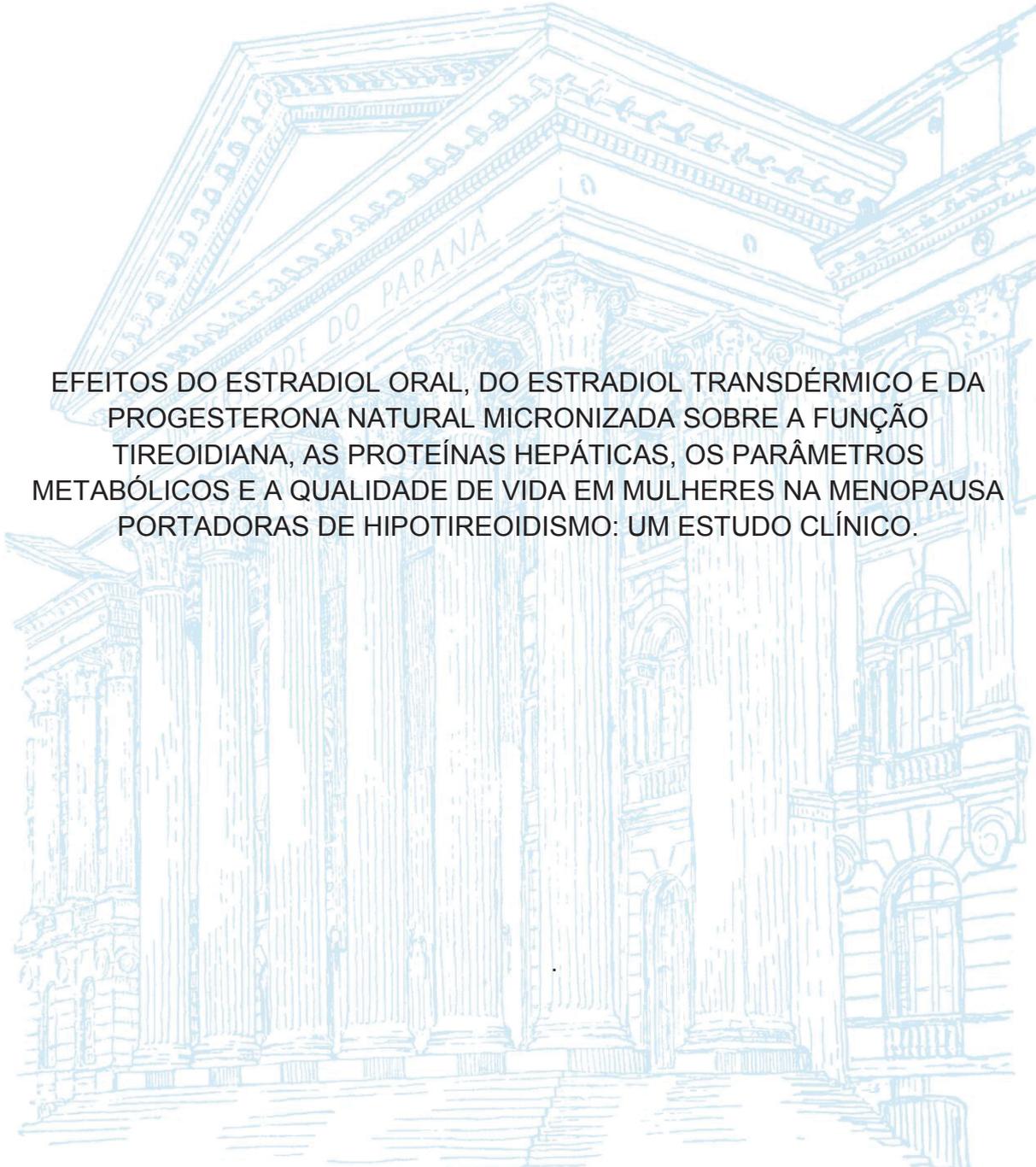


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA KAMINSKI



EFEITOS DO ESTRADIOL ORAL, DO ESTRADIOL TRANSDÉRMICO E DA  
PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA SOBRE A FUNÇÃO  
TIREOIDIANA, AS PROTEÍNAS HEPÁTICAS, OS PARÂMETROS  
METABÓLICOS E A QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES NA MENOPAUSA  
PORTADORAS DE HIPOTIREOIDISMO: UM ESTUDO CLÍNICO.

CURITIBA-PR

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA KAMINSKI

EFEITOS DO ESTRADIOL ORAL, DO ESTRADIOL TRANSDÉRMICO E DA  
PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA SOBRE A FUNÇÃO  
TIREOIDIANA, AS PROTEÍNAS HEPÁTICAS, OS PARÂMETROS  
METABÓLICOS E A QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES NA MENOPAUSA  
PORTADORAS DE HIPOTIREOIDISMO: UM ESTUDO CLÍNICO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Gisah M. do Amaral. Co-orientador: Prof. Dr. Almir A. Urbanetz.

CURITIBA-PR

2021

K15 Kaminski, Juliana

Efeitos do estradiol oral, do estradiol transdérmico e da progesterona micronizada sobre a função tireoidiana, as proteínas hepáticas, os parâmetros metabólicos e a qualidade de vida em mulheres na menopausa portadoras de hipotireoidismo : um estudo clínico [recurso eletrônico] / Juliana Kaminski. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Gisah M. do Amaral

Coorientador: Prof. Dr. Almir A. Urbanetz

1. Hipotireoidismo. 2. Menopausa. 3. Terapia de reposição hormonal. 4. Estrogênios. I. Amaral, Gisah M. do. II. Urbanetz, Almir A. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WK 250

## **ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

No dia vinte e cinco de fevereiro de dois mil e vinte e um às 08:30 horas, na sala <https://bit.ly/3pLHYT1>, MICROSOFT TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **JULIANA KAMINSKI**, intitulada: **"EFEITOS DO ESTRADIOL ORAL, DO ESTRADIOL TRANSDÉRMICO E DA PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA SOBRE A FUNÇÃO TIREOIDIANA, AS PROTEÍNAS HEPÁTICAS, OS PARÂMETROS METABÓLICOS E A QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES NA MENOPAUSA PORTADORAS DE HIPOTIREOIDISMO: UM ESTUDO CLÍNICO."**, sob orientação da Profa. Dra. GISA AMARAL DE CARVALHO. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: GISA AMARAL DE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), HANS GRAF (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), TAYANE MUNIZ FIGHERA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, GISA AMARAL DE CARVALHO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 25 de Fevereiro de 2021.

Assinatura Eletrônica

25/02/2021 21:59:44.0

GISA AMARAL DE CARVALHO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 10:20:05.0

HANS GRAF

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 20:23:01.0

TAYANE MUNIZ FIGHERA

Avaliador Externo (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JULIANA KAMINSKI** intitulada: "**EFEITOS DO ESTRADIOL ORAL, DO ESTRADIOL TRANSDÉRMICO E DA PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA SOBRE A FUNÇÃO TIREOIDIANA, AS PROTEÍNAS HEPÁTICAS, OS PARÂMETROS METABÓLICOS E A QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES NA MENOPAUSA PORTADORAS DE HIPOTIREOIDISMO: UM ESTUDO CLÍNICO.**", sob orientação da Profa. Dra. GISA AMARAL DE CARVALHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Fevereiro de 2021.

Assinatura Eletrônica

25/02/2021 21:59:44.0

GISA AMARAL DE CARVALHO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 10:20:05.0

HANS GRAF

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 20:23:01.0

TAYANE MUNIZ FIGHERA

Avaliador Externo (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Para minha filha Larissa K. B. De Almeida, e para meus pais Sirley C. Kaminski e  
Celso Kaminski

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Gisah M. Do Amaral pela oportunidade concedida e pela dedicação a esta dissertação.

Ao Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz (*in memoriam*) pela fundamental participação e colaboração na produção desta pesquisa.

À Dra. Helena Pavesi e à Dra. Beatriz Drobrzenski pela essencial colaboração em todos os estágios deste estudo.

Ao Dr. Mauro Scharf Pinto pelo apoio na realização dos exames laboratoriais através do laboratório Unimed.

À Prof. Marcia Olandoski pela orientação estatística.

Ao Prof. Dr. Jaime Kulak pelo incentivo à realização deste projeto.

À Dra. Fabiola Y. Miasaki e à Dra. Adriane Maria Rodrigues pelo constante apoio em todos os passos da minha vida profissional e acadêmica.

Aos professores do programa de pós-graduação de Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná.

Aos professores, médicos e colaboradores do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR).

Ao laboratórios farmacêuticos Teva e Libbs pelo fornecimento do Estreva gel e do Natifa, respectivamente.

## RESUMO

**Introdução:** O uso da terapia hormonal na menopausa (THM) pode resultar em mudanças na função tireoidiana, nas proteínas hepáticas e nos parâmetros metabólicos, dependendo da via de administração do estrogênio (oral or transdérmico). Nesse cenário, os efeitos da progesterona são menos conhecidos. Visto que várias mulheres em menopausa apresentam o diagnóstico de hipotireoidismo, o uso concomitante de THM e levotiroxina sódica (LT4) é relativamente comum nessa população. **Objetivos:** Comparar os efeitos do estradiol oral com o estradiol transdérmico, e também avaliar o efeito desses estrogênios associados à progesterona micronizada, na THM de mulheres portadoras de hipotireoidismo. **Pacientes e métodos:** O estudo foi aberto, 20 mulheres foram recrutadas e randomizadas para receber o comprimido de 1 mg de estradiol oral (G1) durante 12 semanas ou estradiol transdérmico 1mg (G2). Na segunda fase do estudo, nas mulheres com útero, foi associada 100 mg de progesterona via oral por mais 12 semanas. Dezoito participantes completaram o estudo. A função tireoidiana, as proteínas hepáticas TBG, SHBG, IGF-1, a glicose, a insulina, o perfil lipídico e a qualidade de vida foram mensurados no início do estudo, após 12 semanas e após 24 semanas de tratamento. **Resultados:** Em relação à função tireoidiana, a principal alteração causada pelo estradiol oral foi um aumento significativo nos níveis de T4 total ( $5,84 \pm 1,11$  vs  $8,41 \pm 1,61 \mu\text{g/dL}$ ;  $p < 0,001$ ). As alterações nos níveis de TSH foram clinicamente relevantes em três participantes (TSH acima de 4,0 mIU/L), necessitando aumento na dose de levotiroxina após 12 semanas do início do estradiol oral. Após a adição da PM ao estradiol oral, a principal alteração na função tireoidiana foi um aumento significativo nos níveis de T4 total ( $8,41 \pm 1,61$  vs  $9,39 \pm 1,6 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,005$ ). Em relação ao estradiol transdérmico, nenhuma alteração significativa foi encontrada na função tireoidiana, exceto nos níveis de T3, que diminuíram após 12 semanas ( $85 \pm 17,79$  vs  $71 \pm 10,91 \text{ ng/dL}$ ;  $p = 0,01$ ). A respeito do estradiol transdérmico associado à PM, os níveis de TSH diminuíram significativamente ( $1,79 \pm 1,05$  vs  $1,09 \pm 0,52 \text{ mIU/L}$ ;  $p = 0,04$ ) e os níveis de T4 total aumentaram simultaneamente ( $7,54 \pm 1,34$  vs  $9,95 \pm 2,24 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,01$ ). O TSH final (após 24 semanas) foi significativamente diferente entre os grupos (G1:2,27 vs G2:1,09;  $p = 0,04$ ). Em relação às proteínas hepáticas, na primeira fase observamos aumento significativo nos níveis de TBG durante o uso do estradiol oral ( $15,29 \pm 3,87$  vs  $20,84 \pm 5,49 \mu\text{g/mL}$ ;  $p < 0,001$ ), bem como aumento nos níveis de SHBG ( $61,85 \pm 33,6$  vs  $121,4 \pm 49,36 \text{ nmol/L}$ ;  $p < 0,001$ ), enquanto houve queda do IGF-1 ( $152 \pm 38,91$  vs  $96 \pm 17,59 \text{ ng/mL}$ ;  $p < 0,001$ ). Na segunda fase, não houve alterações significativas após a adição da PM ao estradiol oral. Além disso, no grupo G2 não foram detectadas alterações nas proteínas hepáticas durante ambas as fases. O perfil lipídico (CT, HDL e triglicerídeos), a glicose e a insulina não apresentaram alterações significativas ao longo do estudo. Os sintomas vasomotores e a qualidade de vida melhoraram em ambos os grupos. **Conclusões:** Há diferenças na função

