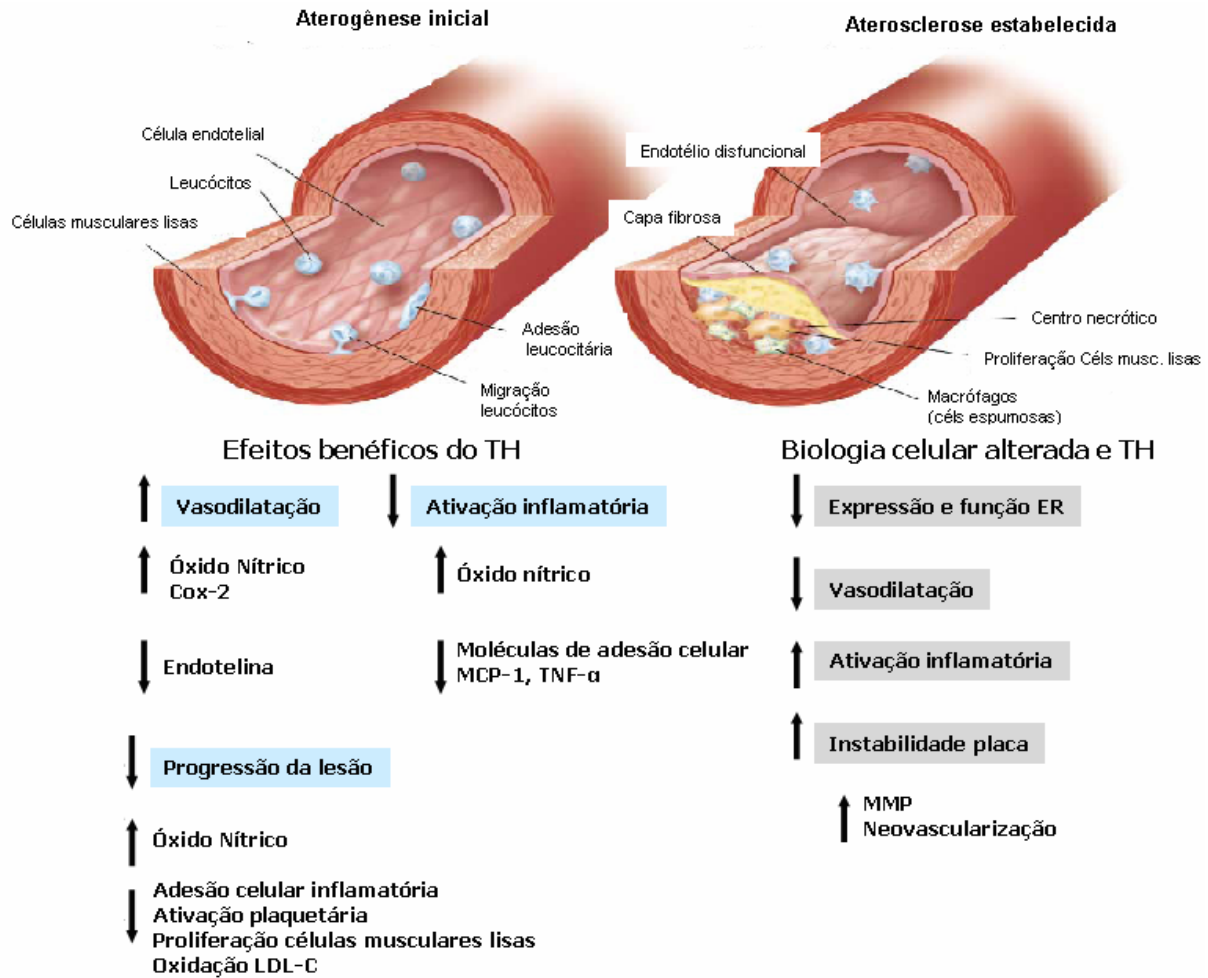


Figura 1 – A hipótese do tempo. Efeitos diferentes do tratamento nos estágios inicial ou tardio da doença aterosclerótica

Fonte: Mendelsohn e Karas (2005). LDL-C, lipoproteína de baixa densidade; CAMs, moléculas de adesão celular; MCP-1, monócito quimioatrativo -1; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; VSMC, músculo liso vascular; MMP, metaloproteinase de matriz; COX-2, cyclooxygenase 2.

O principal fator associado com a progressão da aterosclerose subclínica é o tempo após a menopausa. Em mulheres com 35 anos de idade, somente placas ateroscleróticas mínimas existem nas artérias coronárias. Evolução ativa das lesões ocorre durante a década dos 45 aos 55 anos, quando usualmente acontece a menopausa, e complicações cardiovasculares clínicas geralmente apresentam-se ao redor dos 65 anos de idade ou mais (Dubey, Imthurn, Barton, and Jackson, 2005). Aumento significativo da prevalência de placas e da espessura íntima-média arterial manifesta-se 5 a 8 anos após a menopausa (SUTTON-TYRRELL et al., 1998).

Portanto, é aceitável considerar que durante o período inicial da pós-menopausa exista uma “janela de oportunidade”, quando o tratamento hormonal pode conferir cardio-proteção e

inibição da aterosclerose, como demonstrado em estudos observacionais (BRZEZINSKI et al., 2005; LOBO, 2005). São necessários novos estudos avaliando o impacto da TH sobre o risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa recente (NAMS, 2007), bem como o uso de diferentes vias de administração e de doses baixas de estrogênios e progestogênios (LOBO, 2005).

1.4 MARCADORES DE FUNÇÃO ENDOTELIAL

A disfunção endotelial pode ser definida genericamente como a diminuição da capacidade do endotélio em manter suas funções e tem sido proposta como mecanismo precursor importante no desenvolvimento da aterosclerose (ANDERSON, 1999), podendo ser caracterizada por um desbalanço entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores, entre mediadores pró-coagulantes e pró-fibrinolíticos, ou entre estimulantes e inibidores da proliferação celular (CARAMORI et al., 2000). Condições como idade, menopausa, dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia, diabetes mellito e tabagismo são associadas com disfunção endotelial (BLANN, 2003).

Diversas evidências indicam que a disfunção endotelial e a presença de um baixo grau de inflamação crônica têm um papel importante na patogênese das doenças aterotrombóticas (ROSS, 1999); LIBBY, 2002; BLANN, 2003; LUCAS et al., 2006; JARVISALO et al., 2006). Recentes estudos têm demonstrado que o incremento dos níveis de algumas proteínas derivadas do endotélio (van BAAL et al., 1999), de marcadores pró-inflamatórios (LEVINSON, 2006) e de fatores da coagulação (DANESH et al., 2005) se relacionam com pior prognóstico cardiovascular. A medida dos níveis de algumas proteínas derivadas do endotélio e de marcadores de inflamação pode auxiliar na avaliação de risco cardiovascular em diversas populações (FOLSOM et al., 1997; RIDKER et al., 1998).

1.5 PROTEÍNA C REATIVA

A proteína C reativa (PCR) é um marcador de inflamação e destruição tecidual. Tradicionalmente, níveis de proteína C reativa maiores que 10 mg/L tem sido associados com infecções e doenças auto-imunes. Fisiologicamente, a PCR exerce um importante papel na resposta do organismo a agentes bacterianos, ligando-se às suas superfícies de membrana

(ricas em fosfocolina e fosfoetanolamina), e ativando a via clássica do complemento. Também participa de uma variedade de ações protetoras em diversas condições inflamatórias, provavelmente devido a uma ação de “limpeza” de debris celulares e células apoptóticas, através da sua ligação com membranas celulares danificadas. Assim, a PCR está relacionada com a ativação do complemento, estímulo a fagocitose e ligação com receptores de imunoglobulinas (BLACK et al., 2004), e presumivelmente contribui para capacidades defensivas e adaptativas (SAMOLS et al., 2002; SAMOLS; AGRAWAL; KUSHNER, 2002).

Contudo, sob condições peculiares, como no microambiente pró-oxidante existente na placa aterosclerótica, é possível que as ações da PCR contribuam para dano tecidual e progressão de aterosclerose (LEVINSON et al., 2006). A PCR é sintetizada principalmente nos hepatócitos, sob estímulo das citocinas, notadamente da IL-6 (TALL, 2004), sendo também produzida na lesão aterosclerótica (especialmente pelas células musculares lisas e macrófagos), nos neurônios, nos rins e nos macrófagos alveolares. O estímulo para liberação de proteína C reativa seria a liberação de citocinas pró-inflamatórias em cascata, pela peroxidação de lipídeos e a infecção. O tecido adiposo, também, está sendo associado com a produção de citocinas (como fator de necrose tumoral alfa e IL-6), e poderia contribuir para a liberação de PCR (JIALAL et al., 2004; TALL, 2004).

A PCR vem sendo considerada um fator de risco independente para DCV, e a inclusão da medida dos níveis basais de PCR nos modelos de avaliação de risco CV pode melhorar o valor preditivo destes modelos (RIDKER et al., 1998). A avaliação combinada de PCR e LDL-C mostrou-se um método superior de detecção de risco CV, em relação à medida de um destes fatores isoladamente (RIDKER et al., 2002). Clinicamente, níveis de PCR menores que 1 mg/L são considerados baixo risco cardiovascular, entre 1,0 e 3,0 mg/L moderado risco cardiovascular e acima de 3,0 mg/L elevado risco cardiovascular (RIDKER et al., 2002).

Níveis de PCR também podem indicar a presença de síndrome metabólica (BLACK et al., 2004; JIALAL et al., 2004; RIDKER et al., 2003) e a incidência de diabetes melito tipo 2. Os níveis de PCR correlacionam-se com triglicérides, obesidade, pressão arterial, glicemia de jejum, e também com resistência insulínica, disfunção endotelial e piora da fibrinólise (RIDKER; MORROW, 2003; LEVINSON 2006). O aumento do tecido adiposo abdominal, observado com a menopausa, representa uma importante fonte de produção de citocinas que podem estimular a produção hepática de PCR (PICHE et al., 2005). Altas concentrações de PCR na pós-menopausa estão associadas com perfis metabólico e antropométrico (elevações

do IMC, circunferência da cintura, aumento do tecido adiposo visceral e subcutâneo) deteriorados (PICHE et al., 2005).

1.6 FIBRINOGENIO

O fibrinogênio plasmático é um importante componente da cascata de coagulação, exercendo um papel vital em muitos processos fisiopatológicos do corpo relacionados à inflamação, aterogênese e trombogênese, entre eles: participação na cascata de coagulação como substrato para formação da fibrina e assim, do coágulo; promoção da agregação e adesão plaquetária; promoção da proliferação de células musculares lisas; retenção de lipídeos na placa aterosclerótica; modulação da função endotelial e aumento da viscosidade do sangue (KAMATH et al., 2003)

Estudos em animais sugerem que a deposição de fibrina sustenta o processo de doença inflamatória, indicando que o aumento do fibrinogênio após lesão tecidual e conseqüente deposição de fibrina talvez modulem a inflamação, induzindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias e estimulando a migração, proliferação e adesão celular e o processo de formação do trombo (JENSEN et al., 2007). A trombose representa um mecanismo patológico de hemostase (RIDDEL Jr. et al., 2007), tendo um papel central na gênese e na progressão da doença cardiovascular (CANO et al., 2001).

Mulheres pós-menopáusicas possuem uma atividade fibrinolítica menos eficiente que as pré-menopausicas, sugerindo que durante o menacme o estrogênio e/ou a progesterona contribuiriam para o equilíbrio hemostático. O fator de confusão ou variável de maior importância a ser considerada é o próprio processo de envelhecimento (CAMPIOLO; MEDEIROS, 2003). Modificações nos fatores de coagulação e fibrinólise associadas à pós-menopausa podem participar do incremento de risco cardiovascular observado neste período (PRIPP et al., 2005).

1.7 FATOR von WILLEBRAND

Fator von Willebrand é uma glicoproteína produzida por megacariócitos e células endoteliais (SADLER, 1991), com dois papéis biológicos: mediar a adesão e agregação das

plaquetas no local de lesão vascular e transportar o fator VIII na circulação, formando o complexo fator VIII/fator von Willebrand. Ambas as funções são essenciais para adequada hemostase e reparo dos tecidos após trauma tecidual. No entanto, em condições patológicas, o Fator von Willebrand pode participar dos processos que levam a oclusão arterial e trombose (RUGGERI et al., 1993), sendo atualmente reconhecido como um marcador de dano endotelial e aterosclerose pré-clínica (CUSHMAN et al., 1999).

O papel do FvW na formação do trombo vascular envolve múltiplas atividades em seqüência temporal. Primeiro, o FvW da matriz subendotelial, bem como do plasma, é rapidamente adsorvido quando exposto as estruturas relacionadas ao dano vascular, interagindo com o complexo receptor glicoproteico plaquetário (GP) Ib-IX-V; iniciando a adesão plaquetária e gerando um sinal que ativa o complexo receptor GP IIb-IIIa. Após a ativação do GP IIb-IIIa, as plaquetas “atacam” o local de injúria, aderindo de forma irreversível ao local de lesão. Plaquetas adicionais são recrutadas, contribuindo para o crescimento do trombo (agregação plaquetária). Esse processo é mediado pelo FvW presente na circulação, bem como pelo FvW agudamente liberado das plaquetas e células endoteliais após estímulo. Nenhuma dessas funções é exclusiva do FvW, e outras proteínas de adesão podem eficientemente mediar um ou mais desses passos, dependendo das condições hemodinâmicas. No entanto, sob condições de elevado “shear stress”, como encontrado em pequenos vasos ou vasos estenosados, a presença de FvW parece ser absolutamente necessária para a formação do trombo (RUGGERI; WARE, 1993). Kumari et al. (2000), em estudo que incluiu 1837 mulheres, observaram associação positiva entre FvW, fibrinogênio, insulinemia de jejum e pós-prandial e glicemia de jejum e pós-prandial. Em adição aos fatores de risco tradicionais para acidente vascular cerebral (idade, tabagismo, diabetes, uso de medicações anti-hipertensivas, presença de doença arterial coronariana, hipertrofia ventricular esquerda e raça), fatores como níveis de FvW, índice de massa corporal, relação cintura/quadril, HDL-C, níveis de albumina, consumo de álcool e espessura da camada íntima-média da artéria carótida podem contribuir para predizer o risco de um evento cerebral vascular (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) (CHAMBLESS et al., 2004). A idade (DE et al., 2006; KUMARI et al., 2000) e o período pós-menopausal também podem estar associados à aumento dos níveis de FvW, e esse incremento nos valores de FvW pode relacionar-se ao maior risco cardiovascular durante o processo de envelhecimento (PRIPP et al., 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Considerando os aspectos apresentados, desenvolvemos ensaio clínico randomizado com objetivo de avaliar os efeitos de dois tipos de tratamento hormonal na menopausa: a) a associação estradiol 17 β oral baixa dose e drospirenona e b) estradiol 17 β nasal associado à progesterona micronizada vaginal, sobre variáveis relacionadas com inflamação e função endotelial, perfil antropométrico, metabólico e hormonal em mulheres na pós-menopausa recente.

2.2 ESPECÍFICOS

1. Determinar os efeitos de cada tratamento sobre:
 - a. variáveis antropométricas e pressão arterial;
 - b. perfil hormonal e metabólico;
 - c. níveis de proteína C-reativa, fator von Willebrand e fibrinogênio.
2. Comparar os resultados obtidos para as variáveis estudadas entre os 2 tratamentos.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo prospectivo randomizado controlado cruzado “*cross-over*”.