tireoidiana e nas concentrações séricas das proteínas hepáticas (TBG, SHBG e IGF-1) em mulheres com hipotireoidismo sob uso do estradiol oral, enquanto os efeitos do estradiol transdérmico são mínimos. Os níveis de TSH devem ser mensurados 12 semanas após o início da THM com estrogênio oral, para checar a necessidade de ajuste de dose da levotiroxina. Em contrapartida, a THM com estradiol transdérmico exclusivo ou associado a 100 mg de PM por via oral não causa alterações clinicamente relevantes na função tireodiana nem nas proteínas hepáticas.

Palavras-chave: hipotireoidismo; menopausa; terapia hormonal; estrogênio.

## ABSTRACT

**Background:** The use of menopausal hormonal therapy (MHT) in midlife women can result in changes in thyroid function, hepatic proteins and lipid profile that depend on the route of estrogen delivery (oral or transdermal). Effects of progesterone on thyroid function are less known. Because many menopausal women are also diagnosed and treated for hypothyroidism, the concomitant use of MHT and levothyroxine sodium (LT4) is a relatively common occurrence in this population. **Subjects and methods:** The study was a randomized, open – label design. A total of 20 women were enrolled. In the first phase of the study, the women were randomized to 12 weeks of treatment with oral estradiol 1mg (G1) or transdermal estradiol 1mg (G2). In the second phase, we added 100 mg capsule of micronized progesterone (MP) to women with uterus, during 12 weeks. Eighteen participants completed the study. Thyroid function, TBG, SHBG, IGF-1, glucose, insulin, lipid profile and quality of life were measured at baseline, at 12 weeks and at 24 weeks. **Results:** The main change in thyroid function with oral estradiol was a significant increase in total T4 levels ( $5.84 \pm 1.11$  vs  $8.41 \pm 1.61$   $\mu\text{g/dL}$ ;  $p < 0.001$ ). Changes in TSH levels were clinically important in three participants with oral estradiol (TSH levels increased more than 4.0 mIU/L), who needed to increase their dose of LT4 after 12 weeks. The main change in thyroid function after oral estradiol plus MP was a significant increase in total T4 levels ( $8.41 \pm 1.61$  vs  $9.39 \pm 1.61$   $\mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0.005$ ). In respect of transdermal estradiol, no significant changes were detected in thyroid function, except on T3 levels, which decreased at week 12 ( $85 \pm 17.79$  vs  $71 \pm 10.91$  ng/dL;  $p = 0.01$ ). In relation to transdermal estradiol plus MP, TSH levels significantly decreased at week 24 ( $1.79 \pm 1.05$  vs  $1.09 \pm 0.52$  mIU/L;  $p = 0.04$ ), and total T4 levels simultaneously increased ( $7.54 \pm 1.34$  vs  $9.95 \pm 2.24$   $\mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0.01$ ). The final TSH levels were significantly different between groups (G1:2.27 vs G2:1.09 mIU/L;  $p = 0.04$ ). Concerning hepatic proteins, TBG levels significantly increased after oral estradiol ( $15.29 \pm 3.87$  vs  $20.84 \pm 5.49$   $\mu\text{g/mL}$ ;  $p < 0.001$ ), as well as SHBG levels ( $61.85 \pm 33.6$  vs  $121.4 \pm 49.36$  nmol/L;  $p < 0.001$ ), whereas IGF-1 levels decreased at the same time ( $152 \pm 38.91$  vs  $96 \pm 17.59$  ng/mL;  $p < 0.001$ ). In group 2 (G2), no changes were detected in hepatic proteins. Lipid profile (serum total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides), glucose and insulin remained unchanged throughout the study. Vasomotor symptoms (VMS) and quality of life improved in both groups comparing to baseline. **Conclusions:** Oral estradiol has greater impact on Total T4, TBG levels and other hepatic proteins than transdermal estradiol. TSH levels should be measured approximately 12 weeks after MHT with oral estradiol in women with hypothyroidism to check the need for LT4 dose adjustment. Conversely, MHT with transdermal estradiol alone or plus 100 mg/d of oral MP does not cause major changes in thyroid function and hepatic proteins in these women.

Keywords: Hypothyroidism; menopausal; estrogen therapy; micronized progesterone.

## Lista de figuras e gráficos

Figura 1 .....	33
Figura 2	
<b>Gráfico 2A</b> - TSH .....	36
<b>Gráfico 2B</b> - T4 total .....	36
<b>Gráfico 2C</b> - T4 livre .....	37
<b>Gráfico 4D</b> – T3 .....	37
Figura 3	
<b>Gráfico 3D</b> - TBG .....	38
<b>Gráfico 3E</b> - SHBG .....	38
<b>Gráfico 3F</b> - IGF-1 .....	39
Figura 4	
<b>Gráfico 4A</b> - TBG e T4 total .....	39
<b>Gráfico 4B</b> - SHBG e TBG .....	39
Figura 5	
<b>Gráfico 5A</b> - TSH e estrogênio oral .....	41
<b>Gráfico 5B</b> - TSH e estrogênio transdérmico .....	41

## Lista de tabelas

<b>Tabela1-</b> Dados clínicos e laboratoriais pré randomização .....	34
<b>Tabela 2</b> – Função tireoidiana e proteínas hepáticas ao longo do estudo .....	35
<b>Tabela 3</b> - Comparação das variações percentuais da função tireoidiana e proteínas hepáticas ao longo estudo (G1 vs G2) .....	40
<b>Tabela 4</b> – Parâmetros metabólicos ao longo do estudo .....	42
<b>Tabela 5</b> - Qualidade de vida ao longo do estudo .....	43

## Lista de abreviaturas e siglas

<b>AGL</b>	ácidos graxos livres
<b>AVC</b>	acidente vascular cerebral
<b>CT</b>	colesterol total
<b>EEC</b>	estrogênio equino conjugado
<b>ER</b>	receptor de estrogênio (do inglês: estrogen receptor)
<b>HDL</b>	(do inglês: high density lipoprotein)
<b>IL</b>	interleucina
<b>IGF-1</b>	(do inglês: insulin like grow factor number one)
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>LDL</b>	(do inglês: low density lipoprotein)
<b>LT4</b>	levotiroxina sódica
<b>mRNA</b>	(do inglês: ribonucleic nuclear acid)
<b>PM</b>	progesterona micronizada
<b>RANKL</b>	receptor ativador do fator nuclear kappa- B/ligante
<b>SHBG</b>	(do inglês: sexual hormone binding globulin)
<b>SVM</b>	sintomas vasomotores
<b>THM</b>	terapia hormonal na menopausa
<b>TBG</b>	(do inglês: thyroxine binding globulin)
<b>TNF- alfa</b>	(do inglês: tumoral necrose factor)
<b>TGF-beta</b>	(do inglês: tumoral grow factor)
<b>TSH</b>	(do inglês: thyroid-stimulating hormone)
<b>T3</b>	triiodotironina
<b>T4</b>	tetraiodotironina
<b>VLDL</b>	(do inglês: very low density lipoprotein)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
2.1 CLIMATÉRIO E MENOPAUSA: REPERCUSSÕES CLÍNICAS .....	13
2.2 TERAPIA HORMONAL NA MENOPAUSA: RISCOS E BENEFÍCIOS .....	19
2.3 FUNÇÃO TIREOIDIANA: IDADE REPRODUTIVA E MENOPAUSA .....	23
<b>3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</b> .....	25
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	26
<b>5 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	27
5.1 DESENHO DO ESTUDO .....	27
5.2 MÉTODOS LABORATORIAIS .....	28
5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	29
<b>6 RESULTADOS</b> .....	30
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	44
<b>8 CONSIDERAÇÕES GERAIS</b> .....	50
<b>9 CONCLUSÕES</b> .....	51
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	52
<b>APÊNDICE</b> .....	60

## 1 INTRODUÇÃO

A deficiência de estrogênio está associada a fogachos e sudorese (sintomas vasomotores), insônia, secura vaginal e prejuízo na qualidade de vida em até 85% das mulheres em menopausa. Esse quadro costuma permanecer em média por 5 anos, porém pode se estender além desse período, em uma considerável proporção de mulheres (GOODMAN *et al.*, 2011). A terapia hormonal na menopausa (THM) é aprovada como tratamento de primeira linha para os sintomas vasomotores (SVM), desde que não haja contraindicações ao uso do estrogênio (STUENKEL *et al.*, 2015; PINKERTON *et al.*, 2017). O hipotireoidismo é uma endocrinopatia frequente, atinge o sexo feminino 7 a 10 vezes mais do que o masculino, e a sua prevalência aumenta com a idade. (GHIANDA; TONACCHERA; VITTI, 2014; CANARIS *et al.*, 2000). A prevalência de hipotireoidismo em mulheres na faixa etária da transição menopáusica é estimada em torno de 9,6% (SOWERS *et al.*, 2003). Portanto não é incomum o uso concomitante de levotiroxina (LT4) e terapia hormonal a base de estrogênio, associado ou não ao progestógeno (MAZER, 2004).

A THM pode afetar a função tireoidiana, porém há diferenças entre o uso do estrogênio oral e da via transdérmica. A via oral expõe o fígado a altas concentrações de estrogênio na circulação portal, o que não ocorre com o uso da via transdérmica. A administração por via oral causa um aumento (dose dependente) nos níveis plasmáticos da TBG (proteína transportadora de tiroxina) e de outras proteínas transportadoras de hormônios sintetizadas pelo fígado (CHETKOWSKI *et al.*, 1986; STEINGOLD *et al.*, 1991). Isto pode interferir na dose de LT4 necessária para o tratamento do hipotireoidismo em mulheres sob uso do estrogênio oral (ARAFAH, 2001). Os efeitos dos diferentes progestógenos sobre a função tireoidiana são pouco conhecidos. Um estudo *in vitro* demonstrou que a progesterona natural micronizada (PM) pode agir diretamente nas células foliculares da glândula tireoide (BERTONI, 2015).

A THM também pode afetar o metabolismo lipídico; o estrogênio oral aumenta em 80% a produção do VLDL colesterol, enquanto a via transdérmica não afeta o

VLDL (PALMISANO; ZHU; STAFFORD, 2017; WALSH *et al.*, 1991). A via oral causa um aumento (dose dependente) nos níveis plasmáticos de triglicédeos e nos níveis de colesterol HDL, enquanto diminui o colesterol LDL. Em comparação com o estrogênio oral, a via transdérmica é menos potente em reduzir o LDL e em aumentar o HDL (GODSLAND, 2001). Quanto aos efeitos da PM sobre o perfil lipídico, há evidências de que é um progestógeno neutro (CASANOVA; SPRITZER, 2012).

Alterações corporais e metabólicas durante o climatério incluem o aumento da gordura abdominal (tecido adiposo visceral), a resistência à ação da insulina e consequente aumento no risco de desenvolvimento de diabetes (KIM; CHO; KIM, 2014). Vários estudos sugerem que a THM reduz a glicemia e os níveis de insulina nas mulheres em menopausa, independente da via do estrogênio (STUENKEL, 2016; KIM *et.al.*, 2019). Quanto ao progestógeno, considera-se a PM neutra em relação ao metabolismo glicídico (COQUOZ; GRUETTE; STUTE, 2018).

O climatério está associado a manifestações físicas e psíquicas que afetam a qualidade de vida (THURSTON; JOFFE, 2011). O impacto dessa fase difere entre as mulheres e pode ser aferido através de questionários específicos, como por exemplo o Women's Health Questionnaire (WHQ). Através da aplicação das perguntas do WHQ, torna-se possível a graduação da intensidade dos sintomas vasomotores, das disfunções sexuais, dos problemas menstruais, dos déficits cognitivos, das alterações do sono, do humor e da auto-estima e ainda identificar as queixas somáticas (SILVA, 2005).

Nós conduzimos um estudo clínico em mulheres na menopausa, portadoras de hipotireoidismo, a fim de comparar os efeitos do estradiol via oral e do estradiol transdérmico, durante 12 semanas. Em seguida, nós adicionamos a progesterona natural micronizada ao estradiol, por mais 12 semanas. Até o momento, nenhum estudo prospectivo avaliou as diferenças clínicas e bioquímicas dessas terapias hormonais em mulheres portadoras de hipotireoidismo.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. CLIMATÉRIO E MENOPAUSA: REPERCUSSÕES CLÍNICAS

A Organização Mundial da Saúde define o climatério como a fase biológica da vida da mulher que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo. O climatério se caracteriza pela redução progressiva dos hormônios ovarianos, particularmente do estrogênio e da progesterona. Essa fase inicia-se a partir dos 40 anos, inclui a menopausa e se estende após a menopausa. A menopausa é definida retrospectivamente como a parada dos ciclos menstruais espontâneos por 12 meses. Em todo o mundo, a idade média da menopausa ocorre entre os 49 e 52 anos (TAKAHASHI; JOHNSON, 2015).

O período do climatério está associado a manifestações físicas e psíquicas que afetam a qualidade de vida. Os sintomas vasomotores (SVM) são os mais característicos dessa fase e consistem em episódios de calor (fogachos) associados à sudorese e rubor, predominantemente nas regiões da cabeça, pescoço e tórax. Esses sintomas costumam permanecer por 5 anos, em média (GOODMAN *et al.*, 2011). A epidemiologia dos SVM foi bem caracterizada pelo estudo SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), o maior estudo prospectivo multiétnico realizado em mulheres no climatério e menopausa. O estudo está em andamento desde 1996 e incluiu 3.302 mulheres com idade entre 42 e 52 anos, selecionadas entre cinco grupos étnicos diferentes: 47% eram caucasianas, 28% afrodescendentes, 9% latinas, 9% japonesas e 9% chinesas. As informações coletadas anualmente, durante mais de vinte anos, revelaram que em torno de 60 a 80% das mulheres apresentaram SVM em algum ponto da fase do climatério e menopausa. O pico de frequência dos sintomas ocorreu entre o final do climatério e os primeiros anos da menopausa. A prevalência dos SVM variou entre os grupos étnicos: as mulheres afrodescendentes foram as mais acometidas, enquanto as mulheres japonesas foram o grupo menos sintomático (GOLD *et al.*, 2006).

Um importante fator de risco associado aos SVM foi o índice de massa corporal (IMC) elevado. Os dados do SWAN demonstraram que as mulheres com SVM mais frequentes (sintomas presentes em pelo menos 6 dias durante duas semanas) apresentavam IMC em torno de 31 kg/m<sup>2</sup>. Em contrapartida, entre as mulheres assintomáticas ou com poucos sintomas, o IMC médio era menor, em torno de 28 kg/m<sup>2</sup>. Entre as mulheres no início da menopausa, a adiposidade tem sido associada a aumento da intensidade dos fogachos, consistente com o modelo termoregulatório dos SVM, no qual o tecido adiposo atua como um isolante térmico, dificultando a dissipação do calor (THURSTON et al., 2011). Todavia, a relação entre a obesidade e os SVM pode ser mais complexa e envolver substâncias hormonais produzidas pelas células adiposas (ALEXANDER et al., 2010). Outros fatores de risco associados aos SVM foram o tabagismo, fatores psicológicos como a ansiedade e baixo nível sócio- econômico (THURSTON; JOFFE, 2011).

Além dos clássicos sintomas vasomotores, o período do climatério e da menopausa frequentemente se acompanha de sintomas urogenitais. Na região vulvovaginal, a falta do estrogênio causa perda do colágeno, da gordura e da umidade local, e por isso em torno de 45% das mulheres em menopausa apresentam manifestações nessa região, sendo a secura vaginal a mais comum, seguida pela dispareunia, irritação local e alterações na secreção vaginal (CALLEJA-AGIUS; BRINCAT, 2015).

Na região uretral, ocorre atrofia do epitélio, redução da sensibilidade da musculatura lisa uretral e redução da quantidade de colágeno peri-uretral. Essas alterações levam à chamada síndrome uretral, que se manifesta na mulher em menopausa por disúria, urgência miccional, noctúria, incontinência urinária e infecções no trato urinário (CALLEJA-AGIUS; BRINCAT, 2015). A síndrome uretral tende a se intensificar com o envelhecimento.

A fase do climatério e da menopausa também pode ter repercussões na função cognitiva, no humor e no sono. No sistema nervoso central, há receptores para o estrogênio em áreas que envolvem a memória e as funções executoras. De modo geral, a ação estrogênica é neuroprotetora, assim como a ação da progesterona (GAVA *et al.*, 2019). Apesar disso, os dados da literatura sobre a relação entre a menopausa e declínio cognitivo são conflitantes. O estudo Kinmen Women Health Investigation (KIWI) não evidenciou prejuízo cognitivo significativo, exceto em fluência verbal, em mulheres climatéricas acompanhadas por 18 meses (FUH *et al.*, 2006). Dados do SWAN mostraram declínio cognitivo nas mulheres em climatério, porém houve subsequente recuperação após a menopausa (GREENDALE *et al.*, 2009).

Modificações no humor são queixas frequentes entre as mulheres no climatério e menopausa, e incluem depressão, irritabilidade e ansiedade. O estrogênio regula a síntese, a metabolização e ação dos neurotransmissores classicamente envolvidos nos sintomas da depressão (serotonina, dopamina e noradrenalina), porém a relação entre a falta do estrogênio e a precipitação de depressão não está bem esclarecida. Nas mulheres acima de 40 anos há vários outros fatores que influenciam o humor, como as questões psicossociais, o nível econômico, o estilo de vida e o impacto das alterações corporais na autoestima (GAVA *et al.*, 2019).

A qualidade do sono costuma ser afetada no período climatérico e na menopausa. Dados do SWAN revelaram que os despertares noturnos são comuns nessa fase, os quais se relacionaram com a frequência dos sintomas vasomotores. As mulheres com sintomas moderados a graves apresentaram quase 3 vezes mais despertares noturnos frequentes comparadas as mulheres sem sintomas vasomotores (KRAVITZ; JOFFE, 2011).

Outro aspecto a ser considerado, a partir da menopausa, é a aceleração da perda óssea. O estrogênio é um dos principais reguladores da homeostase óssea. Na mulher jovem, os níveis normais de estrogênio estimulam a formação e diferenciação dos osteoblastos e promovem a apoptose dos osteoclastos, ações que favorecem a massa óssea (TAN et al., 2015). Parte dos efeitos do estrogênio sobre o osso se devem à ação direta nos seus receptores nas células ósseas, mas também há ação indireta através de citocinas. O estrogênio suprime a produção de citocinas pró reabsortivas como o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-7,IL-8) e ainda diminui a produção de RANKL (receptor ativador do fator nuclear kappa- B/ligante). Em contrapartida, o estrogênio aumenta a produção de citocinas anti-reabsortivas, como o fator de crescimento TGF-beta e o interferon-gama, e ainda favorece a produção de osteoprotegerina (AZIZIEH et al., 2019). Após a menopausa, com o declínio dos níveis de estrogênio, predomina a reabsorção óssea, cujas repercussões clínicas são redução da massa óssea, osteoporose e aumento do risco de fraturas.