3.2 FATOR EM ESTUDO

- Tratamento hormonal oral e não oral

3.3 DESFECHOS

- Dados antropométricos: índice de massa corporal, circunferência da cintura;
- Variáveis metabólicas: glicemia e insulinemia de jejum e 2 h após teste tolerância oral à glicose com 75 gramas (TTGo), colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos;
- Marcadores de função endotelial: Proteína C reativa, fator von Willebrand e fibrinogênio.

3.4 PACIENTES

3.4.1 População em estudo

Pacientes pós-menopáusicas com sintomas climatéricos, que não tenham feito uso de terapia hormonal há pelo menos 3 meses.

Para obtenção da amostra foi realizada abertura de agenda de pesquisa na Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, com divulgação do projeto na

mídia através do Departamento de Imprensa do HCPA. O conteúdo do texto divulgado foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do grupo de pós-graduação e pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA).

As interessadas em participar do estudo entravam em contato com a autora através de um telefone para agendamento de uma reunião. A reunião desenvolvia-se em grupos, formados por 10 a 15 mulheres e a equipe do projeto, onde eram discutidos aspectos relacionados à saúde na pós-menopausa, indicações e contra-indicações de terapia hormonal, objetivos do estudo, cronograma e medicações utilizadas.

Após esta reunião, as mulheres com sintomas climatéricos interessadas em participar do estudo e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão (listados abaixo), marcavam a primeira consulta na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do HCPA, onde eram incluídas no protocolo de climatério (Anexo A).

3.4.2 Critérios de inclusão

- 6 meses ou mais de amenorréia e níveis de FSH $>$ ou $=$ a 35 mUI/ml
- Menopausa há 3 anos ou menos
- Idade entre 42 e 58 anos.

3.4.3 Critérios de exclusão

- Idade de menopausa inferior a 40 anos
- Uso de medicação hormonal (TH) nos três meses que antecederam o estudo
- Diabetes mellitus
- Espessura endometrial maior que 0,5 cm ao exame ultrasonográfico
- Câncer de mama, cólon ou endométrio
- História de trombo-embolismo ou doença cardiovascular estabelecida

- Histerectomia prévia.

3.5 TRATAMENTO HORMONAL

Tratamento hormonal oral:

Estradiol 1 mg e drospirenona 2 mg, comprimidos por via oral (Angeliq®, cedido por Schering do Brasil); cartela com 28 comprimidos.

Prescrição: 1 comprimido via oral 1 vez ao dia, no mesmo horário, por 28 dias. Após término da 1º cartela prosseguir o início da 2º cartela, completando 56 dias de tratamento hormonal por via oral de forma contínua.

Tratamento hormonal não oral:

17β estradiol nasal (Aerodiol® spray nasal – 60 doses de 1,5 mg, cedido por Servier do Brasil) e progesterona micronizada natural 200 mg (Utrogestan® 200 mg, 14 cápsulas uso vaginal, Farmaquímica).

Prescrição:

Spray nasal – 1 jato (1,5 mg) em cada narina (ao total 3 mg), 1 vez ao dia, preferencialmente no mesmo horário. Não inspirar durante a aplicação e não “assoar” o nariz logo após a aplicação. Ao terminar o primeiro frasco (30 dias), iniciar novo frasco, completando 2 meses de tratamento contínuo.

Progesterona micronizada natural – 1 cápsula intra-vaginal à noite, por 14 dias, do 15º ao 28º dia de cada mês de tratamento com spray nasal. Permanecer deitada após a aplicação da cápsula por pelo menos 3 horas.

As pacientes foram divididas entre os grupos (terapia oral e terapia não oral) para início do tratamento por alocação aleatória (sorteio).

Foram selecionadas para 1º consulta 54 mulheres, e incluídas no estudo 43 mulheres. 22 pacientes iniciaram pelo tratamento oral e 21 pacientes iniciaram pelo tratamento não oral.

No grupo que iniciou pelo tratamento oral, 2 pacientes não completaram os primeiros 2 meses do estudo (desistência). No grupo que iniciou pelo tratamento não oral, 1 paciente não completou os primeiros 2 meses do estudo (desistência). Assim, vinte mulheres que iniciaram o tratamento recebendo medicação por via oral e vinte mulheres que iniciaram o tratamento recebendo medicação por via não oral completaram o estudo.

Todas receberam ambas as terapias hormonais de forma seqüencial, ou seja, não houve período de suspensão entre os tratamentos. Ao final dos primeiros 2 meses do estudo, o grupo inicialmente tratado com terapia oral passou a receber tratamento não oral por mais 2 meses, e o grupo inicialmente tratado com terapia não oral passou a receber terapia oral também por mais 2 meses.

3.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica foi realizada antes, 1, 2, 3 e 4 meses após início da terapia hormonal.

Foram realizados anamnese e exame físico padronizados, incluindo história reprodutiva e de doenças correlatas e determinação de medidas corporais (pressão arterial, peso, altura, índice de massa corporal, circunferência da cintura, relação cintura/quadril).

As pacientes foram orientadas a apresentarem, na primeira consulta, mamografia e citopatológico de colo de útero recentes (< 1 ano), conforme estudos prévios (SPRITZER et al, 2003; VILODRE et al, 2003) e de acordo com a rotina de assistência à mulher no climatério.

Antes do início do tratamento hormonal, todas as mulheres foram submetidas à avaliação endometrial por ultra-sonografia pélvica transvaginal. A ultra-sonografia foi realizada por pós-graduandos do grupo de Endocrinologia Ginecológica, habilitados para realização de ecografias pélvicas, em equipamento de ultra-sonografia portátil ALOKA (obtido com recursos FAPERGS, responsabilidade patrimonial para UFRGS - Dra. Poli Mara Spritzer), no mesmo dia da primeira consulta da paciente.

Medidas antropométricas:

- Peso: Verificado na balança antropométrica Filizola com escala de 100 g. A balança e a escala deveriam estar equilibradas, a paciente deveria estar com roupas leves e descalça.
- Altura: Verificada no estadiômetro fixo na parede. A paciente deveria estar em posição ereta e descalça.
- Pressão arterial: Realizada com a paciente em repouso há pelo menos 10 minutos, com os pés no chão e os braços apoiados sobre uma mesa na altura do coração. Foram realizadas duas medidas, pelo mesmo examinador, com intervalo de pelo menos 5 minutos. A pressão sistólica foi definida como o I (primeiro) som de Korotkoff, e a pressão diastólica como o V (quinto) som de Korotkoff (CHOBANIAN et al., 2003)
- Circunferência da cintura: Medida com fita métrica inextensível. A paciente deveria estar em pé e com as pernas afastadas, com o abdômen relaxado, medindo-se no nível da menor circunferência entre as cristas ilíacas e as costelas inferiores (CALLAWAY et al., 1988).
- Circunferência do quadril: Medida com fita métrica inextensível no nível da protusão mais proeminente das nádegas (CALLAWAY et al., 1988).
- Razão cintura-quadril (C/Q): Calculado dividindo-se a medida da circunferência da cintura pela circunferência do quadril (CALLAWAY et al., 1988).
- Índice de massa corporal (IMC): Calculado pela fórmula peso (kg)/altura² (m). Considera-se obesidade o IMC ≥ 30 Kg/m² e sobrepeso o IMC 25-29,9 Kg/m² (WHO, 1997).

3.7 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial foi realizada antes e ao final de 2 e 4 meses de tratamento hormonal. Durante o tratamento não oral as pacientes coletaram também exames antes do início da progesterona vaginal micronizada cíclica no 2º mês de tratamento não oral.

Assim, as pacientes realizaram, ao total, 4 coletas de exames laboratoriais:

- Coleta basal
- Coleta aos 56 dias de tratamento hormonal por via oral
- Coleta aos 42 e 56 dias de tratamento hormonal por via não oral.

3.7.1 Coleta de Sangue e Preparo das Amostras

Todas as pacientes foram orientadas a dirigirem-se à Unidade de Endocrinologia Ginecológica (UEG) às 7:30 horas, em jejum de pelo menos 12 horas. As coletas de exames laboratoriais foram realizadas por enfermeira do grupo, habilitada para atividade, com a paciente sentada e em repouso há pelo menos 10 minutos.

3.8 DOSAGENS LABORATORIAIS

Todas as dosagens foram realizadas no Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

- Colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, e glicose: Determinados por método enzimático-colorimétrico – Bayer 1650 Advia System (Mannheim, Germany).
- LDL colesterol: Determinado pela fórmula $LDL = \text{Colesterol total} - HDL - \text{triglicerídeos} / 5$.
- LH e FSH: Determinados por imunoensaio eletroquimiluminescência (ECLIA) (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Coefficiente de variação intra e inter-ensaio para LH: respectivamente 1.8% e 4.8%

Coefficiente de variação intra e inter-ensaio para FSH: 1.8% e 3.3% respectivamente.

Sensibilidade: 0.12 IU/L para LH e 0.05 IU/L para FSH.

- Estradiol: Determinado por ECLIA (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)

Coefficiente de variação intra e inter-ensaio: 5.7% e 6.4% respectivamente.

Sensibilidade: 5.0 pg/mL.

- Insulina: Determinado por ECLIA (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)

Coefficiente de variação intra e inter-ensaio: 2.0% e 4.3% respectivamente.

Sensibilidade: 0.200 μ IU/mL.

- Fibrinogênio: Determinado por método coagulométrico (Diagnostica Stago, Asnières, France).

Coefficiente de variação intra e inter-ensaio: 3,3% e 10.0% respectivamente.

Sensibilidade: 4 segundos.

- Proteína C reativa ultra-sensível: Determinado por método nefelométrico (Dade Behring Marburg, Marburg, Germany).

Coefficiente de variação intra e inter-ensaio: 4,4% e 5,7% respectivamente.

Sensibilidade: 0,17 mg/L .

- Fator von Willebrand: Determinado por imuno-turbidimetria (STA - Liatest, Diagnostica Stago, France).

Coefficiente de variação intra e inter-ensaio: 1,9% e 2,9% respectivamente.

Sensibilidade: 2%.

3.9 FLUXOGRAMA

- Participação na reunião do grupo de pesquisa

Consulta 1:

- Esclarecimentos sobre o projeto
- Anamnese e exame físico previamente descritos
- Questionário de sintomas menopausais
- Avaliação da última revisão ginecológica: Citopatológico de colo de útero e mamografia bilateral
- Fornecimento do Termo de Consentimento pós-informação (anexo 2)
- Realização de ecografia pélvica transvaginal
- Marcado data para coleta de exames laboratoriais basais e retorno ao ambulatório em cerca de 15 dias.

Consulta 2:

- Retorno com resultado de exames
- Anamnese e exame físico
- Questionário de sintomas menopausais
- Avaliação de exames laboratoriais → De acordo com os critérios de inclusão e de exclusão → Alocação aleatória para um dos grupos de tratamento através de sorteio
- Orientação sobre uso correto do tratamento proposto
- Orientação sobre trazer na consulta seguinte o blíster ou frasco da medicação fornecida na consulta anterior
- Nova consulta em 28 dias
- A partir da consulta 2, a paciente realizava consulta médica mensal (a cada 28 dias). Na consulta 4, estava completando o primeiro esquema de tratamento proposto, sendo então alocada para o outro grupo de tratamento.

- Na última consulta (consulta 6) a paciente recebia os resultados de seus exames laboratoriais e era referenciada ao seu ginecologista.

A consulta médica mensal incluía:

- Avaliação de sintomas menopausais e efeitos colaterais com o uso da medicação
- Exame físico e medidas corporais
- Avaliação do uso correto do tratamento proposto, através da apresentação do frasco ou do blíster utilizado no último mês de terapia.
- Fornecimento de medicação para o próximo ciclo de 28 dias
- Orientação sobre uso correto do tratamento proposto nos próximos 28 dias
- Marcação de reconsulta e exames laboratoriais dentro do fluxograma do estudo.

Tabela 5 – Medidas e testes realizados durante o estudo

	Consulta 1	Consulta 2	Consulta 3	Consulta 4	Consulta 5	Consulta 6
		Início	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses
Avaliação clínica	x	x	x	x	x	x
Exame físico	x	x	x	x	x	x
US pélvica transvaginal	x					x
Alocação aleatória primeiro tratamento		x				
Troca de esquema de tratamento				x		
Exames laboratoriais*		x		THO* x THN* xx		THO* x THN* xx
Fornecimento de medicação		x	x	x	x	
Avaliação do uso tratamento proposto			x	x	x	x

*THO: tratamento hormonal por via oral: coleta ao final de 2 meses deste tratamento (56 dias)

*THN: tratamento hormonal por via não oral: coleta aos 42 dias (antes do início da progesterona vaginal micronizada) e aos 56 dias deste tratamento.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados são apresentados como médias +-dp ou medianas e intervalo interquartil.

A análise dos 2 primeiros meses do estudo foi realizada pelos testes t de Student (variáveis paramétricas) e Mann-Whitney U (variáveis não paramétricas) para comparação entre os deltas do tratamento oral e do tratamento não oral. Também foi realizada análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) para determinar as diferenças entre basal, tratamento oral e tratamento não oral.

Para as variáveis não paramétricas (estradiol, insulina, testosterona, PCR) utilizamos a transformação para logaritmo natural.

A análise do estudo cross-over foi realizada primeiramente através da análise de variâncias para delineamento de qui-quadrado latino. Para todas as variáveis foram testados os efeitos tempo, *carryover* e tratamento. Após exclusão do efeito *carryover* para a maioria das variáveis, realizamos análise de variâncias para medidas repetidas (ANOVA) para determinar as diferenças entre basal, tratamento oral e tratamento não oral e quando necessário realizamos o ajuste de Bonferroni para comparação múltipla entre médias.

Com 20 pacientes em cada grupo, obtivemos um poder de 90%, $\alpha=5\%$ e beta de mais de 80%, para todas as variáveis testadas.

Utilizamos os programas *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, USA) e *Stata* versão 7.0. Consideramos como significante um valor de $P < 0,05$.

3.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente projeto foi aprovado, sob número 05-053, pela Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Foi obtido consentimento pós-informação por escrito de todas as pacientes, em virtude de tratar-se de estudo com risco maior que mínimo, de acordo com as normas de Pesquisa em Saúde.

4 RESULTADOS

A população do estudo foi composta em sua maioria por mulheres brancas (92,5%), com sintomas menopausais (índice de Kupperman $27,2 \pm 3,9$), média etária de $51 \pm 2,7$ anos e tempo de amenorréia de $23,1 \pm 10$ meses.

A tabela 6 mostra as características clínicas basais das participantes, estratificadas quanto ao grupo inicial de tratamento. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à idade, idade de menopausa, tempo de amenorréia, circunferência da cintura (CC), relação cintura/quadril (RCQ), índice de massa corporal (IMC) e níveis de pressão arterial. No grupo oral, 3 pacientes eram hipertensas e 5 pacientes eram tabagistas, e no grupo não oral, 3 pacientes eram hipertensas e 4 pacientes eram tabagistas.