A prevalência de osteoporose entre mulheres brasileiras depende da faixa de idade e das características da população estudada, e varia de 15 a 33% (BACCARO et al., 2015). O tempo transcorrido após a menopausa parece ser fator de risco mais importante para a osteoporose do que a idade por si mesma. Um estudo brasileiro avaliou 938 mulheres, entre 60 e 103 anos de idade, através de exame de densitometria óssea, e demonstrou que o risco de osteoporose aumenta significativamente a partir de 20 anos da data da menopausa, o que foi identificado como fator de risco independente para osteoporose na análise multivariada (FISTAROL et al., 2019).

Além das alterações na massa óssea, a menopausa está associada à modificações na distribuição da gordura corporal. Apesar das mulheres apresentarem maior percentual de gordura corporal do que os homens, o acúmulo de gordura é diferente entre os sexos, pois os homens concentram mais gordura visceral (distribuição central), enquanto as mulheres apresentam mais gordura subcutânea.

Com o declínio dos níveis de estrogênio no período do climatério e menopausa, as mulheres tendem a acumular mais gordura visceral em comparação com a sua fase reprodutiva (MAUVAIS-JARVIS; CLEGG; HEVENER, 2013).

O tecido adiposo visceral é funcionalmente diferente do tecido adiposo subcutâneo; as células gordurosas viscerais apresentam maior atividade lipolítica e isso gera mais ácidos graxos livres (AGLs). A exposição crônica a níveis circulantes elevados de AGLs afeta o metabolismo hepático, o tecido muscular e o pâncreas, resultando em resistência à insulina e contribuindo diretamente para o surgimento de diabetes (KIM; CHO; KIM, 2014). O estrogênio influencia a homeostase da glicose, através dos seus receptores (ER alfa e ER beta) nas células adiposas, e um potencial mecanismo de ação desse hormônio é a supressão dos ácidos graxos livres circulantes, o que favorece a sensibilidade à insulina. Além disso, o estrogênio melhora a sensibilidade à insulina através do aumento da leptina. Em contrapartida, quando há deficiência de estrogênio, há aumento das citocinas inflamatórias produzidas pelas células adiposas, como a IL6 e o TNF-alfa, o que favorece a resistência à insulina (KIM; CHO; KIM, 2014).

Tanto a insuficiência ovariana primária (menopausa antes dos 40 anos) quanto a menopausa antes dos 45 anos estão associadas a aumento de risco de diabetes e síndrome metabólica (STUENKEL, 2016). Em relação ao período do climatério e menopausa inicial, a análise de 1555 mulheres de um total de 3302 participantes do SWAN, após 11 anos de acompanhamento, revelou que a incidência de diabetes foi de 9,4%. O risco maior para o desenvolvimento de diabetes foi identificado entre as mulheres com níveis mais baixos de estrogênio até sete anos antes da última menstruação, independente da idade e da obesidade (PARK *et al.*, 2017).

No fígado, o estrogênio endógeno desempenha um papel protetor e atua por vários mecanismos, principalmente através dos seus receptores no órgão. Estudos realizados em modelos animais com deleção do receptor ER alfa no fígado demonstraram o aumento na síntese de lipídios e o surgimento de esteatose hepática.

Além disso, outras ações hepáticas do estrogênio via ER alfa já foram descritas em estudos experimentais, como a regulação da captação de colesterol e a sua excreção para a bile (PALMISANO; ZHU; STAFFORD, 2017). Em humanos, um estudo retrospectivo com 875 mulheres portadoras de câncer de endométrio, que foram submetidas à remoção cirúrgica dos ovários, revelou que o risco de hepatite gordurosa não alcoólica foi quase o dobro nas mulheres abaixo de 40 anos em comparação com as mulheres acima de 50 anos, durante o seguimento de 5 anos após a ooforectomia (MATSUO et al., 2016).

O estrogênio endógeno também tem papel protetor para o sistema cardiovascular. As mulheres em idade reprodutiva apresentam menos risco de doença cardiovascular quando comparadas a homens da mesma idade (YANG; RECKELHOFF, 2011). O declínio da função endotelial inicia-se por volta da quarta década de vida nos homens, enquanto nas mulheres esse declínio começa 10 anos depois, em torno da quinta década de vida, coincidindo com o período da menopausa, e piorando progressivamente nos anos subsequentes (STANHEWICZ; WENNER; STACHENFELD, 2018).

A função endotelial apropriada depende de síntese e liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais em resposta a um estímulo vasodilatador. Um efeito vascular bem estabelecido do estrogênio é a ativação da enzima que sintetiza o óxido nítrico nas células endoteliais, promovendo o relaxamento do vaso. Após a menopausa, ocorre a perda dos efeitos vasodilatadores do estrogênio; concomitantemente há predomínio de vasoconstrição, devido a maior atividade beta adrenérgica e menor atividade alfa adrenérgica que ocorrem durante o envelhecimento (STANHEWICZ; WENNER; STACHENFELD, 2018). As alterações na função endotelial, em conjunto com o aumento da gordura visceral e a predisposição à resistência a insulina, além das modificações no metabolismo lipídico, compõem um cenário de maior risco cardiovascular para as mulheres a partir da menopausa.

## 2.2 TERAPIA HORMONAL NA MENOPAUSA: RISCOS E BENEFÍCIOS

Na década de 90, a THM era amplamente realizada no mundo todo, baseada em estudos em animais e observacionais que sugeriam que o uso do estrogênio na menopausa poderia prevenir doença coronariana, além de tratar os sintomas vasomotores e evitar a perda óssea (PARDINI, 2014). A publicação de ensaios clínicos prospectivos - o estudo HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) (HULLEY et al., 1998) e o estudo WHI (Women's Health Initiative) (ROSSOUW et al., 2002) - revelou dados até então desconhecidos sobre os riscos e benefícios da THM.

O estudo HERS envolveu 2763 mulheres com doença coronariana, com idade média de 66 anos, que foram randomizadas para uso de 0,625 mg de estrogênio equino conjugado (EEC) associado a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona ou placebo. Durante 4 anos de seguimento, a THM não reduziu o risco de infarto do miocárdio não fatal e morte por doença cardiovascular, e ainda se associou a mais eventos de tromboembolismo venoso (HULLEY et al., 1998).

Em 2002 foram publicados os primeiros resultados do estudo multicêntrico WHI, referentes ao braço de participantes com útero. Ao todo, 16608 mulheres entre 50-79 anos, foram randomizadas para utilizar 0,625 mg de estrogênio equino conjugado (EEC) associado a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona por via oral ou placebo. Após 5,2 anos de acompanhamento, o estudo foi interrompido por aumento de risco de câncer de mama entre as participantes com THM. O risco relativo de câncer de mama foi de 1,26 (1,00-1,59), de doença cardiovascular foi de 1,29 (1,02-1,63), de AVC foi de 1,41 (1,07-1,85) e de tromboembolismo pulmonar foi de 2,13 (1,39 – 3,25). Quanto ao risco absoluto para o surgimento dessas doenças, a THM foi responsável, a cada 10.000 mulheres tratadas em 1 ano, por 7 casos adicionais de doença cardiovascular, 8 casos adicionais de AVC, 8 casos adicionais de tromboembolismo pulmonar e 8 casos adicionais de câncer de mama invasivo. A mortalidade geral não foi afetada. A THM teve efeito protetor para câncer de cólon e fratura de quadril (ROSSOUW et al., 2002). Em 2004, foram publicados os

resultados do braço de participantes histerectomizadas, com 10.739 mulheres, entre 50-79 anos, que foram randomizadas para uso de 0,625 mg de EEC ou placebo. Após 6,8 anos de acompanhamento, verificou-se que o uso do EEC não afetou a incidência de doença cardiovascular e de câncer de mama, porém aumentou o risco relativo para AVC em 1,39 (1,10 -1,77), o que correspondeu ao risco absoluto de 12 casos adicionais em 10.000 mulheres tratadas em 1 ano (ANDERSON et al., 2004).

Apesar de algumas limitações metodológicas do estudo WHI, como ter incluído mulheres dentro de uma faixa etária muito ampla (até 79 anos de idade) e ter avaliado apenas o estrogênio por via oral e apenas um tipo de progestógeno (acetato de medroxiprogesterona), os seus resultados conduziram a uma reavaliação das indicações de THM. A partir das informações do WHI, o uso da THM se tornou mais criterioso, dependente da idade, da intensidade dos sintomas vasomotores e das comorbidades da paciente. O infarto do miocárdio, o AVC e a trombose venosa profunda tornaram-se contraindicações absolutas para a THM.

As diferenças entre a via oral e a via transdérmica do estrogênio, bem como entre os tipos de progestógenos utilizados na THM, em relação aos seus potenciais riscos, foram melhor conhecidas nos anos subsequentes à publicação dos primeiros resultados do WHI. O estudo ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk) (CANONICO et al., 2007), recrutou 271 casos de primeiro episódio de tromboembolismo venoso em mulheres na menopausa entre 45 e 70 anos e os comparou com 610 casos controles pareados pela idade. Após ajustes de possíveis fatores de confusão, houve associação de uso do estrogênio oral, mas não do estrogênio transdérmico, com aumento de casos de tromboembolismo venoso.

A via de administração do estrogênio determina o seu efeito sobre o fígado e a produção da lipoproteína VLDL, carreadora de triglicerídeos. O estrogênio oral aumenta em 80% a produção de VLDL, enquanto o estrogênio transdérmico não afeta a sua produção (WALSH et al., 1991). Vários estudos prospectivos reportaram o aumento dos níveis de triglicerídeos em mulheres sob uso de estrogênio oral (HULLEY et al., 1998; ROSSOUW et al., 2002; HODIS et al., 2016); em contrapartida, o estrogênio transdérmico pode reduzir os níveis de triglicerídeos (GODSLAND, 2001). Além disso, a via oral promove aumento do colesterol HDL e

redução do colesterol LDL, principalmente com EEC e valerato de estradiol na dose de 2mg. A via transdérmica é menos potente em reduzir o colesterol LDL e aumentar o HDL (GODSLAND, 2001).

Em relação aos diversos tipos de progestógenos disponíveis para THM, as pequenas diferenças entre as suas estruturas moleculares ocasionam maior ou menor afinidade pelos receptores de progesterona, e também há variação de afinidade por outros receptores de hormônios esteroides, como os receptores de estrogênio, androgênio, glicocorticoide e mineralocorticoide. Logo, os progestógenos diferem em potência de ação no receptor de progesterona e nos efeitos clínicos mediados através dos outros receptores em que atuam (VIGO; LUBIANA; CORLETA, 2011).