Tabela 6 - Características clínicas basais das participantes do estudo de acordo com o grupo inicial de tratamento (n=40)

	Oral (n=20)	Não oral (n=20)	P
Idade (anos)	$51,4 \pm 2,3$	$50,6 \pm 3,1$	0,3
Idade da menopausa (anos)	$49,5 \pm 2,5$	$48,8 \pm 3,1$	0,4
Tempo de amenorréia (meses)	$24,6 \pm 10,4$	$21,6 \pm 9,7$	0,3
Circunferência da cintura (cm)	$85,8 \pm 5,3$	$83,5 \pm 6,6$	0,2
Relação cintura/quadril (cm)	$0,81 \pm 0,06$	$0,80 \pm 0,05$	0,7
IMC (Kg/m ²)	$27,2 \pm 2,2$	$26,5 \pm 2,9$	0,3
PAS/PAD (mmHg)	$122,2 \pm 11,7 / 76,7 \pm 5,2$	$114,1 \pm 17,4 / 73,2 \pm 8,6$	0,09/0,1

Oral: estradiol oral baixa dose+drospirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados expressos como média±dp

Análise estatística: teste t de student

Não houve diferença significativa entre os grupos antes do tratamento em relação ao perfil lipídico, metabólico e marcadores de função endotelial. As mulheres que iniciaram pelo tratamento oral tiveram níveis de estradiol significativamente mais altos do que as mulheres do grupo não oral ($P < 0,01$). No entanto, os níveis mais elevados de estradiol no grupo oral não foram acompanhados por diferenças significativas nos níveis de FSH ou de LH (tabela 7).

Tabela 7 – Perfil basal hormonal e metabólico das participantes do estudo de acordo com o grupo inicial de tratamento (n=40)

	Oral (n=20)	Não oral (n=20)	P
Colesterol total (mg/dL)	223 ± 34	220 ± 34	0,7
HDL-C (mg/dL)	62 ± 9	66 ± 13	0,2
LDL-C (mg/dL)	137 ± 31	130 ± 26	0,4
Triglicerídeos (mg/ dL)	121 ± 50	117 ± 47	0,7
Insulina jejum (uU/mL) *	7,2 (5,9-10,5)	7,7 (4,5-10,2)	0,8
Insulina 2 horas (uU/mL) *	55,0 (33,7- 96,4)	42,3 (26,5-81,8)	0,5
Glicemia jejum (mg/dL)	93 ± 11	90 ± 10	0,5
Glicemia 2 horas (mg/dL)	105 ± 29	108 ± 30	0,8
Estradiol (pg/mL) *	16,3 (13,0-19,1)	12,9 (9,5-16,0)	p<0,01
FSH (mUI/mL)	94,8 ± 28,3	90,1 ± 33,1	0,6
LH (mIU/mL)	42,4 ± 12,8	42,5 ± 16,8	0,9
Proteína C reativa (mg/L) *	2,2 (1,5-4,6)	1,9 (0,8-4,7)	0,4
Fator Von Willebrand (%)	112,1 ± 32,0	121,9 ± 38	0,2
Fibrinogênio (mg/dL)	363,2 ± 59,7	364,0 ± 54,2	0,9

Oral: estradiol oral baixa dose+drospirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados expressos como média±dp ou *mediana e intervalo interquartil

Análise estatística: teste t de student para variáveis paramétricas e teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas

Num primeiro momento foi realizada análise limitada ao efeito do 1º tratamento que cada paciente recebeu por 2 meses. Os dados desta análise estão apresentados nas tabelas 8 e 9 e nas figuras 2,3 e 4.

Não houve diferença significativa no curso de cada tratamento nem entre os dois tratamentos sobre circunferência da cintura, relação cintura/quadril, IMC e níveis de pressão arterial (tabela 8).

Tabela 8 – Variáveis clínicas e antropométricas durante os primeiros 2 meses de tratamento

	Oral		Δ	Não oral		Δ	P
	Basal	2 meses		Basal	2 meses		
CC (cm)	85,8 ± 5,3	85,4 ± 4,9	-0,4	83,5 ± 6,6	83,0 ± 5,7	-0,5	0,8
RCQ (cm)	0,81 ± 0,06	0,80 ± 0,06	-0,0	0,80 ± 0,05	0,79 ± 0,04	-0,0	0,6
IMC (Kg/m²)	27,2 ± 2,2	27,2 ± 2,3	0,02	26,5 ± 2,9	26,6 ± 2,8	0,1	0,6
PAS (mmHg)	122,2 ± 11,7	121,6 ± 11,3	-0,6	114,1 ± 17,4	119,3 ± 14,9	5,2	0,1
PAD (mmHg)	76,7 ± 5,2	80,0 ± 8,0	3,3	73,2 ± 8,6	76,7 ± 8,5	3,5	0,9

Oral: estradiol oral baixa dose+drospirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados expressos como médias ± dp; Δ : diferença entre 2 meses e basal para cada grupo

P= diferença entre deltas (teste t de student)

Os efeitos do tratamento sobre lipídeos e metabolismo glicídico são apresentados na tabela 9. Verificou-se diferença significativa entre os tratamentos em relação ao LDL-C (P=

0,03): o tratamento por via oral teve um efeito maior que o tratamento não oral em reduzir o LDL-C. Os níveis de colesterol total diminuíram em ambos os grupos de tratamento, sem diferença entre o tipo tratamento utilizado.

Por outro lado, o uso do tratamento oral ou não oral não modificou níveis de HDL-C, triglicerídeos, glicemia e insulinemia de jejum ou glicemia e insulinemia 2 horas após sobrecarga oral de glicose, em 2 meses de tratamento.

Os valores de estradiol aumentaram significativamente em relação ao basal ($P < 0,01$), sem no entanto, apresentarem diferenças quanto ao tratamento recebido por 2 meses.

Tabela 9 - Efeitos do tratamento oral e não oral sobre perfil metabólico e hormonal após 2 meses

	Oral (n=20)		Δ	Não oral (n=20)		Δ	P	P'
	Basal	2 meses		Basal	2 meses			
Colesterol total (mg/dL)	223 \pm 34	198 \pm 19	-24,5	220 \pm 34	209 \pm 42	-10,3	0,1	<0,01
HDL-C (mg/dL)	62 \pm 9	60 \pm 10	-1,9	66 \pm 13	68 \pm 15	1,6	0,1	0,8
LDL-C (mg/dL)	137 \pm 31	115 \pm 20	-21,4	130 \pm 26	124 \pm 30	-5,8	0,03	<0,01
Triglicerídeos (mg/dL)	121 \pm 50	115 \pm 46	-6,3	117 \pm 47	106 \pm 37	-10,7	0,6	0,1
Insulina jejum (uU/mL) *	7,2(5,9-10,5)	7,0(5,3-11,7)	0,2	7,7(4,5-10,2)	6,3 (5,2-9,0)	0,4	0,9	0,5
Insulina 2 horas (uU/mL) *	55,0(33,7-96,4)	65,3(32,3-126,9)	7,7	42,3(26,5-81,8)	42,4 (28,4-60,2)	1,6	0,1	0,5
Glicemia jejum (mg/dL)	93 \pm 11	95 \pm 15	2,7	90 \pm 10	93 \pm 12	2,2	0,8	0,1
Glicemia 2 horas (mg/dL)	105 \pm 29	116 \pm 37	10,3	108 \pm 30	112 \pm 39	4,1	0,5	0,1
Estradiol (pg/mL) *	16,3(13,0-19,1)	44,4(31,1-72,7)	21,2	12,9(9,5-16,0)	46,9 (35,7-90,8)	32,9	0,3	<0,01

Oral: estradiol oral baixa dose+drosipirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados expressos como média \pm dp ou *mediana e intervalo interquartil; Δ : diferença entre 2 meses e basal para cada grupo

P = diferença entre deltas (teste t de student para variáveis paramétricas; teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas).

P' = variação no tempo, para ambos os grupos de tratamento (ANOVA para medidas repetidas).

As figuras 2, 3 e 4 mostram os resultados obtidos antes e 2 meses após tratamento (oral ou não oral) sobre marcadores pró-inflamatórios e de função endotelial. Observou-se, ao final dos 2 primeiros meses do estudo, que os níveis de fibrinogênio mantiveram-se inalterados em relação aos valores basais, enquanto que PCR ($P < 0,01$) e FVW ($P = 0,02$) diminuíram em ambos os grupos de tratamento.

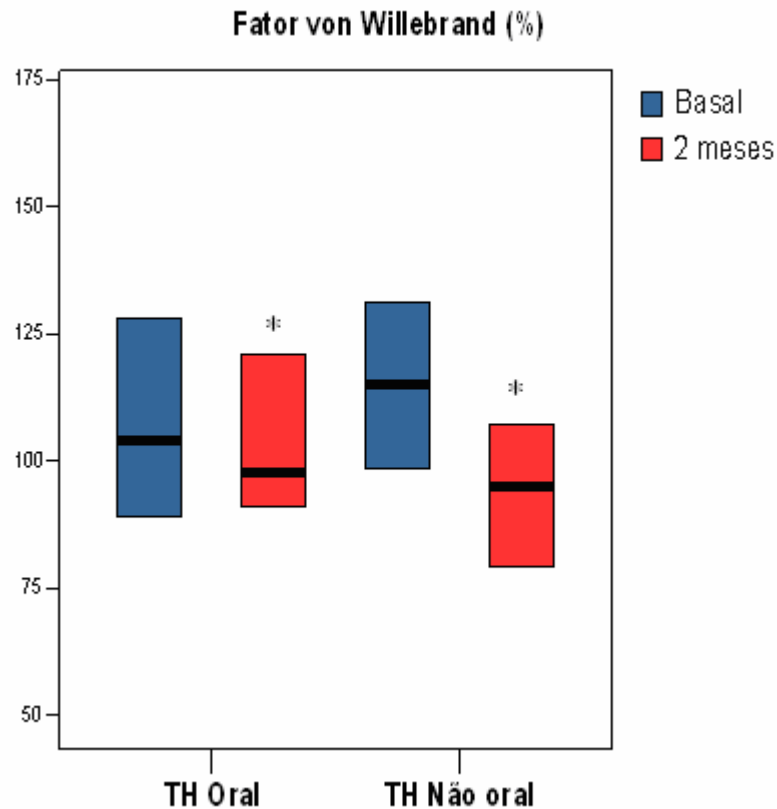


Figura 2 – Fator von Willebrand antes e após 2 meses de tratamento hormonal.

Oral: estradiol oral baixa dose+drosipirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados apresentados como mediana e intervalo interquartil

* $P = 0,02$ versus basal

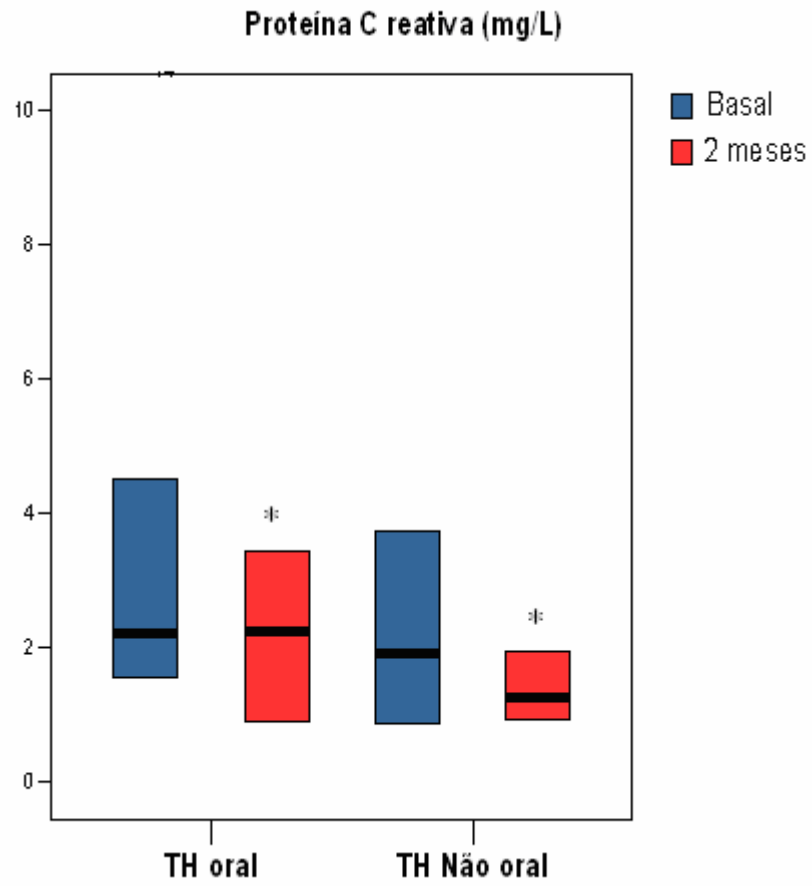


Figura 3 – Proteína C reativa antes e após 2 meses de tratamento hormonal

Oral: estradiol oral baixa dose+drospirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados apresentados como mediana e intervalo interquartil

* $P < 0,01$ versus basal

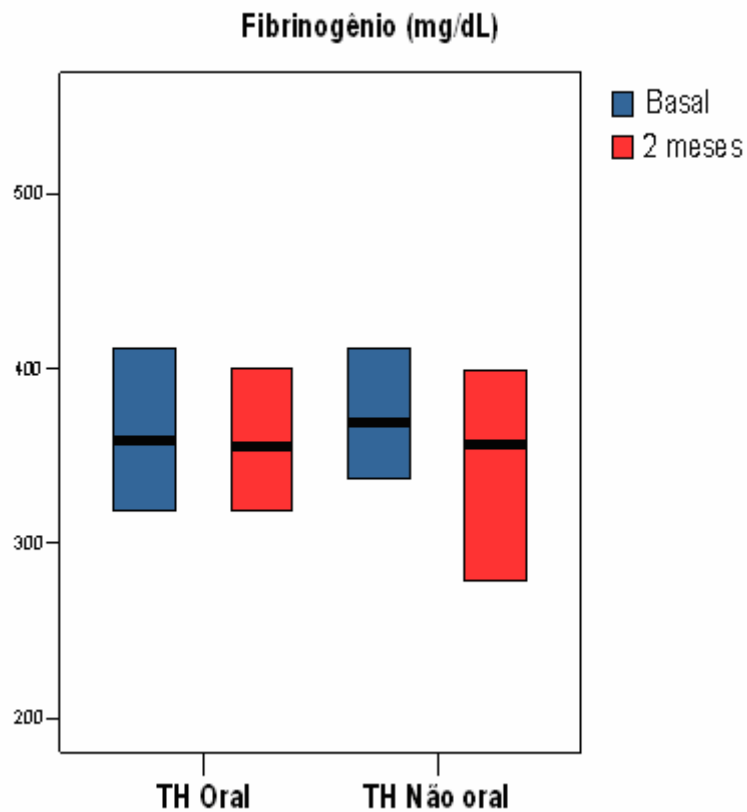


Figura 4 – Fibrinogênio antes e após 2 meses de tratamento hormonal.

Oral: estradiol oral baixa dose+drospirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados apresentados como mediana e intervalo interquartil

P= 0,6 *versus* basal (não significativo)

A segunda parte da análise dos resultados consistiu na avaliação dos dados obtidos no estudo *cross-over*.

Um problema potencial dos estudos com delineamento *cross-over* é o efeito *carryover*. Ocorre *carryover* quando o efeito do primeiro tratamento persiste durante o segundo tratamento recebido e neste caso, a diferença entre os tratamentos pode ser reduzida (HOPKINS, 1997).

O efeito *carryover* foi testado para todas as variáveis, sendo não significante na maioria delas. Isto significa que não houve diferença entre iniciar primeiro com o tratamento por via oral ou não oral sobre os resultados ao final de 4 meses. Desta forma, a análise a seguir foi realizada considerando as 40 pacientes recebendo cada um dos tratamentos por 2 meses (20 recebendo primeiro o tratamento oral e depois o não oral e as outras 20 iniciando

pelo não oral e depois passando a receber o tratamento oral), independente de qual foi o tratamento inicial.

Apenas o LDL-C apresentou o efeito *carryover*, apontando influência do 1º tratamento sobre os resultados do 2º tratamento. Assim, a avaliação dos níveis do LDL-C neste trabalho deve ser considerada apenas comparando os tratamentos durante os 2 primeiros meses do estudo, ao final do primeiro tratamento (análise descrita anteriormente, tabela 9), embora inclua-se, na descrição dos resultados a seguir, os valores de LDL-C após os 4 meses de tratamento.

Neste grupo de resultados (tabelas 10, 11 e 12), os valores basais correspondem à média das 40 pacientes antes de iniciar o tratamento hormonal.

A tabela 10 mostra as medidas clínicas e antropométricas das participantes após os períodos de tratamento oral e não oral. Não houve aumento na circunferência da cintura, relação cintura/quadril, índice de massa corporal ou pressão sistólica/diastólica. Ao final do período de tratamento oral, encontrou-se diminuição significativa da circunferência da cintura e da relação cintura quadril, quando comparadas ao início do tratamento.

Os efeitos dos tratamentos sobre perfil hormonal e metabólico estão apresentados na tabela 11. Com relação ao perfil lipídico, observou-se redução significativa do colesterol total e LDL-C com ambos os tratamentos. Quanto ao HDL-C, houve discreta mas significativa redução dos níveis circulantes com a terapia oral. Os triglicerídeos, por outro lado, foram reduzidos apenas com o tratamento não oral.

As concentrações circulantes de insulina e glicemia em jejum bem como insulinemia 2hs após a sobrecarga oral de glicose mantiveram-se estáveis tanto durante o tratamento oral quanto não oral. No entanto, a glicemia 2hs após glicose oral apresentou valores mais elevados que os basais durante o tratamento oral. Como esperado, os níveis de estradiol aumentaram significativamente após os 2 períodos de tratamento hormonal.

Na tabela 12 são apresentados os efeitos do tratamento hormonal sobre marcadores pró-inflamatórios e de função endotelial. Com o tratamento oral, PCR, FVW e fibrinogênio não se modificaram.

Durante o tratamento não oral, níveis de fibrinogênio e PCR igualmente mantiveram-se estáveis em relação aos valores basais, e observou-se diminuição significativa de FVW, quando comparado aos valores anteriores ao tratamento.

Tabela 10 – Medidas clínicas e antropométricas antes e após 2 meses de tratamento hormonal oral e não oral em estudo *cross-over*

	Basal (n=40)	Oral (n=40)	Não oral (n=40)	P
CC (cm)	84,7 ± 6,1 ^a	83,7 ± 6,0 ^b	84,0 ± 5,2 ^{a, b}	0,04
RCQ (cm)	0,81 ± 0,06 ^a	0,79 ± 0,05 ^b	0,80 ± 0,04 ^{a, b}	0,03
IMC (Kg/m ²)	26,9 ± 2,6	26,9 ± 2,7	26,9 ± 2,6	0,9
PAS (mmHg)	118,6 ± 15,1	118,4 ± 12,7	118,9 ± 14,2	0,9
PAD (mmHg)	75,0 ± 7,3	77,4 ± 8,5	76,2 ± 9,7	0,2

Basal: antes do início do tratamento hormonal; Oral: estradiol oral baixa dose+drospirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados expressos como médias ± dp; P = ANOVA para medidas repetidas

Letras iguais não diferem estatisticamente entre si pelo ajuste de Bonferroni ($\alpha=5\%$)

Tabela 11 – Perfil hormonal e metabólico antes e após 2 meses de tratamento hormonal oral e não oral em estudo *cross-over*

	Basal (n=40)	Oral (n=40)	Não oral (n=40)	P
Colesterol total (mg/dL)	222 ± 34 ^a	204 ± 30 ^b	203,3 ± 34,5 ^b	0,01
HDL-C (mg/dL)	64 ± 11 ^a	61 ± 11 ^b	63 ± 14 ^{a, b}	0,02
LDL-C (mg/dL)	133 ± 28 ^a	119 ± 27 ^b	120 ± 26 ^b	< 0,01
Triglicérides (mg/dL)	119 ± 49 ^a	121 ± 49 ^a	106 ± 41 ^b	0,02
Insulina jejum (uU/mL) *	7,5(4,7-10,2)	6,9(5,3-11,2)	6,4 (5,4-8,9)	0,3
Insulina 2 h (uU/mL) *	43,7 (25,7-76,4)	48,0(32,9-75,4)	38,4 (23,8-61,6)	0,1
Glicemia jejum (mg/dL)	91 ± 11	94 ± 13	93 ± 11	0,2
Glicemia 2 h (mg/dL)	107 ± 29 ^a	120 ± 40 ^b	108 ± 38 ^{a, b}	0,01
Estradiol (pg/mL) *	14,6 (10,6-17,8) ^a	54,3 (30,8-83,0) ^b	50,0 (22,0-71,4) ^b	0,03

Basal: antes do início do tratamento hormonal ; Oral: estradiol oral baixa dose+drospirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados expressos como médias ± dp ou * medianas e intervalo interquartil

P = ANOVA para medidas repetidas (variáveis não paramétricas foram convertidas em log para a análise estatística e reconvertidas para apresentação na tabela)

Letras iguais não diferem estatisticamente entre si pelo ajuste de Bonferroni ($\alpha=5\%$)

Tabela 12 – Marcadores pró-inflamatórios e de função endotelial antes e após 2 meses de tratamento hormonal oral e não oral em estudo *cross-over*

	Basal (n=40)	Oral (n=40)	Não oral (n=40)	P
Proteína C reativa(mg/L) *	2,1 (1,1-4,4)	2,0 (0,8-3,5)	1,5 (1,0-2,1)	0,1
Fator von Willebrand(%)	117,7 ± 35,5 ^a	114,7 ± 36,2 ^{a, b}	102,8 ± 31,2 ^b	0,01
Fibrinogênio (mg/dL)	362,9 ± 56,9	364,0 ± 85,5	353,7 ± 73,5	0,6

Basal: antes do início do tratamento hormonal; Oral: estradiol oral baixa dose+drosipirenona; Não oral: estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados expressos como médias ± dp ou * medianas e intervalo interquartil

P = ANOVA para medidas repetidas (variáveis não paramétricas foram convertidas em log para a análise estatística e reconvertidas para apresentação na tabela)

Letras iguais não diferem estatisticamente entre si pelo ajuste de Bonferroni ($\alpha=5\%$)

A terceira parte da análise dos dados constituiu-se na avaliação mais detalhada dos resultados obtidos com o tratamento não oral, após os 2 primeiros meses, incluindo os períodos sem e com a adição de progesterona micronizada vaginal cíclica. A tabela 13 apresenta estes resultados. Como era esperado, observou-se aumento significativo dos níveis de estradiol em relação ao basal ($P < 0,01$), sem diferença entre os períodos com estradiol isolado ou acrescido da progesterona micronizada.

Os níveis de insulina em jejum diminuíram significativamente ($P= 0,01$) durante o tratamento com estradiol não oral e permaneceram estáveis no período em que foi acrescentada a progesterona micronizada.

O perfil lipídico, glicemia em jejum e 2hs e insulinemia 2hs após sobrecarga com glicose permaneceram inalterados antes e durante o tratamento com estradiol nasal sem e com progesterona micronizada e o mesmo ocorreu com os marcadores de função endotelial fibrinogênio, PCR e Fator von Willebrand.

Tabela 13 – Variáveis metabólicas, hormonais e marcadores de função endotelial com o tratamento não oral (n=20)

	Basal	E2	E2+P	P
Colesterol total (mg/dL)	220 ± 34	220 ± 37	209 ± 42	0,6
HDL-C (mg/dL)	66 ± 13	64 ± 15	68 ± 15	0,2
LDL-C (mg/dL)	130 ± 26	136 ± 34	124 ± 30	0,3
Triglicerídeos (mg/ dL)	117 ± 47	105 ± 26	106 ± 37	0,1
Insulina jejum (uU/mL) *	7,7 (4,5-10,2) ^a	5,5 (4,2-6,8) ^b	6,3(5,2-9,0) ^{a, b}	0,01
Insulina 2 horas (uU/mL) *	42,3 (26,5-81,8)	34,8 (28,1-59,8)	42,4(28,4-60,2)	0,9
Glicemia jejum (mg/dL)	90 ± 10	90 ± 9	93 ± 12	0,4
Glicemia 2 horas (mg/dL)	108 ± 30	117 ± 39	112 ± 39	0,09
Estradiol (pg/mL) *	12,9 (9,5-16,0) ^a	44,5 (17,2-121,6) ^b	46,9(35,7-90,8) ^b	<0,01
Proteína C reativa (mg/L) *	1,9 (0,8-4,7)	1,8 (1,0-3,2)	1,2(0,9-1,9)	0,06
Fator Von Willebrand (%)	121,9 ± 38	122,3 ± 44,8	101,8± 34,7	0,1
Fibrinogênio (mg/dL)	364,0 ± 54,2	377,7± 105,2	349,6± 71,7	0,4

E2= estradiol nasal; E2 + P= estradiol nasal + progesterona micronizada

Resultados expressos como média±dp ou *mediana e intervalo interquartil

P = ANOVA para medidas repetidas (variáveis não paramétricas foram convertidas em log para a análise estatística e reconvertidas para apresentação na tabela)

Letras iguais não diferem estatisticamente entre si pelo ajuste de Bonferroni ($\alpha=5\%$)

5 DISCUSSÃO

No presente estudo observou-se ausência de resultados adversos sobre perfil antropométrico, metabólico e de função endotelial durante tratamento hormonal por via oral baixa dose e por via não oral, por curto prazo, em uma amostra de mulheres na pós-menopausa recente e aparentemente saudáveis. Poucos estudos têm avaliado o impacto do tratamento hormonal em baixa dose por via oral sobre fatores de risco cardiovascular (GODSLAND, 2001; LOBO et al., 2001), em especial nos primeiros anos pós-menopausa. Também a via não oral tem sido menos estudada até o momento nesta faixa etária (MANSON et al., 2006). Embora nos últimos 20 anos vários estudos tenham comparado os benefícios da via oral em doses convencionais e não oral de administração de estradiol no tratamento da menopausa (PEPI TRIAL, 1995; HULLEY et al., 1998; ANDERSON et al., 2004; ROSSOUW et al., 2002); ainda não estão totalmente esclarecidas as possíveis diferenças entre as duas vias de administração quando se utiliza doses hormonais menores por via oral (MENON; VONGPATANASIN, 2006). Neste sentido, nosso trabalho fornece uma importante contribuição para o esclarecimento do impacto da via oral baixa dose e da via não oral sobre variáveis clínicas e antropométricas, perfil metabólico e marcadores de função endotelial, em mulheres selecionadas pela idade e status menopáusico recente.

A maioria dos estudos que incluem em seus resultados a avaliação do status menopausal e da idade não foram especificamente delineados para este fim. Atualmente, 2 grandes ensaios clínicos estão sendo desenvolvidos destinados à avaliação do impacto do tratamento hormonal sobre fatores de risco cardiovasculares e função endotelial em mulheres na pós-menopausa recente: os estudos KEEPS (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*) (MANSON et al., 2006; HARMAN et al., 2005) com término previsto para 2010 e ELITE (*Early versus Late Intervention with Estradiol*) (HODIS, 2005), ambos ainda sem resultados publicados.

Estudos que avaliam a via oral baixa dose tem demonstrado efeitos positivos do tratamento sobre marcadores de risco cardiovascular, incluindo composição corporal (CHU; COSPER; NAKHUDA; LOBO, 2006; NORMAN et al., 2000) níveis de pressão arterial

(HARVEY et al., 1999; HEMELAAR et al., 2005; MEYER et al., 2001) perfil lipídico, sensibilidade insulínica, fatores de coagulação (VAN DE WEIJER et al., 2007) e marcadores pró-inflamatórios e de função endotelial (GOUDEV et al., 2002; KOH et al., 2004; WAKATSUKI, 2004).

A via não oral tem sido associada a menores efeitos sobre o sistema cardiovascular, quando comparada à via oral (DAVISON et al., 2003). A via não oral evita o efeito de primeira passagem hepática, estando relacionada a menor impacto sobre metabolismo hepático de lipídeos (KNOPP et al., 1997; SPRITZER et al., 2003), de fatores relacionados à coagulação (CAMPIOLO; MEDEIROS, 2003) e de marcadores pró-inflamatórios (MENON; VONGPATANASIN, 2006; DAVISON; DAVIS, 2003; SALPETER et al., 2006). Além disso, associa-se a menor incidência de efeitos adversos como tromboembolismo venoso (CANONICO et al., 2007) e elevação de triglicérides (SALPETER et al., 2006), mais comumente observados em usuárias de tratamento hormonal por via oral.

Alguns estudos indicam a existência de um “risco precoce” associado ao uso de tratamento hormonal, apontando ativação de mecanismos pró-inflamatórios e pró-trombóticos com o uso de estrogênios (BRACAMONTE et al., 2001; WINGROVE et al., 1998). Também ensaios clínicos randomizados, com grande número de participantes, evidenciaram que o risco de eventos trombo-embólicos ocorria mais precocemente, dentro do primeiro ano do tratamento (WHI, 2002; HULLEY et al., 1998; GRADY et al., 2001). Dentro deste primeiro ano, o risco de eventos trombo-embólicos foi maior nos primeiros 4 meses de tratamento (HULLEY et al., 1998; GRADY; HULLEY, 2001). Assim, optamos por realizar as avaliações dos desfechos deste trabalho aos 2 e 4 meses de tratamento, num período associado à maior ativação inflamatória com o tratamento hormonal.

O delineamento do presente estudo incluiu um modelo *cross-over*, em que as pacientes alternavam o tipo de tratamento aos 2 meses e nova avaliação era repetida então após outros 2 meses, com o novo tratamento. A principal vantagem do ensaio clínico randomizado *cross-over* é que o efeito de múltiplos tratamentos pode ser acessado em um grupo menor de pacientes com o mesmo poder de estudos paralelos com amostras maiores. Geralmente, o número de participantes necessário para estudos paralelos é quatro vezes maior do que o número total de indivíduos necessário para um estudo *cross-over* com 2 períodos (HOPKINS, 1997). Assim, nosso estudo *cross-over* com um total de 40 mulheres, tem o mesmo poder de um ensaio paralelo com 160 pessoas (HOPKINS, 1997).