Entre os progestógenos sintéticos, o acetato de medroxiprogesterona apresenta efeitos moderados progestogênico, androgênico e glicocorticoide. A ciproterona, além de efeito progestogênico, é fortemente anti-androgênica. Outro progestógeno com efeito anti-androgênico é a drospirinona, a qual também é antimineralocorticoide. Em contrapartida, a norestisterona e o levonorgestrel são progestógenos com efeitos androgênicos. Os progestógenos naturais, que são a progesterona natural micronizada e a didrogesterona, atuam menos em receptores não próprios. (CANONICO; PLU-BUREAU; SCARABIN, 2011). Quanto ao risco de tromboembolismo, estudos observacionais têm apontado a progesterona natural micronizada e a didrogesterona como mais seguras do que o acetato de medroxiprogesterona e outros progestógenos sintéticos (CANONICO; PLU-BUREAU; SCARABIN, 2011). Além do perfil neutro sobre os parâmetros de coagulação, a progesterona natural também parece ser neutra sobre o perfil lipídico (CASANOVA; SPRITZER, 2012).

O tipo de progestógeno provavelmente influencia o risco para câncer de mama. O seu risco parece não aumentar quando a progesterona natural é associada ao estrogênio nas mulheres em menopausa; por outro lado, vários estudos mostraram que o risco aumenta significativamente quando progestógenos sintéticos são adicionados ao estrogênio (CAMPAGNOLI *et al.*, 2009). Todavia, faltam

evidências oriundas de estudos clínicos prospectivos sobre a segurança da progesterona natural em relação ao câncer de mama.

Considerando a necessidade de individualização do tratamento das mulheres em menopausa, tanto a Endocrine Society (STUENKEL et al., 2015) como a NAMS (The North American Menopause Society) (PINKERTON et al., 2017) publicaram posicionamentos sobre as indicações de THM. Destacam-se as seguintes recomendações: a principal indicação para início da THM são os sintomas vasomotores; a THM deve ser realizada com a menor dose efetiva de estrogênio, podendo ser uso isolado nas mulheres histerectomizadas, ou estrogênio associado à progesterona se presença de útero intacto. A janela de segurança cardiovascular, em que os benefícios superam os riscos, inclui os 10 primeiros anos de menopausa ou idade abaixo de 60 anos. Para mulheres com risco aumentado de trombose venosa, recomenda-se o uso do estrogênio não oral e se presença de útero, preferir a progesterona natural ou a didrogesterona. Em relação ao câncer de mama, não há evidências de que a THM aumente o seu risco em mulheres com o histórico familiar da doença; em pacientes sobreviventes de câncer de mama a THM é contraindicada.

### 2.3 FUNÇÃO TIREOIDIANA: IDADE REPRODUTIVA E MENOPAUSA

Durante a vida reprodutiva da mulher, há influência dos hormônios tireoidianos sobre a função dos ovários, bem como os hormônios ovarianos afetam a função da tireoide (GHIANDA; TONACCHERA; VITTI, 2014). Neste cenário, destaca-se a significativa relação do estrogênio com a proteína transportadora de tiroxina (TBG). Níveis elevados de estrogênios, como observados durante a gestação, determinam aumento das concentrações séricas de TBG, tanto por estímulo da sua síntese quanto pela produção da isoforma sializada da proteína, a qual se degrada mais lentamente pelo fígado (GLINOER, 1997).

Os efeitos da progesterona sobre a função tireoidiana são menos conhecidos do que os efeitos do estrogênio. Nas mulheres em idade reprodutiva, é provável que ocorra uma flutuação fisiológica nos níveis de TSH conforme a fase do ciclo menstrual, com tendência à diminuição dos níveis durante a fase lútea, em comparação com a fase folicular (CAUFRIEZ, 2009). Um estudo investigou o perfil de secreção de vários hormônios ao longo de 24 horas, em mulheres na menopausa tratadas somente com progesterona natural, e demonstrou queda significativa nos níveis noturnos de TSH no grupo que fez uso da medicação, quando comparado ao grupo que usou placebo (CAUFRIEZ, 2011). Um ensaio clínico usou somente progesterona natural em mulheres na menopausa, e houve tendência à queda do TSH associada a aumento significativo nos níveis de T4L no grupo da intervenção, quando comparado ao grupo placebo (SATHI, 2013). Os dados desses estudos sugerem que a progesterona tende a favorecer a produção hormonal da glândula tireoide, com consequentemente retroalimentação negativa na produção de TSH pela glândula hipófise. Esses efeitos podem ser explicados por ação direta da progesterona na célula folicular da tireoide, através de receptor nuclear, ao promover aumento da transcrição das proteínas NIS, tireoglobulina e tireoperoxidase (BERTONI, 2015).

Durante o envelhecimento, há um conjunto de alterações fisiológicas na função tireoidiana (MARIOTTI et al., 1995). Ocorre redução da captação de iodo, diminuição da síntese de T3 e T4 livres e redução do catabolismo do T4 livre. Em contrapartida, há aumento do T3 reverso e os níveis de TSH tendem ao limite superior. Todas essas mudanças ocorrem indistintamente no sexo feminino e no sexo masculino. Não está claro se a menopausa per se afeta a função tireoidiana, independentemente da idade. Até o momento, não há evidências de que a menopausa contribua para aumentar ou diminuir o risco de doenças da tireoide (GHIANDA; TONACCHERA; VITTI, 2014).

### 3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

As disfunções tireoidianas são comuns na população em geral, particularmente no sexo feminino. Quanto ao hipotireoidismo, ocorre aumento da sua prevalência com o passar da idade (CANARIS *et al.*, 2000), sendo estimada em torno de 9,6 % em mulheres na faixa etária da transição menopáusicas (SOWERS *et al.*, 2003). O tratamento de escolha para o hipotireoidismo é a levotiroxina (LT4). Em virtude da considerável prevalência de hipotireoidismo em mulheres em torno dos 50 anos, período que coincide com a menopausa e seus sintomas, é relativamente comum a mulher portadora de hipotireoidismo fazer uso concomitante de LT4 e terapia hormonal a base de estrogênio. Nesses casos, a via de uso do estrogênio deve ser levada em consideração, pois doses clinicamente equivalentes de estrogênio oral e transdérmico interferem de modo diferente na TBG. A via oral expõe o fígado a elevadas concentrações de estrogênios na circulação portal, o que acarreta em aumento dos níveis da TBG e de outras proteínas transportadoras de hormônios sintetizadas pelo fígado; tal efeito não ocorre se a via de uso do estrogênio é transdérmica (CHETKOWSKI *et al.*, 1986; STEINGOLD *et al.*, 1991). O uso do estrogênio oral, ao aumentar os níveis de TBG, causa elevação do T4 total e diminuição do T4 livre, o que pode levar a aumento dos níveis de TSH e necessidade de aumento da dose de levotiroxina (ARAFAH, 2001). Apesar da via transdérmica ser considerada neutra em relação à função tireoidiana, não há estudos em mulheres portadoras de hipotireoidismo com o uso do estrogênio transdérmico. Além disso, ainda não foram estudados os efeitos da THM sobre a função tireoidiana e os níveis de TBG nessas mulheres.

Ainda não são conhecidos os efeitos da THM sobre o metabolismo lipídico, os níveis de glicose e de insulina nas mulheres portadoras de hipotireoidismo.

Nenhum estudo avaliou o impacto da THM na qualidade de vida das portadoras de hipotireoidismo durante a fase do climatério e menopausa.

## 4 OBJETIVOS

Os principais objetivos do estudo são:

Avaliar as diferenças na função tireoidiana e nos níveis de TBG após o início da THM, em mulheres na menopausa portadoras de hipotireoidismo.

Comparar as diferenças na função tireoidiana e nos níveis de TBG entre o uso do estrogênio oral e a via transdérmica, e também avaliar o efeito da associação de progesterona natural micronizada ao estrogênio.

Identificar a necessidade de ajuste de dose da levotiroxina após o início da THM em mulheres portadoras de hipotireoidismo.

Os objetivos secundários do estudo são:

Detectar as diferenças nos níveis das proteínas hepáticas SHBG e IGF-1 entre o uso da THM oral e da via transdérmica em mulheres na menopausa portadoras de hipotireoidismo.

Identificar se há diferenças nos níveis de lipídios, glicose e insulina entre o uso da THM oral e da via transdérmica em mulheres na menopausa portadoras de hipotireoidismo.

Avaliar a qualidade de vida das mulheres portadoras de hipotireoidismo, tanto em uso da THM oral quanto em uso da via transdérmica.

## 5 PACIENTES E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, CAAE: 6196881600000096. Todas as participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram incluídas mulheres em menopausa, com idade entre 40 até 60 anos, portadoras de hipotireoidismo devido à tireoidite de Hashimoto, em uso de levotiroxina (LT4) e níveis de TSH entre 0,4 até 4,0 mIU/L no momento do recrutamento. Todas as participantes apresentavam sintomas vasomotores, i.e. fogachos e sudorese, e não estavam em uso de terapia hormonal. Todas foram submetidas a exame de mamografia, ecografia de mamas e pélvica transvaginal. Mulheres com contraindicações à MTH foram excluídas: presença de sangramento vaginal inexplicado, histórico pessoal de câncer de mama ou de endométrio, bem como histórico de eventos tromboembólicos. Mulheres portadoras de doença hepática ou renal crônica também foram excluídas.

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico aberto, cuja amostra foi randomizada através de um programa de computação. As participantes foram randomizadas para receberem o tratamento com estradiol oral, 1 mg por dia, durante 12 semanas (Natifa; Libbs Indústria farmacêutica) ou gel de estradiol, 1mg, i.e. 2 puffs por dia (Estreva gel; Teva Indústria Farmacêutica). Em seguida, as mulheres com útero receberam progesterona natural micronizada, na dose oral de 100 mg à noite (Utrogestan; Besins Healthcare Indústria Farmacêutica). O período total de avaliação foi de 24 semanas.

A avaliação clínica foi realizada em três momentos: no início do estudo, após 12 semanas e após 24 semanas de tratamento. As medidas antropométricas incluíram o peso, a altura e o índice de massa corporal (IMC: peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros).

Em cada visita, foi aplicado o questionário Women's Health Questionnaire (WHQ), na sua versão em português, validada por Carlos Rodrigues da Silva Filho *et al.* O questionário é composto por 36 perguntas distribuídas em 9 domínios: sintomas somáticos (7 itens), humor deprimido (7 itens), déficit cognitivo (3 itens), ansiedade (4 itens), comportamento sexual (3 itens), sintomas vasomotores (2 itens), qualidade do sono (3 itens), problemas menstruais (4 itens) e atração (3 itens). Cada item inclui uma escala (sim, sem dúvida; sim, às vezes; raramente; não, de jeito nenhum), a qual é transformada em opções binárias (0/1), para então ser calculado o score correspondente a cada domínio.

A avaliação laboratorial também foi realizada em três momentos: no início do estudo, após 12 semanas e após 24 semanas. Amostras de sangue foram coletadas em jejum, entre as 08:00 e 10:00h, para a mensuração dos níveis séricos de: TSH, T4 total, T4 livre, T3 total, TBG, SHBG, IGF-1, colesterol total, HDL colesterol, triglicérides, glicose e insulina. Para não influenciar nos parâmetros laboratoriais, a administração de medicações orais para controle de dislipidemia e diabetes não foi modificada durante o estudo.

## 5.2 MÉTODOS LABORATORIAIS

Os níveis de TSH foram mensurados pelo Architect ensaio por quimioluminescência de terceira geração (Abbott; valores de referência [VR] 0,35 – 4,9 mIU/L; sensibilidade < 0,01mIU/L). O T4 total foi avaliado pelo Architect imunoensaio com micropartículas por quimioluminescência (Abbott; VR: 3,00 – 24 µg/dL; sensibilidade ≤ 3,0 µg/dL). O T4 livre foi dosado pelo Architect imunoensaio com micropartículas por quimioluminescência (Abbott; VR: 0,70 – 1,48 ng/dL; sensibilidade ≤ 0,4 ng/dL). O T3 total foi mensurado pelo Architect imunoensaio com micropartículas por quimioluminescência (Abbott; VR: 64 - 152 ng/dL; sensibilidade ≤ 40 ng/dL). Para a avaliação dos níveis de TBG, foi utilizado o IMMULITE 2000, um imunoensaio enzimático por quimioluminescência (Siemens; VR: 3,5 – 80 µg/mL; sensibilidade: 16 µg/mL). A SHBG foi mensurada pelo ACCESS imunoensaio Systems (Beckman Coulter; RV: 18,2 – 135,5 nmol/L; sensibilidade: 0,017 nmol/L).

A dosagem do IGF-1 foi realizada pelo LIAISON Analyzer quimioluminescência (DiaSorin; VR: 49 – 235 ng/mL [mulheres entre 50-55 anos]; sensibilidade: 3 ng/mL). Os níveis de colesterol total, HDL, triglicerídeos, glicose e insulina foram aferidos através de ensaios enzimáticos no Architect cSystems (Abbott).

### 5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra ( $n = 20$ ) foi calculado com base no poder estatístico para a detecção das variações nos níveis de TSH, considerado o principal parâmetro hormonal do estudo. A análise descritiva dos dados incluiu os cálculos da média, mediana, desvio padrão, valor máximo e valor mínimo. Dentro de cada grupo, os dados obtidos nos tempos basal, 12 e 24 semanas foram analisados pelos testes de Friedman ou ANOVA. Além disso, para a comparação entre os dois grupos, foram aplicados o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram analisadas considerando-se o teste exato de Fisher. Para a análise da correlação entre duas variáveis quantitativas foram estimados coeficientes de correlação de Spearman. A significância estatística foi considerada a partir do valor  $p < 0,05$ . Todas as variáveis foram testadas para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As análises foram realizadas pelo programa estatístico Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

## 6 RESULTADOS

Um total de 32 mulheres foram consideradas para a inclusão no estudo, porém 12 foram excluídas antes da randomização devido a comorbidades. Vinte pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram recrutadas. As participantes foram randomizadas para tomar estradiol por via oral (G1; n=10) ou para aplicar o gel de estradiol (G2; n=10); em cada grupo, 6 mulheres tinham útero e 4 mulheres eram hysterectomizadas. Duas mulheres descontinuaram o estudo por motivos pessoais e 18 participantes completaram o ensaio clínico (Figura 1). Os parâmetros clínicos basais e os níveis de TSH antes da randomização foram similares entre os grupos (Tabela 1). Todas as participantes apresentavam hipotireoidismo devido à tireoidite de Hashimoto, nenhuma era tireoidectomizada. Não houve alteração no peso corporal das participantes durante o estudo.

As alterações na função tireoidiana e nas proteínas hepáticas no transcorrer do estudo estão apresentadas na Tabela 2. Na primeira fase, a principal alteração causada pelo estradiol oral foi um aumento significativo nos níveis de T4 total ( $5,84 \pm 1,11$  vs  $8,41 \pm 1,61 \mu\text{g/dL}$ ;  $p < 0,001$ ); os níveis de TSH aumentaram discretamente, porém sem significado estatístico ( $2,17 \pm 1,36$  vs  $2,85 \pm 1,92$  mIU/L; ns). Em relação ao estradiol transdérmico, nenhuma alteração significativa foi encontrada na função tireoidiana, exceto nos níveis de T3, que diminuíram após 12 semanas ( $85 \pm 17,79$  vs  $71 \pm 10,91$  ng/dL;  $p = 0,01$ ). Na segunda fase, a principal alteração na função tireoidiana detectada após o uso de estradiol oral associado à PM, foi um aumento significativo nos níveis de T4 total ( $8,41 \pm 1,61$  vs  $9,39 \pm 1,61 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,005$ ); os níveis de TSH diminuíram discretamente, mas sem significado estatístico ( $2,85 \pm 1,92$  vs  $2,27 \pm 1,4$  mIU/L; ns). A respeito do estradiol transdérmico associado à PM, os níveis de TSH diminuíram significativamente ( $1,79 \pm 1,05$  vs  $1,09 \pm 0,52$  mIU/L;  $p = 0,04$ ) e os níveis de T4 total aumentaram simultaneamente ( $7,54 \pm 1,34$  vs  $9,95 \pm 2,24 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,01$ ). A Figura 2 mostra as diferenças na função tireoidiana no grupo G1 e no grupo G2, após 12 e 24 semanas.

Em relação às proteínas hepáticas, na primeira fase observamos aumento significativo nos níveis de TBG durante o uso do estradiol oral ( $15,29 \pm 3,87$  vs  $20,84 \pm 5,49$   $\mu\text{g/mL}$ ;  $p < 0,001$ ), bem como aumento nos níveis de SHBG ( $61,85 \pm 33,6$  vs  $121,4 \pm 49,36$   $\text{nmol/L}$ ;  $p < 0,001$ ), enquanto houve queda do IGF-1 ( $152 \pm 38,91$  vs  $96 \pm 17,59$   $\text{ng/mL}$ ;  $p < 0,001$ ). Na segunda fase, não houve alterações significativas após a adição da PM ao estradiol oral. Além disso, no grupo G2 não foram detectadas alterações nas proteínas hepáticas durante ambas as fases (Tabela 2). A Figura 3 mostra as diferenças nas proteínas hepáticas no grupo G1 e no grupo G2, após 12 e 24 semanas.

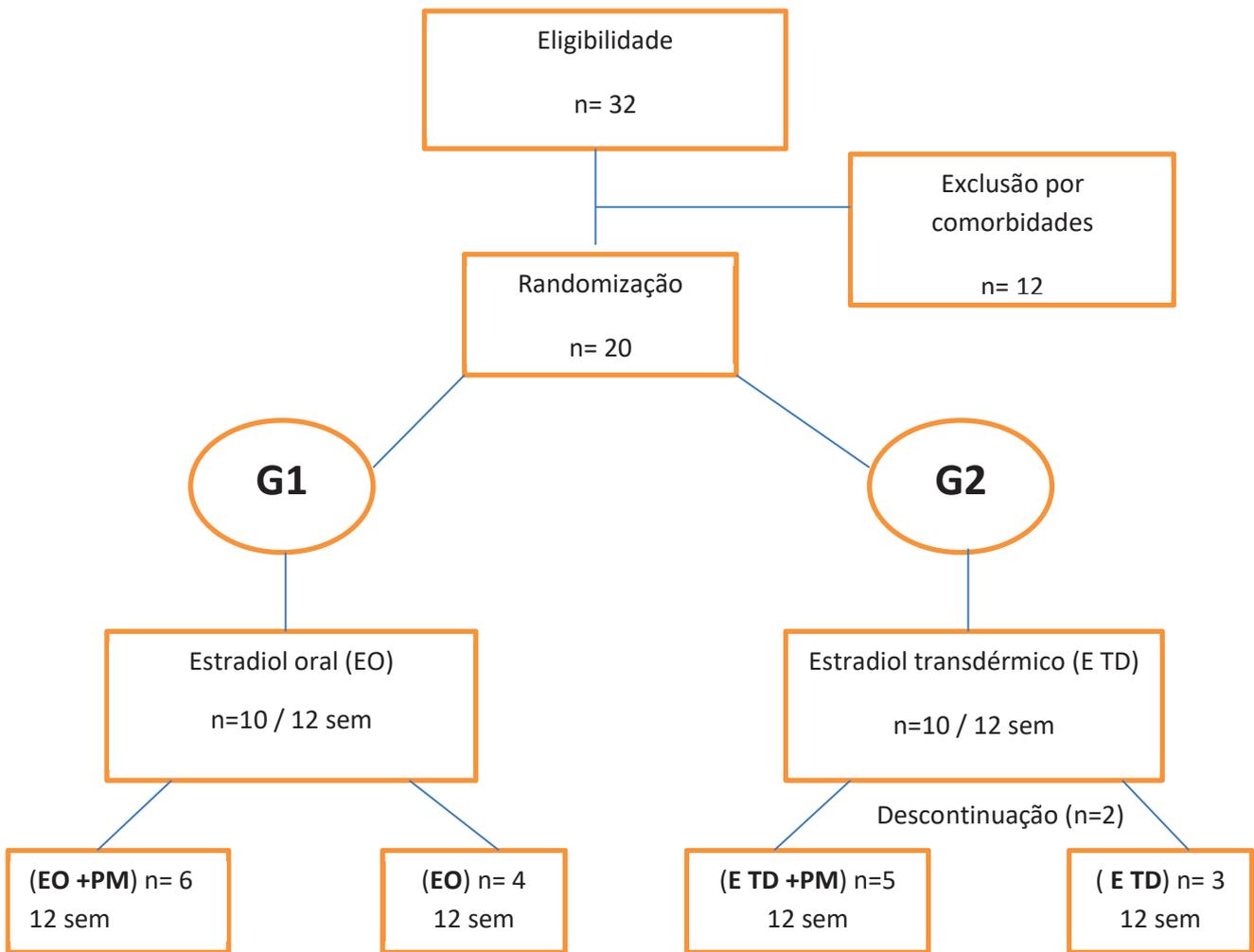
A Figura 4 revela as correlações obtidas na análise do grupo G1. Houve correlação positiva entre o aumento do T4 total e o aumento da TBG durante as 24 semanas do estudo ( $r=0,82$ ;  $p=0,004$ ). Também houve correlação positiva entre o aumento das proteínas SHBG e TBG no mesmo período ( $r=0,77$ ;  $p=0,009$ ).