A amostra do estudo foi composta por uma população de mulheres aparentemente saudáveis, numa faixa etária o mais próxima possível da variação média de idade da menopausa (entre 42 e 58 anos) e em pós-menopausa recente (36 meses ou menos de amenorréia). Esse delineamento foi especificamente planejado para permitir avaliar os efeitos do tratamento hormonal dentro do período que vem sendo chamado por alguns autores de “janela de oportunidade” para o tratamento hormonal na pós-menopausa (LOBO, 2005; PHILLIPS; LANGER, 2005). Essa janela de oportunidade estaria relacionada à idade da paciente e ao tempo de pós-menopausa (DUBEY et al., 2004). Um conjunto de dados corrobora com a hipótese que a idade mais jovem e o período de tempo logo após a menopausa podem ter importante influência no risco/benefício associado ao uso de tratamento hormonal, especialmente em relação aos desfechos cardiovasculares (HANKE et al., 1999; HSIA et al., 2006; CLARKSON; APPT, 2005; ROSENFELD et al., 2002; MENDELSON; KARAS, 2005; MENDELSON; KARAS, 1999; DUBEY et al., 2005; ZANGER et al., 2000; LOBO, 2004; LOBO et al., 2005; SALPETER et al., 2006, MANSON et al., 2006).

No estudo WHI as participantes tinham, em média, 63,3 anos de idade e 13 anos de pós-menopausa e muitas nunca tinham usado tratamento hormonal previamente. Esta é uma das principais críticas ao estudo, pois este perfil demográfico pode estar relacionado ao aumento observado de eventos cardiovasculares nas usuárias do tratamento ativo em relação às que receberam placebo (NAFTOLIN et al., 2004). Recentemente, foi publicada uma análise *post-hoc* do estudo WHI, em que a amostra do estudo foi estratificada quanto à idade e tempo após a menopausa. Essa análise mostrou uma tendência à redução do risco cardiovascular nas mulheres mais jovens e com menopausa mais recente, em relação às mulheres mais velhas e com maior tempo de pós-menopausa (ROSSOUW et al., 2007).

Além disso, dados compilados de 2 ensaios clínicos randomizados (*Womens HOPE Study e Menopause Study Group*), que incluíram 4065 mulheres com idade média de 53 anos, na pós-menopausa recente e com sintomas menopausais, mostram menor incidência de eventos cardiovasculares em usuárias de tratamento hormonal em relação à não usuárias. A incidência global de eventos cardiovasculares nas usuárias de TH foi de 1.96 eventos/1000 pacientes ano comparado com 3.01 eventos/ 1000 pacientes ano no grupo placebo (LOBO, 2004). Em meta-análise realizada por Salpeter et al. (2006), que incluiu 39049 participantes de 23 ensaios clínicos, o tratamento hormonal foi significativamente associado com diminuição de eventos coronarianos em mulheres com menos de 60 anos de idade e menos de 10 anos de pós-menopausa (SALPETER et al., 2006).

Os achados encontrados em nosso estudo sugerem um possível efeito benéfico da TH sobre composição corporal e pressão arterial, pelo menos a curto prazo. Nos primeiros 2 meses de tratamento hormonal, o índice de massa corporal, relação cintura/quadril e circunferência da cintura permaneceram estáveis em relação ao basal, em ambos os grupos de tratamento. Na avaliação do estudo *cross-over*, redução significativa da relação cintura/quadril e da circunferência da cintura foi observada durante o tratamento oral em relação aos valores basais enquanto que no grupo não oral estas variáveis mantiveram-se inalteradas.

Muitas mulheres percebem ganho de peso no período da pós-menopausa, e atribuem o uso de TH como o fator causal (REIMER et al., 2005), sendo o ganho de peso um dos principais motivos referidos para descontinuação do uso de TH (SHULMAN, 2006). No entanto, a revisão da literatura aponta para um efeito neutro da TH sobre o índice de massa corporal (CHU; COSPER; NAKHUDA; LOBO, 2006; NORMAN; FLIGHT; REES, 2000) ou benéfico, indicando que a TH pode atenuar as modificações na distribuição de gordura corporal do período pós-menopausático (Donato et al, 2006) e diminuir o acúmulo de gordura abdominal (OSMANAGAOLU et al., 2005; TCHERNOF et al., 1998), bem como reduzir a circunferência da cintura (SALPETER et al., 2006).

Os resultados que encontramos durante o uso de tratamento hormonal oral baixa dose e não oral são consistentes com um impacto neutro de ambos os tratamentos sobre níveis de pressão arterial, confirmando dados de outros estudos descritos na literatura (VESTERGAARD et al., 2003; HARVEY; WING; SAVAGE; MOLLOY, 1999; HEMELAAR et al., 2005; MEYER et al., 2001). No entanto, é importante salientar que estrogênios por via oral podem estar relacionados à elevação de pressão arterial (WHI, 2002) e esses efeitos parecem ser dose-dependentes (HARVEY et al., 1999).

Por outro lado, a via não oral vem sendo associada com impacto benéfico sobre a pressão arterial (ICHIKAWA et al., 2006), e alguns estudos indicam que o tratamento hormonal por via não oral pode ser seguro para mulheres hipertensas (ICHIKAWA; SUMINO; ICHIKAWA; OZAKI, 2006; SPRITZER et al., 2003).

O tratamento oral baixa dose associa ao estradiol 17 beta a drospirenona, um progestogênio com atividade anti-mineralocorticóide e anti-androgênica. Trabalhos na literatura avaliando esta associação indicaram um impacto benéfico sobre os níveis de pressão

arterial (ARCHER, 2007; SITRUK-WARE, 2002; SITRUK-WARE, 2005). Estudos em mulheres hipertensas apontam uma possível redução dos níveis de pressão arterial (PALACIOS et al., 2006; PRESTON et al., 2005; PRESTON et al., 2007). Entretanto, o uso da drospirenona em uma população de mulheres com menopausa recente (média de idade $52,3 \pm 4,2$ anos) e aparentemente saudáveis, semelhante a população do nosso estudo, também não mostrou influência significativa do tratamento sobre a pressão arterial (LEE et al., 2007).

Nenhum dos tratamentos avaliados no presente estudo, seja o oral baixa dose ou o não oral, modificou glicemia de jejum, insulinemia em jejum ou 2 horas após sobrecarga oral de glicose aos 2 e 4 meses. No entanto, o uso do tratamento via oral baixa dose, após 4 meses, promoveu aumento nos níveis da glicemia 2h após sobrecarga oral de glicose.

Hiperinsulinemia e resistência insulínica são fatores de risco independentes para doença cardiovascular (MATURANA et al., 2002). Os efeitos do tratamento hormonal sobre o metabolismo dos carboidratos são complexos (LOBO et al., 2005), e embora estrogênios sejam associados com melhora da resistência insulínica, a adição de progestogênios ao tratamento hormonal pode resultar em diferentes efeitos sobre o metabolismo da glicose (OSMANAGAOGLU et al., 2005). Na atualidade, grande consideração vem sendo dispensada na escolha do progestogênio utilizado em combinação com a estrogênio terapia, visto que os progestogênios podem interferir com os efeitos dos estrogênios (FITZPATRICK et al., 1999). A atividade androgênica dos progestogênios relaciona-se aos seus possíveis efeitos sobre o metabolismo, e progestogênios com maior atividade androgênica podem associar-se com impacto deletério sobre lipídeos e carboidratos (SHULMAN, 2006). A associação de estrogênios por via oral em doses plenas e acetato de medroxiprogesterona mostrou reduzir os níveis de glicose e insulina em jejum, mas aumentou a glicemia após administração de glicose oral (PEPI TRIAL, 1995; ESPELAND et al., 1998). A piora da tolerância à glicose oral também foi observada por Lobo et al (2001), com doses baixas de estrogênios por via oral em associação com acetato de medroxiprogesterona. Tanko et al (2005), que utilizaram a mesma terapêutica hormonal do presente estudo (estrogênios em doses baixas por via oral associado à drospirenona 2 mg), observaram resultados semelhantes aos do nosso grupo, encontrando aumento da glicemia 2h após sobrecarga oral de glicose. Alguns estudos apontam para um possível efeito deletério do tratamento hormonal relacionado à via oral (SITES et al., 2005), sugerindo que a via não oral possa resultar em melhor controle glicêmico e insulínico (CHU et al. 2006; dos REIS et al., 2003). Uma avaliação mais detalhada do tratamento não oral, nos períodos com e sem progesterona

natural micronizada cíclica, mostrou, no presente estudo, que o uso da progesterona natural micronizada não se relacionou a modificações significativas sobre a maioria dos parâmetros observados. A progesterona natural micronizada vem sendo associada com bom perfil metabólico (SHULMAN, 2006). É importante, contudo, salientar que o tratamento hormonal pode estar associado à redução na incidência de diabetes (MARGOLIS et al., 2004; WINDLER et al., 2007).

No que se refere ao perfil lipídico, observamos redução significativa do colesterol total em ambos os grupos de tratamento, aos 2 e aos 4 meses do estudo. Os níveis de LDL-C diminuíram ao final dos primeiros 2 meses, em ambos os grupos de tratamento. Maiores reduções foram observadas durante tratamento oral. Estes achados estão de acordo com uma meta-análise recente (GODSLAND, 2001), que revisou 248 estudos publicados entre os anos de 1974 e 2000, e associou o tratamento hormonal com utilização de estrogênios à diminuição do colesterol total e do LDL-C. A diminuição do colesterol total e LDL-C ocorre tanto com a administração de estrogênios por via oral quanto por via não oral, embora os efeitos do tratamento não oral em reduzir níveis de colesterol total e LDL-C sejam menores, quando comparados à via oral.

Como anteriormente descrito, a presença de efeito carryover sobre níveis de LDL-C impede uma avaliação fidedigna dos efeitos dos tratamentos sobre níveis de LDL-C aos 4 meses do estudo. A presença de efeito carryover pode estar relacionada à inexistência de diferença entre os tratamentos oral e não oral aos 4 meses do estudo, como foi demonstrado com 2 meses.

HDL-C e triglicerídeos mantiveram-se inalterados durante 2 meses com qualquer dos dois tratamentos, mas aos 4 meses houve discreta mas significativa redução do HDL-C após o tratamento oral, e redução dos triglicerídeos durante tratamento não oral.

De uma forma geral, o uso de tratamento hormonal na menopausa está associado com aumento do HDL-C (GODSLAND, 2001; SALPETER et al., 2006; HOWARD et al., 2004), enquanto que a via não oral parece exercer menor influência sobre o HDL-C (GODSLAND, 2001). De fato, diversos estudos apontam ausência de modificações do HDL-C durante tratamento não oral (PERERA et al., 2001; VEHKAVAARA et al., 2001; SPRITZER et al., 2003). Por outro lado, o tipo de progestogênio utilizado pode modificar os efeitos do estradiol sobre os níveis de HDL-C através de mecanismos ainda não bem conhecidos (MENON;

VONGSPATANASIN, 2006). Assim, a redução do HDL-C, observada em nosso estudo após 4 meses de tratamento oral, pode estar relacionada a efeitos da drospirenona sobre os lipídeos (SHULMAN, 2006). Tanko et al (2005), também descreveram redução do HDL-C com a associação estradiol 1 mg+ DSRP 2mg, enquanto Warming et al (2004), não encontraram modificações nos níveis de HDL-C.

No presente trabalho, observou-se níveis de triglicerídeos significativamente mais baixos nas pacientes do grupo não oral, tanto em relação aos valores basais quanto ao tratamento por via oral, confirmando dados da literatura que descrevem redução (GODSLAND, 2001) ou ausência de modificação dos triglicerídeos (SALPETER et al., 2006) durante tratamento hormonal não oral. Ao contrário, durante o tratamento oral, os triglicerídeos permaneceram estáveis, sem modificações em relação aos valores basais. Koh et al (2004) e Koh et al (2005), descreveram aumento dos triglicerídeos com tratamento por via oral mesmo com a utilização de baixas doses, enquanto Kwok et al. (2006) e Hemelaar et al (2003) mostraram resultados semelhantes aos do nosso trabalho em relação aos triglicerídeos.

Um outro aspecto por nós analisado refere-se a desfechos relacionados com marcadores de função endotelial. Observamos efeitos favoráveis de ambos os tratamentos hormonais utilizados sobre este grupo de variáveis. No caso da via oral baixa dose, as concentrações circulantes de PCR diminuíram nos primeiros 2 meses e mantiveram-se estáveis ao final de 4 meses de tratamento hormonal. Esses dados contrastam com a potencial indução de PCR verificada em ensaios clínicos com doses plenas por via oral (HERRINGTON et al., 2000; CUSHMAN et al., 1999; COOPER et al., 2007; HU et al., 2006; KLUFT et al., 2002; PRADHAN et al., 2002) e dados de estudos longitudinais, onde as usuárias de tratamento hormonal apresentaram maiores níveis de marcadores pró-inflamatórios, quando comparadas às não usuárias (ZHANG et al., 2004)

Reagentes de fase aguda, especialmente PCR, tem sido associados a fatores de risco para eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e mortalidade cardiovascular (DANESH et al., 2000). Os resultados adversos encontrados em estudos como WHI e HERS podem relacionar-se ao incremento de marcadores pró-inflamatórios, observado com uso de tratamento hormonal por via oral em doses plenas (HU et al., 2006). Embora alguns estudos descrevam aumento nos níveis de PCR mesmo com a baixa dose por via oral (HEMELAAR et al., 2006), o tratamento hormonal baixa dose não tem sido associado consistentemente com aumento dos níveis de PCR

(MENON; VONGSPATANASIN, 2006). Wakatsuki et al (2004) e Goudev et al (2002) relataram aumento não significante e Koh et al (2004) e Stork et al. (2002) observaram estabilização dos níveis de PCR com a baixa dose por via oral, tanto com uso de 0,3 mg de estrogênios eqüinos conjugados quanto com uso de 1 mg de 17-beta estradiol, respectivamente. Recentemente foi proposto que os progestogênios utilizados em combinação com os estrogênios podem ter importante papel na determinação dos níveis de PCR após tratamento hormonal (REUBEN et al., 2006). No presente trabalho estudamos uma combinação de 17-beta estradiol 1mg e drospirenona 2mg, ainda pouco avaliada quanto à seus efeitos sobre marcadores pró-inflamatórios em mulheres na pós-menopausa. Embora Ibanez et al (2006) tenham descrito diminuição dos níveis de PCR em mulheres hirsutas que utilizaram a associação de drospirenona 3 mg e etinilestradiol 30 µcg como contraceptivo, não encontramos, até o final do presente estudo, artigos que tenham avaliado o impacto da associação estradiol 1mg e DRSP 2mg sobre marcadores pró-inflamatórios em mulheres na pós-menopausa.

Com a via não oral, da mesma forma, verificamos redução de PCR durante os 2 primeiros meses do estudo e estabilização após 4 meses de tratamento. Outros estudos indicam ausência de modificações sobre a PCR com a via não oral (MENON; VONGPATANASIN, 2006; SALPETER et al., 2006; SUMINO et al., 2005; YILMAZER et al., 2003; PRELEVIC et al., 2002; VEHKAVAARA et al., 2001; ZEGURA et al., 2006), embora a redução dos níveis de PCR em resposta ao tratamento não oral, encontrada em nosso estudo, tenha sido verificada apenas por Sattar et al (1999), em ensaio clínico que avaliou o impacto do tratamento hormonal em mulheres diabéticas, portanto em uma população com características diferentes da população avaliada em nosso trabalho. Entre os regimes de administração não oral, a via transdérmica é a melhor estudada até o momento, e um pequeno número de estudos avalia o impacto da via nasal sobre níveis de PCR (HEMELAAR et al., 2006). Kiran et al (2004) mostraram ausência de modificação nos níveis de PCR após 6 meses de administração nasal de estradiol isolado. Rachon et al (2006) avaliaram os efeitos da associação de estradiol nasal 300 microgramas e linestrenol 5mg por via oral, não encontrando modificações nos níveis de PCR após 12 meses de tratamento. Hemelaar et al (2006), utilizando uma combinação de estradiol e noretisterona nasal também não encontraram modificação nos níveis de PCR após 12 meses de tratamento.

Quanto ao fator von Willebrand, houve diminuição dos níveis durante os primeiros 2 meses de tratamento oral que depois estabilizaram ao final de 4 meses. FvW é um marcador

associado com função endotelial (ABDU et al., 2001), e o aumento de suas concentrações tem sido associado com doença periférica vascular, doença cerebral vascular, doença arterial coronariana (LEE et al., 2006) e incidência de diabetes tipo 2 (MEIGS et al., 2006). Ainda que diversos estudos tenham avaliado o impacto do tratamento hormonal sobre fatores relacionados à hemostase e fibrinólise, poucos medem níveis de FvW, e os resultados encontrados não são uniformes (RABBANI et al., 2002). Van Baal et al (1999) observaram diminuição de FvW após 3 meses de tratamento hormonal com estradiol 1mg associado à diidrogesterona, sustentado após 12 meses de tratamento e também após aumento da dose de estrogênios por via oral para estradiol 2 mg. No entanto, esse resultado não foi confirmado por Hemelaar et al (2005), que também utilizou estradiol 1mg por via oral (isolado ou em associação com gestodeno) em seu estudo, e não encontrou modificações nos níveis de FvW com o tratamento baixa dose por via oral. Outros 2 estudos que utilizaram doses plenas, de Scarabin et al (1997) (estradiol 2 mg por via oral, associado à progesterona micronizada por via oral) e Cushmann et al (1999), (EEC 0,625 mg isolado ou em associação com acetato de medroxiprogesterona ou progesterona micronizada por via oral) não encontraram modificação nos níveis de FvW. No entanto, Rabbani et al (2002) demonstraram aumento dos níveis de FvW em resposta ao tratamento hormonal com estrogênios por via oral em doses plenas (EEC 0,625 mg), após o primeiro mês de tratamento, e Lip et al (1997) demonstraram redução dos níveis de FvW em mulheres histerectomizadas tratadas com a mesma preparação, após 6 semanas. A variabilidade destes achados possivelmente está relacionada ao tipo de formulação estrogênica utilizada (EEC, valerato de estradiol, estradiol micronizado, 17-beta-estradiol), a dose, ao regime de administração (cíclico ou contínuo), a via de administração, à adição ou não de progestogênios ao tratamento, a idade das mulheres tratadas, ao tempo após a menopausa, a duração do tratamento e ao período do tratamento em que foram coletados os dados (RABBANI et al., 2002).

As participantes apresentaram redução nos níveis de FvW após 2 e 4 meses de tratamento não oral. Diminuição nos níveis de FvW já foi relatado em resposta ao tratamento não oral nos estudos de Perera et al (2001), que estudou o impacto de estradiol transdérmico associado à noretisterona 1 mg oral em mulheres com diabetes tipo II e com média de idade de $61,2 \pm 3,7$ anos e Seljeflot et al (2000), que também utilizou estradiol transdérmico, mas em associação com acetato de medroxiprogesterona, e avaliou os efeitos deste tratamento hormonal em mulheres pós-menopáusicas com doença cardiovascular documentada e com média de idade de 63 anos. Estes 2 estudos representam uma população de mulheres com co-

morbidades e com média de idade bem superior à do presente estudo, não sendo portanto representativos do impacto do tratamento hormonal sobre níveis de FvW em mulheres aparentemente saudáveis na pós-menopausa recente. Por outro lado, Hemelaar et al. (2005), que também encontraram diminuição nos níveis de FvW com tratamento não oral, estudaram uma população de mulheres aparentemente saudáveis, mas histerectomizadas, o que diferencia a amostra desse estudo à do presente trabalho. Scarabin et al. (1997), que avaliaram os efeitos do tratamento hormonal transdérmico em associação com progesterona micronizada em uma população de mulheres pós-menopausadas e aparentemente saudáveis, com média de idade de $53 \pm 4,9$ anos, portanto semelhante a do nosso estudo, não encontraram modificações nos níveis de FvW após 6 meses de tratamento hormonal.

É importante salientar que, embora alguns autores indiquem diferentes efeitos das vias de administração sobre PCR e FvW (HEMELLAR et al., 2005; RABBANI et al., 2002) os resultados do presente estudo sugerem que esta diferença pode ser reduzida quando utilizados estrogênios em baixa dose por via oral. Esses dados podem melhorar o perfil do tratamento hormonal sobre o risco cardiovascular, visto que indivíduos com maiores níveis de PCR e FvW, respectivamente, podem apresentar cerca de 4 vezes e 3 vezes mais risco de morte por doença cardiovascular, quando comparados à indivíduos nos menores níveis (JAGER et al., 1999).

Finalmente, no que se refere aos efeitos dos dois tratamentos sobre os níveis plasmáticos de fibrinogênio, não houve modificações. Os resultados encontrados na literatura não são inequívocos, mas de uma forma geral, o tratamento hormonal por via oral está associado com redução dos níveis de fibrinogênio no plasma (de FARIAS et al., 2006; KWOK et al., 2004; ZEGURA et al., 2006; OSMANAOGAOGU et al., 2005). A redução dos níveis de fibrinogênio é potencialmente um efeito benéfico do tratamento hormonal, pois níveis elevados de fibrinogênio no plasma são relacionados à presença ou subsequente desenvolvimento de doença cardiovascular, incluindo doença isquêmica cardíaca, acidente vascular cerebral e doenças tromboembólicas (DANESH et al., 2005; KANNEL et al., 1987). Esse efeito de redução dos níveis de fibrinogênio foi mantido no estudo de Van Baal et al (1999), que utilizou doses baixas de estrogênio (1 mg) em associação com diidrogesterona e no estudo de Lobo et al (2001), que avaliou uma combinação de EEC em doses baixas (0,3 e 0,45 mg) em associação com acetato de medroxiprogesterona. No entanto, já foi relatado aumento das concentrações circulantes de fibrinogênio com doses plenas por via oral (PERRY et al., 2002; SGARABOTTO et al., 2007) ou ausência de modificação com uso de

tratamento hormonal (CUSHMAN et al., 2004; HOIBRAATEN et al., 2000). Os resultados de estudos que avaliam a via não oral são similares aos encontrados pelo nosso grupo, indicando uma possível influência favorável do tratamento não oral sobre níveis de fibrinogênio (ZEGURA et al., 2006; SCARABIN et al., 1999; BRYNHILDSEN et al., 2005; MARTINEZ et al., 2005).

Entre os estudos que avaliaram os efeitos dos diferentes tipos de tratamento hormonal sobre marcadores de função endotelial, o trabalho de Kroon et al (1997), incluiu o tempo após a menopausa no seu delineamento. Assim, as participantes do estudo foram divididas em 2 grupos, conforme tivessem até 3 anos de pós-menopausa (grupo I) ou mais de 3 anos de pós-menopausa (grupo II), e utilizaram estradiol transdérmico em associação com acetato de medroxiprogesterona. Níveis de FvW não se modificaram após o tratamento hormonal em ambos os grupos, mas níveis de fibrinogênio diminuíram após 3 meses em ambos os grupos e após 12 meses somente no grupo com menos de 3 anos de pós-menopausa, sugerindo um efeito relacionado ao tempo após a menopausa (PRIPP et al., 2005; GEBARA et al., 1995) ou ao processo de envelhecimento (de LANGE et al., 2006; KUMARI et al., 2000).

Em conclusão, os resultados obtidos em nosso estudo sugerem que os tratamentos não induziram efeitos deletérios sobre variáveis relacionadas com risco cardiovascular, a curto prazo, em uma população de mulheres na pós-menopausa recente e aparentemente saudáveis. O tratamento hormonal baixa dose por via oral manteve os efeitos benéficos conhecidos do tratamento hormonal por via oral, a redução do colesterol total e do LDL-C, e evitou os efeitos nocivos tradicionalmente atribuídos à via oral: o aumento de marcadores pró-inflamatórios, relacionados à disfunção endotelial. Assim, o tratamento hormonal por via oral baixa dose mostrou-se seguro, não relacionado a incremento de risco cardiovascular, e apresentou um impacto favorável sobre a composição corporal, perfil metabólico e marcadores de função endotelial em uma população de mulheres na pós-menopausa recente. A diminuição do HDL-C e o aumento da glicemia de 2 horas após sobrecarga oral de glicose, observados com tratamento oral baixa dose, merecem ser avaliados de forma mais aprofundada, especialmente quanto à significância clínica destes achados e a presença de possíveis fatores de confusão, como uso de progestogênio em associação com estrogênio por via oral. O tratamento hormonal por via não oral mostrou-se também uma alternativa segura, não relacionado à modificações no perfil metabólico e nos marcadores de função endotelial.

6 REFERÊNCIAS

ABDU, T.A.; ELHADD, T.; PFEIFER, M.; CLAYTON, R.N. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol. Metab*, v.12, n.6, p.257-265, 2001.

ANDERSON, G.L.; LIMACHER, M.; ASSAF, A. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, v.291, n.14, p.1701-1712, 2004.

ANDERSON, T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol*, v.34, n.3, p.631-638, 1999.

ARCHER, D.F. Drospirenone, a progestin with added value for hypertensive postmenopausal women. *Menopause*, v.14, n.3 Pt 1, p.352-354, 2007.

ARCHER, D.F.; THORNEYCROFT, I.H.; FOEGH, M. et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, v.12, n.6, p.716-727, 2005.

BLACK, S.; KUSHNER, I.; SAMOLS, D. C-reactive Protein. *J. Biol. Chem*, v.279, n.47, p.48487-48490, 2004.

BLANN, A.D. Assessment of endothelial dysfunction: focus on atherothrombotic disease. *Pathophysiol. Haemost. Thromb*, v.33, n.5-6, p.256-261, 2003.

BRACAMONTE, M.P.; MILLER, V.M. Vascular effects of estrogens: arterial protection versus venous thrombotic risk. *Trends Endocrinol. Metab*, v.12, n.5, p.204-209, 2001.

BRYNHILDSEN, J.; HAMMAR, M. Lipids and clotting factors during low dose transdermal estradiol/norethisterone use. *Maturitas*, v.50, n.4, p.344-352, 2005.

BRZEZINSKI, A.; DANENBERG, H.D. Estrogen, progesterone, and cardiovascular health: when shall we complete the puzzle? *Menopause*, v.12, n.5, p.488-491, 2005.

CALLAWAY, C.W. CHUMLEA, WC; BOUCHARD, C. et al. (Eds). *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign: Human Kinetics, 1988. p.39-54.

CAMPIOLO, DJ.; DE MEDEIROS, SF. Venous Thromboembolism and Hormonal Replacement Therapy in Menopause: A Clinical-Epidemiological Analysis. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.47, n.5, p.534-542, 2003.

CANO, A.; van BAAL, W.M. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas*, v.40, n.1, p.17-38, 2001.

CANONICO, M.; OGER, E.; PLU-BUREAU. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen

administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, v.115, n.7, p.840-845, 2007.

CARAMORI, P.R.; ZAGO, A.J. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arq Bras. Cardiol*, v.75, n.2, p.163-182, 2000.

CARR, M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol. Metab*, v.88, n.6, p.2404-2411, 2003.

CHAMBLESS, L.E.; HEISS, G.; SHAHAR, E. et al. Prediction of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Epidemiol*, v.160, n.3, p.259-269, 2004.

CHEDRAUI, P.; AGUIRRE, W.; HIDALGO, L.; FAYAD, L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas*, v.57, n.3, p.271-278, 2007.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, v.289, n.19, p.2560-2572, 2003.

CHU, M.C.; COSPER, P.; NAKHUDA, G.S.; LOBO, R.A. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil. Steril*, v.86, n.6, p.1669-1675, 2006.

CICINELLI, E.; DE, ZIEGLER D.; ALFONSO, R. et al. Endometrial effects, bleeding control, and compliance with a new postmenopausal hormone therapy regimen based on transdermal estradiol gel and every-other-day vaginal progesterone in capsules: a 3-year pilot study. *Fertil. Steril*, v.83, n.6, p.1859-1863, 2005.

CLARKSON, T.B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause*, v.14, n.3 Pt 1, p.373-384, 2007.

CLARKSON, T.B.; APPT, S.E. Controversies about HRT--lessons from monkey models. *Maturitas*, v.51, n.1, p.64-74, 2005.

COOPER, B.C.; BURGER, N.Z.; TOTH, M.J. et al. Insulin resistance with hormone replacement therapy: associations with markers of inflammation and adiposity. *Am J Obstet. Gynecol*, v.196, n.2, p.123-127, 2007.

CUSHMAN, M.; LEGAULT, C.; BARRETT-CONNOR, E. et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*, v.100, n.7, p.717-722, 1999.

DANESH, J.; WHINCUP, P.; WALKER, M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, v.321, n.7255, p.199-204, 2000.

DANESH, J.; LEWINGTON, S.; THOMPSON, S.G. et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*, v.294, n.14, p.1799-1809, 2005.

- DAVIS, S.R.; DINATALE, I.; RIVERA-WOLL, L.; DAVISON, S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J. Endocrinol*, v.185, n.2, p.207-222, 2005.
- DAVISON, S.; DAVIS, S.R. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, v.88, n.6, p.2470-2478, 2003.
- DE, F.M.; CRUZ, L.; CLAPAUCH, R.; SIQUEIRA, C. Effects of transdermic estrogen therapy, isolated or in association with micronized progesterone, on clotting factors in overweight or normal postmenopausal women. *Arq Bras. Endocrinol. Metabol*, v.50, n.3, p.505-514, 2006.
- DE, L.M.; DE GEUS,E.J.; KLUFT,C. et al. Genetic influences on fibrinogen, tissue plasminogen activator-antigen and von Willebrand factor in males and females. *Thromb. Haemost*, v.95, n.3, p.414-419, 2006.
- DI, C.C.; SAMMARTINO,A.; DI SPIEZIO,SARDO A. et al. Bleeding patterns during continuous estradiol with different sequential progestogens therapy. *Menopause*, v.12, n.5, p.520-525, 2005.
- DONATO, G.B.; FUCHS,S.C.; OPPERMANN,K. et al. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*, v.13, n.2, p.280-285, 2006.
- DOS REIS, C.M.; DE MELO,N.R.; MEIRELLES,E.S. et al. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas*, v.46, n.1, p.59-68, 2003.
- DOUCHI, T.; YONEHARA,Y.; KAWAMURA,Y. et al. Difference in segmental lean and fat mass components between pre- and postmenopausal women. *Menopause*, 2007.
- DUBEY, R.K.; IMTHURN, B.; BARTON, M.; JACKSON, E.K. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc. Res*, v.66, n.2, p.295-306, 2005.
- DUBEY, R.K.; TOFOVIC, S.P.; JACKSON, E.K. Cardiovascular pharmacology of estradiol metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, v.308, n.2, p.403-409, 2004.
- ESPELAND, M.A.; HOGAN,P.E.; FINEBERG,S.E. et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Diabetes Care*, v.21, n.10, p.1589-1595, 1998.
- ETTINGER, B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*, v.57, n.1, p.81-84, 2007.
- FITZPATRICK, L.A.; GOOD, A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil. Steril*, v.72, n.3, p.389-397, 1999.
- FOLSOM, A.R.; WU,K.K.; ROSAMOND,W.D. et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, v.96, n.4, p.1102-1108, 1997.