A comparação das diferenças percentuais entre os grupos (G1 vs G2) em relação à função tireoidiana e às proteínas hepáticas estão sumarizadas na Tabela 3. Houve aumento em 66 % dos níveis de TSH após 24 semanas no grupo G1, enquanto seus níveis diminuíram em 34% no grupo G2 ( $p= 0,06$ ). Além disso, o T4 total aumentou significativamente na primeira fase no grupo G1 em comparação com a mesma fase no grupo G2 ( $+46,5\%$  vs  $+6,8\%$ ;  $p= 0,02$ ). Quanto às proteínas hepáticas, os níveis de TBG aumentaram em 42,5% na primeira fase no grupo G1 vs  $+0,2\%$  na mesma fase no grupo G2 ( $p= 0,009$ ), enquanto a SHBG aumentou em  $124\%$  vs  $+25\%$  ( $p= 0,05$ ) no mesmo período. Em contraste, o IGF-1 diminuiu em 35% durante o uso do estradiol no grupo G1 vs  $- 9\%$  no grupo G2 ( $p= 0,001$ ).

O TSH final (após 24 semanas) foi significativamente diferente entre os grupos (2,27 vs 1,09;  $p= 0,04$ ). As alterações na função tireoidiana foram clinicamente relevantes em três participantes na fase do estradiol oral no grupo G1 (TSH acima de 4,0 mIU/L) (Figura 5). Uma das participantes estava em uso de 112 mcg de L-T4 e seus níveis de TSH se elevaram de 3,98 para 5,90 mIU/L; outra participante estava em uso de 100 mcg de LT4 e seus níveis de TSH aumentaram de 3,4 para 4,16; e a terceira paciente usava 50 mcg de LT4 e seus níveis de TSH aumentaram de 3,05 para 5,72. Devido a essas alterações, as doses de LT4 nessas três participantes foram aumentadas em 12 até 25 mcg/dia, com o objetivo de atingir níveis de TSH  $\leq 4.0$  mIU/L.

Quanto aos parâmetros metabólicos, no transcorrer do estudo não foram observadas alterações significativas no perfil lipídico, na glicose e na insulina em ambos os grupos. (Tabela 4).

Os efeitos colaterais da THM mais comumente relatados durante o ensaio clínico, em ambos os grupos, foram: mastalgia, edema corporal e sangramentos vaginais autolimitados. A Tabela 5 mostra os escores dos nove domínios do questionário de qualidade de vida ao longo do estudo. O WHQ originou um score de 0 a 1 ponto para cada um de seus domínios, de modo que valores mais próximos de 1 indicaram maior sintomatologia. As diminuições mais significativas foram observadas no humor deprimido e nos sintomas vasomotores, em ambos os grupos. De modo geral, a associação da progesterona ao estrogênio não teve impacto adicional na qualidade de vida, exceto na melhora do sono e dos problemas menstruais no grupo G1.

**Figura 1.** Fluxograma do estudo

Fonte: a autora

Nota: **EO**=estradiol oral; **E TD**=estradiol transdérmico; **PM**= progesterona micronizada

**Tabela 1.** Dados clínicos e laboratoriais pré randomização.

	Grupo 1(G1)	Grupo 2 (G2)	Valor de p*
Fase 1	Estradiol oral (EO)	Estradiol TD**(ETD)	-
Fase 2	EO + PM***	E TD + PM	-
Idade (anos)	51,8 ± 3,79	53,8 ± 3,22	p= 0,25
Peso (kg)	74,2 ± 9,76	75,6 ± 8,9	p= 0,75
IMC( kg/m <sup>2</sup> )	29,35 ± 3,63	29,28 ± 3,57	p= 0,97
TSH (mIU/L)	2,15 ± 1,3	2,08 ± 0,8	p= 0,81
Dose de LT4 (mcg)	73,8± 28,51	104,75± 35,86	p= 0,05

Fonte: a autora

Nota: resultados apresentados com média ± desvio padrão. \* Foi considerado significância estatística o p<0,05. \*\* TD= transdérmico. \*\*\*PM= progesterona micronizada.

**Tabela 2.** Função tireoidiana e proteínas hepáticas ao longo do estudo.

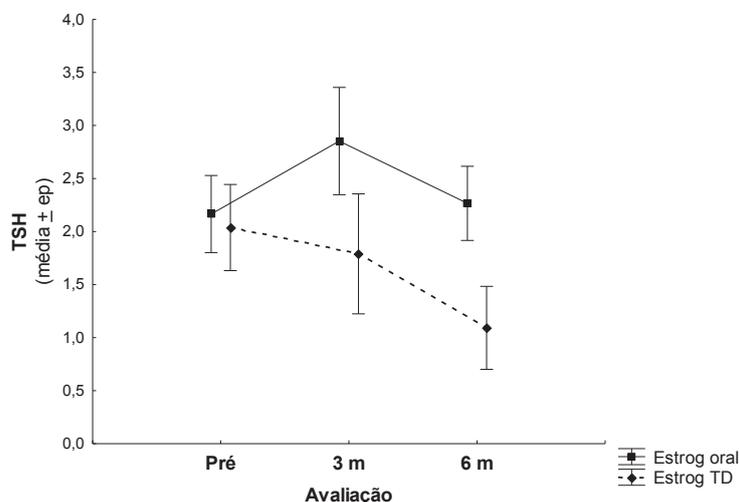
	<b>TSH</b> (mIU/L)	<b>T4 total</b> ( $\mu$ g/dL)	<b>T4 livre</b> (ng/dL)	<b>T3</b> (ng/dL)	<b>TBG</b> ( $\mu$ g/mL)	<b>SHBG</b> (nmol/L)	<b>IGF-1</b> (ng/mL)
<b>G1 (estradiol oral)</b>							
Basal	2,17 $\pm$ 1,36	5,84 $\pm$ 1,11	1,07 $\pm$ 0,09	89,5 $\pm$ 10,47	15,29 $\pm$ 3,87	61,85 $\pm$ 33,6	152 $\pm$ 38,91
<b>Fase 1</b>	2,85 $\pm$ 1,92	8,41 $\pm$ 1,61	1,11 $\pm$ 0,10	83,46 $\pm$ 18,01	20,84 $\pm$ 5,49	121,4 $\pm$ 49,36	96 $\pm$ 17,59
p (basal vs 12s)	Ns	p<0,001	Ns	Ns	p<0,001	p<0,001	p<0,001
<b>Fase 2</b>	2,27 $\pm$ 1,4	9,39 $\pm$ 1,66	1,07 $\pm$ 0,10	76,83 $\pm$ 17,93	21,16 $\pm$ 5,54	111,5 $\pm$ 49,13	96,6 $\pm$ 20,84
p (12s vs 24s)	Ns	p=0,005	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
<b>G2 (estradiol transdérmico)</b>							
Basal	2,04 $\pm$ 0,81	7,35 $\pm$ 2,08	1,17 $\pm$ 0,19	85 $\pm$ 17,79	17,5 $\pm$ 2,45	47,7 $\pm$ 20,57	155 $\pm$ 41,56
<b>Fase 1</b>	1,79 $\pm$ 1,05	7,54 $\pm$ 1,34	1,15 $\pm$ 0,10	71 $\pm$ 10,91	17,5 $\pm$ 2,55	55,79 $\pm$ 27,78	141 $\pm$ 36,19
p (basal vs 12s)	Ns	Ns	Ns	p=0,01	Ns	Ns	Ns
<b>Fase 2</b>	1,09 $\pm$ 0,52	9,95 $\pm$ 2,24	1,23 $\pm$ 0,20	74,5 $\pm$ 14,18	17,26 $\pm$ 2,57	60,34 $\pm$ 29,69	138,5 $\pm$ 35,39
p (12s vs 24s)	p=0,04	p=0,01	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns

Fonte: a autora

Nota: resultados apresentados com média  $\pm$  desvio padrão.

**Figura 2.** Variação da função tireoidiana ao longo do estudo.

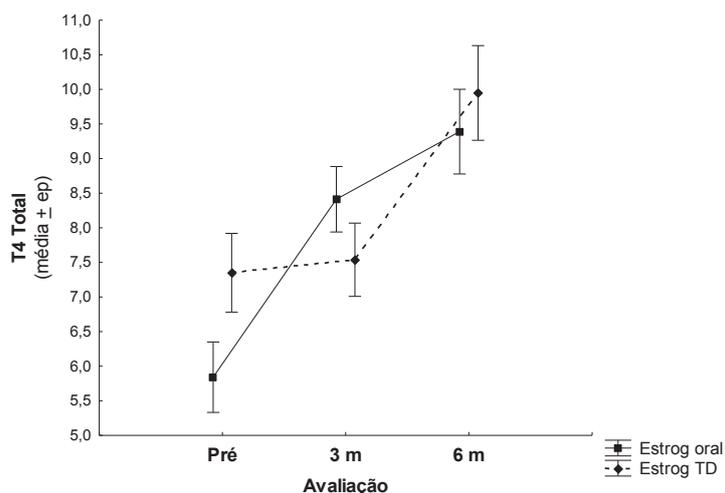
### A TSH



Fonte: a autora.

Nota: G1 (estrog oral): Os níveis de TSH não se alteram significativamente durante ambas as fases. G2 (estrog TD): Os níveis de TSH não se modificaram na primeira fase, enquanto houve queda significativa do TSH após a associação da PM ao estradiol transdérmico ( $p=0,04$ ).

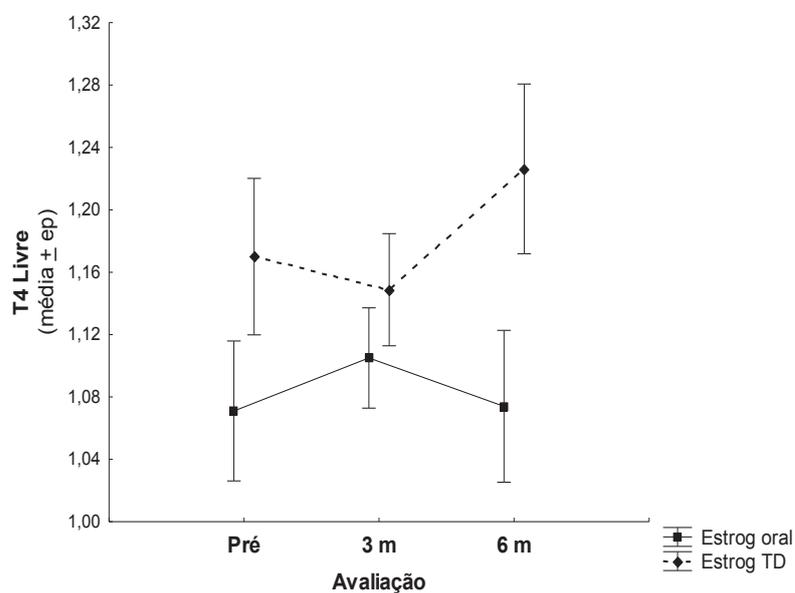
### B T4Total



Fonte: a autora.