GEBARA, O.C.; MITTLEMAN, M.A.; SUTHERLAND, P. et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, v.91, n.7, p.1952-1958, 1995.

GODSLAND, I.F. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil. Steril*, v.75, n.5, p.898-915, 2001.

GOLDEN, S.H.; MAGUIRE, A.; DING, J. et al. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. *Am J Epidemiol*, v.155, n.5, p.437-445, 2002.

GOUDEV, A.; GEORGIEV, D.B.; KOYCHEVA, N. et al. Effects of low dose hormone replacement therapy on markers of inflammation in postmenopausal women. *Maturitas*, v.43, n.1, p.49-53, 2002.

GRADY, D.; WENGER, N.K.; HERRINGTON, D. et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann. Intern. Med*, v.132, n.9, p.689-696, 2000.

GRADY, D.; HERRINGTON, D.; BITTNER, V. et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, v.288, n.1, p.49-57, 2002.

GRADY, D.; HULLEY, S.B. Hormones to prevent coronary disease in women: when are observational studies adequate evidence? *Ann. Intern. Med*, v.133, n.12, p.999-1001, 2000.

_____. Postmenopausal hormones and heart disease. *J Am Coll. Cardiol*, v.38, n.1, p.8-10, 2001.

GRODSTEIN, F.; MANSON, J.E.; COLDITZ, G.A. et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med*, v.133, n.12, p.933-941, 2000.

HANKE, H.; KAMENZ, J.; HANKE, S. et al. Effect of 17-beta estradiol on pre-existing atherosclerotic lesions: role of the endothelium. *Atherosclerosis*, v.147, n.1, p.123-132, 1999.

HARMAN, S.M.; BRINTON, E.A.; CEDARS, M. et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*, v.8, n.1, p.3-12, 2005.

HARVEY, P.J.; WING, L.M.; SAVAGE, J.; MOLLOY, D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens*, v.17, n.3, p.405-411, 1999.

HEMELAAR, M.; VAN DER MOOREN, M.J.; VAN BAAL, W.M. et al. Effects of transdermal and oral postmenopausal hormone therapy on vascular function: a randomized, placebo-controlled study in healthy postmenopausal women. *Menopause*, v.12, n.5, p.526-535, 2005.

HEMELAAR, M.; KENEMANS,P.; DE,BIE L. et al. Intranasal continuous combined 17 beta-estradiol/norethisterone therapy improves the lipid profile in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril*, v.85, n.4, p.979-988, 2006a.

HEMELAAR, M.; KENEMANS,P.; SCHALKWIJK,C.G.; BRAAT,D.D.; VAN DER MOOREN,M.J. No increase in C-reactive protein levels during intranasal compared to oral hormone therapy in healthy post-menopausal women. *Hum. Reprod*, v.21, n.6, p.1635-1642, 2006b.

HEMELAAR, M.; VAN DER MOOREN,M.J.; MIJATOVIC,V.; BOUMAN,A. et al. Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein(a) in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Menopause*, v.10, n.6, p.550-558, 2003.

HERRINGTON, D.M.; REBOUSSIN,D.M.; BROSNIHAN,K.B. et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N. Engl. J Med*, v.343, n.8, p.522-529, 2000.

HODIS, H.N. *Elite trial*: Early versus Late Intervention with Estradiol. Available at: www.clinicaltrials.gov/show/NCT00114517.

HOIBRAATEN, E.; OS,I.; SELJEFLOT,I. et al. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the estrogen in women with atherosclerosis study. *Thromb. Res*, v.98, n.1, p.19-27, 2000.

HOPKINS, W.G. *A New View of Statistics*. Disponível em: [www. Sportsci.org/resource/stats](http://www.Sportsci.org/resource/stats), 1997.

HOWARD, B.V.; HSIA,J.; OUYANG,P. et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation*, v.110, n.2, p.201-206, 2004.

HSIA, J.; LANGER,R.D.; MANSON,J.E. et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch. Intern. Med*, v.166, n.3, p.357-365, 2006.

HU, P.; GREENDALE,G.A.; PALLA,S.L. et al. The effects of hormone therapy on the markers of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. *Atherosclerosis*, v.185, n.2, p.347-352, 2006.

HULLEY, S.; GRADY,D.; BUSH,T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, v.280, n.7, p.605-613, 1998.

HULLEY, S.; FURBERG,C.; BARRETT-CONNOR,E. et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, v.288, n.1, p.58-66, 2002.

IBANEZ, L.; VALLS, C.; DE, Z.F. Discontinuous low-dose flutamide-metformin plus an oral or a transdermal contraceptive in patients with hyperinsulinaemic hyperandrogenism:

normalizing effects on CRP, TNF-alpha and the neutrophil/lymphocyte ratio. *Hum. Reprod*, v.21, n.2, p.451-456, 2006.

ICHIKAWA, J.; SUMINO, H.; ICHIKAWA, S.; OZAKI, M. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin-angiotensin system, plasma bradykinin level, and blood pressure of normotensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*; v.19, n.7, p.744-749, 2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. *Estatísticas populacionais*. Expectativa de vida das mulheres no Brasil. Disponível em: www.ibge.gov.br.

JAGER, A.; VAN,HINSBERGH,V; KOSTENSE,P.J. et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, v.19, n.12, p.3071-3078, 1999.

JARVISALO, M.J.; JUONALA, M.; RAITAKARI, O.T. Assessment of inflammatory markers and endothelial function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care*, v.9, n.5, p.547-552, 2006.

JENSEN, T.; KIERULF,P.; SANDSET,P.M. et al. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb. Haemost*, v.97, n.5, p.822-829, 2007.

JIALAL, I.; DEVARAJ, S.; VENUGOPAL, S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*, v.44, n.1, p.6-11, 2004.

KAHN, R.; BUSE, J.; FERRANNINI, E.; STERN, M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, v.28, n.9, p.2289-2304, 2005.

KAMATH, S.; LIP, G.Y. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM*, v.96, n.10, p.711-729, 2003.

KANNEL, W.B.; WOLF, P.A.; CASTELLI, W.P.; D'AGOSTINO, R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*, v.258, n.9, p.1183-1186, 1987.

KIRAN, H.; KIRAN,G.; EKERBICER,H.C. et al. Effects of oestrogen replacement therapy on serum C-reactive protein levels in hysterectomised women. *Aust. N. Z. J Obstet. Gynaecol*, v.44, n.2, p.131-134, 2004.

KLUFT, C.; LEUVEN, J.A.; HELMERHORST, F.M.; KRANS, H.M. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. *Vascul. Pharmacol*, v.39, n.3, p.149-154, 2002.

KNOPP, R.H.; ZHU, X. Multiple beneficial effects of estrogen on lipoprotein metabolism. *J Clin Endocrinol. Metab*, v.82, n.12, p.3952-3954, 1997.

KOH, K.K.; SHIN,M.S.; SAKUMA,I. et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, v.24, n.8, p.1516-1521, 2004.

- KOH, K.K.; HAN, S.H.; SHIN, M.S. et al. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *Eur. Heart J*, v.26, n.14, p.1362-1368, 2005.
- KRATTENMACHER, R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*, v.62, n.1, p.29-38, 2000.
- KROON, U.B.; TENGBORN, L.; RITA, H.; BACKSTROM, A.C. The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens on haemostasis variables. *Br. J. Obstet. Gynaecol*, v.104, Suppl 16, p.32-37, 1997.
- KUMARI, M.; MARMOT, M.; BRUNNER, E. Social determinants of von willebrand factor: the Whitehall II study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, v.20, n.7, p.1842-1847, 2000.
- KWOK, S.; SELBY, P.L.; MCEL DUFF, P. et al. Progestogens of varying androgenicity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women receiving oestrogen replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v.61, n.6, p.760-767, 2004.
- LEAN, M.J.; HAN, T.S. Waist worries. *Am J Clin Nutr*, v.76, n.4, p.699-700, 2002.
- LEE, B.S.; KANG, B.M.; YOON, B.K. et al. Efficacy and tolerability of estradiol 1mg and drospirenone 2mg in postmenopausal Korean women: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*, 2007.
- LEE, K.W.; BLANN, A.D.; LIP, G.Y. Inter-relationships of indices of endothelial damage/dysfunction [circulating endothelial cells, von Willebrand factor and flow-mediated dilatation] to tissue factor and interleukin-6 in acute coronary syndromes. *Int. J. Cardiol*, v.111, n.2, p.302-308, 2006.
- LEVINSON, S.S. Inflammatory and long-term risk markers. *Clin. Lab Med*, v.26, n.3, p.553-70, 2006.
- LIBBY, P. Atherosclerosis: the new view. *Sci. Am*, v.286, n.5, p.46-55, 2002.
- LIP, G.Y.; BLANN, A.D.; JONES, A.F.; BEEVERS, D.G. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am. Heart J*, v.134, n.4, p.764-771, 1997.
- LOBO, R.A. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch. Intern. Med*, v.164, n.5, p.482-484, 2004.
- _____. Appropriate use of hormones should alleviate concerns of cardiovascular and breast cancer risk. *Maturitas*, v.51, n.1, p.98-109, 2005.
- LOBO, R.A.; BUSH, T.; CARR, B.R.; PICKAR, J.H. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil. Steril*, v.76, n.1, p.13-24, 2001.

LUCAS, A.R.; KOROL, R.; PEPINE, C.J. Inflammation in atherosclerosis: some thoughts about acute coronary syndromes. *Circulation*, v.113, n.17, p.e728-e732, 2006.

MAIA JR, H.; ALBERNAZ, M.A.; BARACAT, E.C. et al. Latin American position on the current status of hormone therapy during the menopausal transition and thereafter. *Maturitas*, v.55, n.1, p.5-13, 2006.

MANSON, J.E.; BASSUK, S.S.; HARMAN, S.M. et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause*, v.13, n.1, p.139-147, 2006.

MARGOLIS, K.L.; BONDS, D.E.; RODABOUGH, R.J. et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*, v.47, n.7, p.1175-1187, 2004.

MARTINEZ, C.; BASURTO, L.; ZARATE, A. et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas*, v.50, n.1, p.39-43, 2005.

MATURANA, M.A.; IRIGOYEN, M.C.; SPRITZER, P.M. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics*, v.62, n.1, p.77-86, 2007.

MATURANA, M.A.; SPRITZER, P.M. Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri- and postmenopausal women. *Metabolism*, v.51, n.2, p.238-243, 2002.

MEIGS, J.B.; WILSON, P.W.; FOX, C.S. et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, v.91, n.8, p.2906-2912, 2006.

MELBY, M.K. Chilliness: a vasomotor symptom in Japan. *Menopause*, 2007.

MENDELSON, M.E.; KARAS, R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med*, v.340, n.23, p.1801-1811, 1999.

_____. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*, v.308n.5728, p.1583-1587, 2005.

MENON, D.V.; VONGPATANASIN, W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat. Endocrinol*, v.5, n.1, p.37-51, 2006.

MEYER, W.R.; COSTELLO, N.; STRANEVA, P. et al. Effect of low-dose estrogen on hemodynamic response to stress. *Fertil. Steril*, v.75, n.2, p.394-399, 2001.

MIKKOLA, T.S.; CLARKSON, T.B. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc. Res*, v.53, n.3, p.605-619, 2002.

MISSO, M.L.; JANG, C.; ADAMS, J. et al. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition. *Maturitas*, v.51, n.3, p.299-306, 2005.

MOSCA, L.; EDELMAN, D.; MOCHARI, H. et al. Waist circumference predicts cardiometabolic and global Framingham risk among women screened during National Woman's Heart Day. *J Womens Health (Larchmt)*, v.15, n.1, p.24-34, 2006.

NAFTOLIN, F.; TAYLOR, H.S.; KARAS, R. et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil. Steril*, v.81, n.6, p.1498-1501, 2004.

NORMAN, R.J.; FLIGHT, I.H.; REES, M.C. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev*, n.2, CD001018, 2000.

NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. Estrogen and progestogen use in peri - and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, v.14, n.2, p.168-182, 2007.

OBERMEYER, C.M.; REHER, D.; SALIBA, M. Symptoms, menopause status, and country differences: a comparative analysis from DAMES. *Menopause*, v.14, n.4, p.788-797, 2007.

OSMANAGAOGLU, M.A.; OSMANAGAOGLU, S.; OSMANAGAOGLU, T. et al. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertil. Steril*, v.84, n.2, p.384-393, 2005.

OTSUKI, M. et al. Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. *Menopause*, v.14, n.3 Pt 1, p.404-407, 2007.

PALACIOS, S.; FOIDART, J.M.; GENAZZANI, A.R. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas*, v.55, n.4, p.297-307, 2006.

PEDRO, A.O.; PINTO-NETO, A.M.; COSTA-PAIVA, L.H. et al. Climacteric syndrome: a population-based study in Campinas, SP, Brazil. *Rev Saude Publica*, v.37, n.6, p.735-742, 2003.

PERERA, M.; SATTAR, N.; PETRIE, J.R. et al. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol. Metab*, v.86, n.3, p.1140-1143, 2001.

PERRY, W.; WISEMAN, R.A. Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over 3 years in postmenopausal women: effect on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. *Maturitas*, v.42, n.2, p.157-164, 2002.

PHILLIPS, L.S.; LANGER, R.D. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil. Steril*, v.83, n.3, p.558-566, 2005.

PICHE, M.E.; LEMIEUX, S.; WEISNAGEL, S.J. et al. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am. J. Cardiol*, v.96, n.1, p.92-97, 2005.

PRADHAN, A.D.; MANSON, J.E.; ROSSOUW, J.E. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*, v.288, n.8, p.980-987, 2002.

- PRELEVIC, G.M.; KWONG,P.; BYRNE,D.J. et al. A cross-sectional study of the effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril*, v.77, n.5, p.945-951, 2002.
- PRESTON, R.A.; WHITE,W.B.; PITT,B. et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*, v.18, n.6, p.797-804, 2005.
- PRESTON, R.A.; NORRIS,P.M.; ALONSO,A.B. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause*, v.14, n.3 Pt 1, p.408-414, 2007.
- PRIPP, U.; ERIKSSON-BERG,M.; ORTH-GOMER,K. et al. Does body mass index, smoking, lipoprotein levels, surgically induced menopause, hormone replacement therapy, years since menopause, or age affect hemostasis in postmenopausal women? *Gend. Med*, v.2, n.2, p.88-95, 2005.
- RABBANI, L.E.; CHEN,H.J.; GIARDINA,E.G. et al. Oral conjugated equine estrogen increases plasma von Willebrand factor in postmenopausal women. *J Am Coll. Cardiol*, v.40, n.11, p.1991-1999, 2002.
- RACHON, D.; SUCHECKA-RACHON, K.; HAK, L.; MYSLIWSKA, J. Effects of intranasal 17beta-estradiol administration on serum bioactive interleukin-6 and C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women. *Menopause*, v.13, n.5, p.840-845, 2006.
- REIMER, R.A.; DEBERT, C.T.; HOUSE, J.L.; POULIN, M.J. Dietary and metabolic differences in pre- versus postmenopausal women taking or not taking hormone replacement therapy. *Physiol Behav*, v.84, n.2, p.303-312, 2005.
- REUBEN, D.B.; PALLA,S.L.; HU,P.; REBOUSSIN,B.A. et al. Progestins affect mechanism of estrogen-induced C-reactive protein stimulation. *Am J Med*, v.119, n.2, p.167-168, 2006.
- RIDDEL Jr, J.P.; AOUIZERAT, B.E.; MIASKOWSKI, C.; LILLICRAP, D.P. Theories of blood coagulation. *J. Pediatr. Oncol. Nurs*, v.24, n.3, p.123-131, 2007.
- RIDKER, P.M.; BURING,J.E.; SHIH,J. et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, v.98, n.8, p.731-733, 1998.
- RIDKER, P.M.; RIFAI,N.; ROSE,L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med*, v.347, n.20, p.1557-1565, 2002.
- RIDKER, P.M.; MORROW, D.A. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol. Clin*, v.21, v.3, p.315-325, 2003.
- ROSENFELD, M.E.; KAUSER,K.; MARTIN-MCNULTY,B. et al. Estrogen inhibits the initiation of fatty streaks throughout the vasculature but does not inhibit intra-plaque hemorrhage and the progression of established lesions in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis*, v.164, n.2, p.251-259, 2002.

- ROSS, R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med*, v.340, n.2, p.115-126, 1999.
- ROSSOUW, J.E.; ANDERSON,G.L.; PRENTICE,R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, v.288, n.3, p.321-333, 2002.
- ROSSOUW, J.E.; PRENTICE,R.L.; MANSON,J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, v.297, n.13, p.1465-1477, 2007.
- RUGGERI, Z.M.; WARE, J. von Willebrand factor. *FASEB J*, v.7, n.2, p.308-316, 1993.
- SADLER, J.E. von Willebrand factor. *J. Biol. Chem*, v.266, n.34, p.22777-22780, 1991.
- SALPETER, S.R.; WALSH,J.M.; ORMISTON,T.M. et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes. Metab*, v.8, n.5, p.538-554, 2006.
- SALPETER, S.R.; WALSH, J.M.; GREYBER, E.; SALPETER, E.E. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen. Intern. Med*, v.21, n.4, p.363-366, 2006.
- SATTAR, N.; PERERA, M.; SMALL, M.; LUMSDEN, M.A. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet*, v.354, n.9177, p.487-488, 1999.
- SCARABIN, P.Y.; HENC-GELAS,M.; PLU-BUREAU et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, v.17, n.11, p.3071-3078, 1997.
- SCHINDLER, A.E.; CAMPAGNOLI,C.; DRUCKMANN,R. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, v.46, Suppl 1, p.S7-S16, 2003.
- SELJEFLOT, I.; ARNESEN, H.; HOFSTAD, A.E.; OS, I. Reduced expression of endothelial cell markers after long-term transdermal hormone replacement therapy in women with coronary artery disease. *Thromb. Haemost*, v.83, n.6, p.944-948, 2000.
- SGARABOTTO, M.; BALDINI,M.; DEI,CAS A. et al. Effects of raloxifene and continuous combined hormone therapy on haemostasis variables: a multicenter, randomized, double-blind study. *Thromb. Res*, v.119, n.1, p.85-91, 2007.
- SHULMAN, L.P. A review of drospirenone for safety and tolerability and effects on endometrial safety and lipid parameters contrasted with medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, and micronized progesterone. *J Womens Health (Larchmt)*, v.15, n.5, p.584-590, 2006.
- SITES, C.K.; L'HOMMEDIEU,G.D.; TOTH,M.J. et al. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol. Metab*, v.90, n.5, p.2701-2707, 2005.

SITRUK-WARE, R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause*, v.9, n.1, p.6-15, 2002.

_____. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*, v.47, n.4, p.277-283, 2004.

_____. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*, v.8, Suppl 3, p.4-12, 2005.

SKOUBY, S.O.; AL-AZZAWI, F.; BARLOW, D. et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*, v.51, n.1, p.8-14, 2005.

SOULES, M.R.; SHERMAN, S.; PARROTT, E. et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend. Based. Med*, v.10, n.9, p.843-848, 2001.

SPRITZER, P.M.; VITOLA, D.; VILODRE, L.C. et al. One year follow-up of hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and low-dose vaginal natural progesterone in women with mild to moderate hypertension. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, v.111, n.5, p.267-273, 2003.

SPRITZER, P.M.; MATURANA, M.A.; FARIAS, A.; BITTENCOURT Jr, P.I.H. Nitric oxide levels and hyperinsulinemia in postmenopausal women: relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. In: GENAZZANI, A.R.; PETRAGLIA, F. *Recent Research in Gynecological Endocrinology*. The Proceedings of the Free Communications and Poster Sessions of the 8th World Congress of Gynecological Endocrinology, 2001. p.185-188.

STORK, S.; VON, S.C.; ANGERER, P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis*, v.165, n.2, p.301-307, 2002.

SUMINO, H.; ICHIKAWA, S.; OHYAMA, Y. et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol*, v.96, n.1, p.148-153, 2005.

SUTTON-TYRRELL, K.; LASSILA, H.C.; MEILAHN, E. et al. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke*, v.29, n.6, p.1116-1121, 1998.

TALL, A.R. C-reactive protein reassessed. *N. Engl. J. Med*, v.350, n.14, p.1450-1452, 2004.

TANKO, L.B.; CHRISTIANSEN, C. Effects of 17beta-oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern. Med*, v.258, n.6, p.544-553, 2005.

TCHERNOF, A.; CALLES-ESCANDON, J.; SITES, C.K.; POEHLMAN, E.T. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: effects of hormone-replacement therapy. *Coron. Artery Dis*, v.9, n.8, p.503-511, 1998.

THE WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*; v.273, n.3, p.199-208, 1995.

VAN BAAL, W.M.; KENEMANS,P.; EMEIS,J.J. et al. Long-term effects of combined hormone replacement therapy on markers of endothelial function and inflammatory activity in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril*, v.71, n.4, p.663-670, 1999.

VAN DE WEIJER, P.H.; MATTSSON, L.A.; YLIKORKALA, O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas*, v.56, n.3, p.231-248, 2007.

VEHKAVAARA, S.; SILVEIRA,A.; HAKALA-ALA-PIETILA,T. et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb. Haemost*, v.85, n.4, p.619-625, 2001.

VESTERGAARD, P.; HERMANN,A.P.; STILGREN,L. et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure-a randomised controlled study. *Maturitas*, v.46, n.2, p.123-132, 2003.

VILODRE, L.C.; OSORIO WENDER,M.C.; SISSON DE CASTRO,J.A. et al. Endometrial response to a cyclic regimen of percutaneous 17beta-estradiol and low-dose vaginal micronized progesterone in women with mild-to-moderate hypertension. *Gynecol. Endocrinol*, v.17, n.4, p.323-328, 2003.

WAKATSUKI, A. Lower doses of estrogen replacement therapy and the risk of cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, v.24, n.12, p.e197, 2004.

WARMING, L.; RAVN, P.; NIELSEN, T.; CHRISTIANSEN, C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17beta-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*, v.7, n.1, p.103-111, 2004.

WINDLER, E.; ZYRIAX, B.C.; EIDENMULLER, B.; BOEING, H. Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease Data from the CORA-study-A case-control study on women with incident coronary heart disease. *Maturitas*, v.57, n.3, p.239-246, 2007.

WINGROVE, C.S.; GARR, E.; GODSLAND, I.F.; STEVENSON, J.C. 17beta-oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta*, v.1406, n.2, p.169-174, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech. Rep. Ser.*, v.866, p.1-107, 1996.

_____. *Consultation on Obesity*. Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997. p.1-276.

YILMAZER, M.; FENKCI,V.; FENKCI,S. et al. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas*, v.46, n.4, p.245-253, 2003.

ZANGER, D.; YANG,B.K.; ARDANS,J. et al. Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J. Am. Coll. Cardiol*, v.36, n.6, p.1797-1802, 2000.

ZEGURA, B.; GUZIC-SALOBIR, B.; SEBESTJEN, M.; KEBER, I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause*, v.13, n.4, p.643-650, 2006.

ZHANG, Y.; HOWARD,B.V.; COWAN,L.D. et al. Associations of postmenopausal hormone therapy with markers of hemostasis and inflammation and lipid profiles in diabetic and nondiabetic american Indian women: the strong heart study. *J. Womens Health (Larchmt)*, v.13, n.2, p.155-163, 2004.

7 CONCLUSÕES

1. Ambos os tratamentos induziram elevação dos níveis de estradiol, indicando aderência das participantes ao tratamento;

2. Não houve efeitos deletérios sobre medidas antropométricas e de pressão arterial durante 2 ou 4 meses de tratamento hormonal via oral baixa dose ou não oral em pacientes na pós-menopausa recente e aparentemente saudáveis. Adicionalmente, observou-se redução da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril com o tratamento oral baixa dose, um efeito potencialmente benéfico;

3. Os efeitos benéficos sobre perfil lipídico, descritos para doses plenas por via oral, foram mantidos com a dose baixa (redução de colesterol total e LDL), com a vantagem de não induzir elevação de triglicerídeos;

4. O tratamento oral baixa dose associou-se também à redução do HDL-C e aumento da glicemia 2 horas após sobrecarga oral de glicose. Estes resultados devem ser melhor avaliados quanto à significância clínica e possível influência do progestogênio utilizado;

5. O tratamento não oral também mostrou impacto benéfico sobre perfil lipídico: redução de triglicerídeos após 4 meses de tratamento hormonal e redução do colesterol total semelhante à observada com o tratamento oral;

6. O tratamento com baixa dose por via oral não aumentou os níveis circulantes de marcadores de função endotelial avaliados, ao contrário do descrito para as doses plenas por via oral;

7. Não houve aumento de marcadores de função endotelial com o tratamento não oral, sugerindo um possível impacto neutro ou benéfico da via não oral sobre função endotelial e marcadores pró-inflamatórios;

O conjunto dos resultados sugere que, pelo menos a curto prazo, os 2 tratamentos testados são efetivos para sintomas climatéricos e seguros quanto a desfechos intermediários

para avaliação de risco cardiovascular, quando administrados à pacientes em menopausa recente e aparentemente saudáveis.

Anexos

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA, SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este ambulatório está pesquisando os efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o coração e vasos sanguíneos e se a resposta ao tratamento pode ser influenciada pela carga genética.

O tratamento com hormônios está indicado para as mulheres que apresentam sintomas da menopausa, como os calorões, ressecamento da vagina e desconforto urinário, entre outros. Alguns fatores na história e exame clínico podem contra-indicar o tratamento (por exemplo: câncer de mama, doença cardíaca já estabelecida e história de trombose). Esta avaliação dos riscos e benefícios é feita em todas as pacientes atendidas neste ambulatório.

Neste estudo, você receberá 2 tipos de tratamento hormonal de forma seqüencial: 2 meses o primeiro tratamento e mais 2 meses o segundo tratamento. Ambos os tratamentos incluem estradiol e progesterona, hormônios normalmente produzidos pelos ovários antes da menopausa. Um dos tratamentos será estradiol por via nasal e progesterona por via vaginal. O outro tratamento será um comprimido por via oral contendo estradiol e progesterona. Antes e durante o tratamento, você será acompanhada no ambulatório mensalmente e coletará sangue para exames laboratoriais antes, e ao final de 2 e 4 meses. Além dos exames de sangue de rotina, uma pequena fração adicional de sangue será utilizada no laboratório de pesquisa para dosagem de óxido nítrico e endotelina (para o estudo da influência do tratamento sobre os vasos sanguíneos) bem como para o estudo genético (avaliação de genes relacionados com a ação de androgênios). Não há risco adicional ao da coleta habitual de sangue (que é a possibilidade de provocar uma mancha roxa e mínima dor local). Em todas as pacientes será realizada ecografia pélvica transvaginal antes do início do tratamento.

Após a finalização do estudo, você receberá prescrição de tratamento de acordo com a rotina de atendimento para a menopausa. Os resultados desta pesquisa poderão ser publicados posteriormente em revistas médicas, mas seus dados de identificação serão mantidos em sigilo e privacidade. Caso queira, por qualquer razão, você poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem deixar de ser atendida neste ambulatório. Caso tenha alguma pergunta fique à vontade para fazê-la antes de decidir se aceita participar do nosso estudo.

Declaro que estou ciente do acima exposto e concordo em participar do estudo.

Nome e assinatura da paciente

Data:

Pesquisadores responsáveis: Dra. Poli Mara Spritzer e Dra. Gislaine Krolow Casanova

Telefones para contato: 2101- 8245, 9131-0500

ANEXO B – PROTOCOLO DE CLIMATÉRIO

PROTOCOLO DE CLIMATÉRIO

1. Identificação

Registro:..... Protocolo:..... Data 1ª Consulta:.....
Nome:.....
DN:..... Idade:..... Cor:.....
Endereço:..... Bairro:.....
Cep:..... Cidade:..... Telefone:.....

2. Antecedentes gineco-obstétricos

Menarca:..... Idade menopausa:..... Tempo amenorréia:..... DUM:.....
Paridade:..... Infertilidade:..... História menstrual:.....
Métodos AC:..... Terapia hormonal prévia: ()Não ()Sim
Tipo:..... Tempo Uso:..... Ano uso:.....

3. Antecedentes gerais

() DCV () HAS () Cerebrovascular () Dislipidemia () Diabete
() Tireoidopatia () TVP () Câncer () Outro
Medicações em uso:.....
Tabagismo () N°/dia:..... Tempo:..... Alcoolismo () Quantidade/Tipo:.....(doses/semana) Tempo:.....
Drogas () Quantidade/Tipo:..... Tempo :.....

4. História familiar (doença cardiovascular, DM, tireoidopatia, CA ginecológico)

.....

5. Atividade física

() Diário () Semanal:..... Duração: () 30' () 60' () 120'
Tipo de atividade:

6. Avaliação clínica/ Medidas Antropométricas/ Exame físico

Altura:.....

Data								
PA								
Peso								
IMC								
Cintura/quadril								
RCQ								
Tipo de TH								

FC:..... Circunferência braço:..... Tireóide:.....
Mamas:..... CP:..... MMG:.....
ECO TV – EE:.....

7. Índice Menopausal (Blatt e Kupperman)

Data					
Ondas de calor (4)					
Parestesia (2)					
Insônia (2)					
Nervosismo (2)					
Depressão (1)					
Vertigens (1)					
Fadiga (1)					
Artralgia/Mialgia (1)					
Cefaléia (1)					
Palpitação (1)					
Zumbido (1)					
Total					

8. Avaliação laboratorial

Data					
Insulinemia jejum					
Insulinemia 2 h c/ 75 g					
Glicemia jejum					
Glicemia 2 h c/ 75 g					
FSH					
LH					
Testosterona total					
SHBG					
Colesterol total					
HDL-c					
LDL-c					
Triglicerídeos					
Estradiol					
TSH					
Prot.C Reativa Ultras.					
Óxido Nítrico					
Endotelina					
F. Von Willebrand					
Fibrinogênio					
Tipo de TH					
Número da solicitação					