Nota: G1: Os níveis de T4 Total aumentaram significativamente tanto na primeira fase ( $p < 0,001$ ), quanto após a associação da PM ao estradiol oral ( $p=0,005$ ). G2: Os níveis de T4 Total não se modificaram na primeira fase, porém houve aumento significativo do T4 total após a associação da PM ao estradiol transdérmico ( $p=0,01$ ).

### C T4 livre

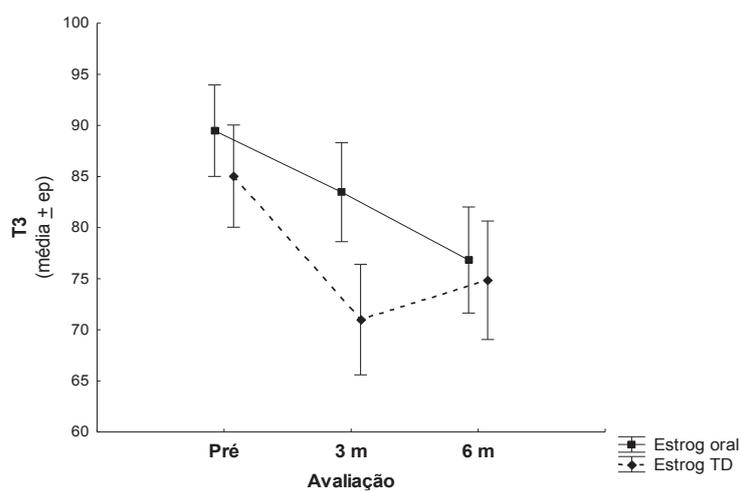


Fonte: a autora.

Nota: G1: Não houve alterações significativas nos níveis de T4 livre durante ambas as fases.

G2: Não houve modificações significativas nos níveis de T4 livre durante ambas as fases.

### D T3

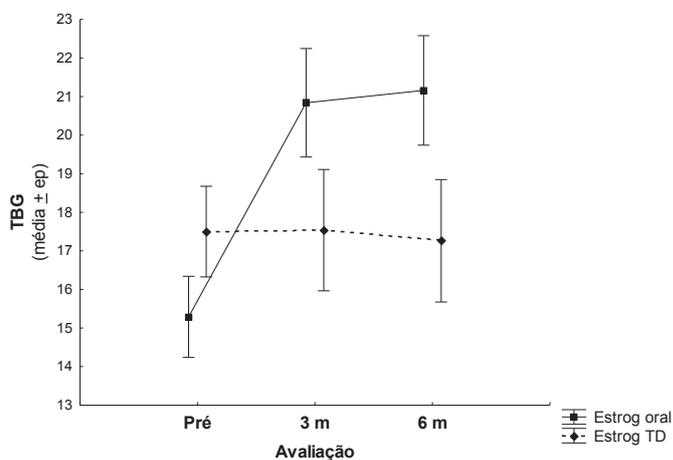


Fonte: a autora.

Nota: G1: Os níveis de T3 diminuíram significativamente do basal até o fim do estudo ( $p=0,01$ ). G2: Os níveis de T3 diminuíram significativamente na primeira fase ( $p=0,01$ ), enquanto não houve alteração significativa após a associação da PM ao estradiol transdérmico.

**Figura 3.** Variação das proteínas hepáticas ao longo do estudo.

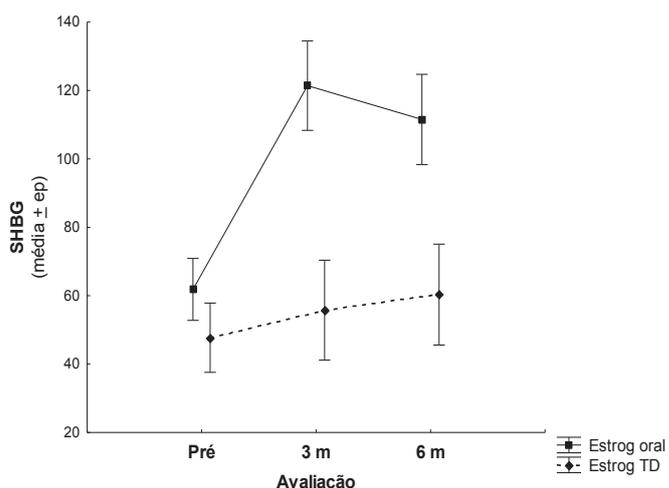
### A TBG



Fonte: a autora

Nota: G1: Os níveis de TBG aumentaram significativamente na primeira fase ( $p=0,001$ ), enquanto não houve mudança significativa após a associação de PM ao estradiol oral. G2: Não houve alterações significativas nos níveis de TBG durante ambas as fases.

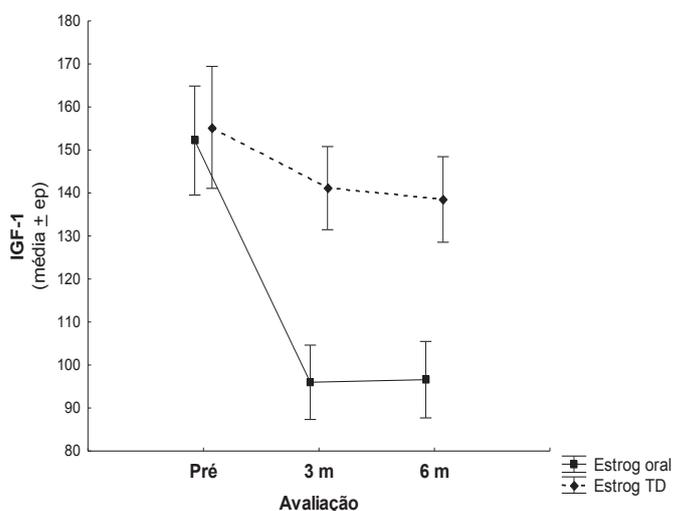
### B SHBG



Fonte: a autora

Nota: G1: Os níveis de SHBG aumentaram significativamente na primeira fase ( $p<0,001$ ), enquanto não houve mudança significativa após a associação de PM ao estradiol oral. G2: Não houve alterações significativas nos níveis de SHBG durante ambas as fases.

### C IGF-1

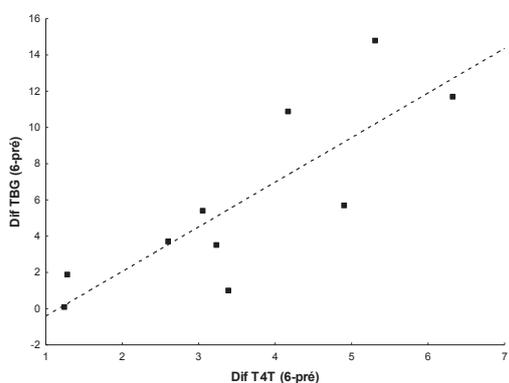


Fonte: a autora.

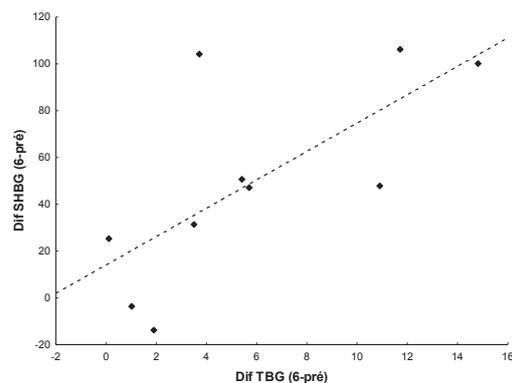
Nota: G1: Os níveis de IGF-1 diminuíram significativamente na primeira fase ( $p < 0,001$ ), enquanto não houve mudança significativa após a associação de PM ao estradiol oral. G2: Não houve alterações significativas nos níveis de IGF-1 durante ambas as fases.

**Figure 4.** Correlações entre a variação da TBG vs variação do T4 total e entre a TBG vs SHBG no grupo G1

#### A TBG e T4T



#### B SHBG e TBG



Fonte: a autora.

Nota: A - correlação positiva entre aumento da TBG e aumento do T4T,  $r=0,82$  ( $p=0,004$ )

B - correlação positiva entre aumento da SHBG e aumento da TBG,  $r=0,77$  ( $p=0,009$ )

**Tabela 3.** Comparação das variações percentuais da função tireoidiana e proteínas hepáticas ao longo estudo (G1 vs G2)

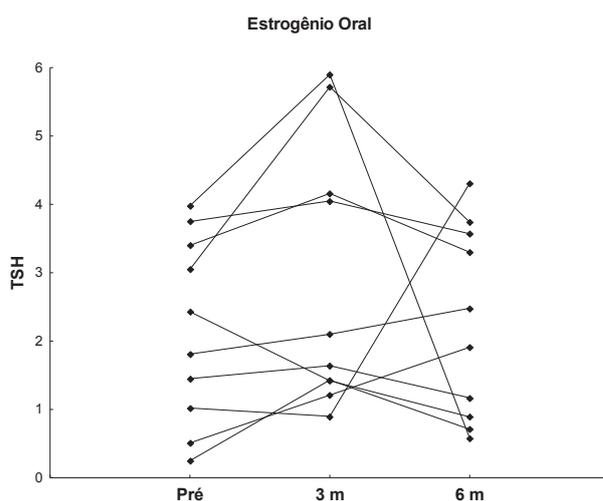
	% variação 12 sem-0	P	% variação 24 sem-0	P	% variação 24 sem-12 sem	P
<b>TSH</b>						
G1	75,12 ± 148,34	0,083	66,48 ± 142,46	0,068	-18,12 ± 132,75	Ns
G2	-2,82 ± 55,29		-34,08 ± 52,06		-29,63 ± 28,81	
<b>T4 total</b>						
G1	46,58 ± 31,99	0,021	64,09 ± 34,27	0,043	13,59 ± 21,04	0,094
G2	6,83 ± 24,31		37,09 ± 10,96		32,82 ± 24,78	
<b>T4 livre</b>						
G1	3,67 ± 11,67	Ns	0,45 ± 7,63	Ns	-1,90 ± 13,71	Ns
G2	-0,13 ± 13,98		4,88 ± 5,34		6,73 ± 15,06	
<b>T3</b>						
G1	-6,34 ± 19,23	Ns	-14,18 ± 16,83	Ns	-7,69 ± 12,95	0,021
G2	-14,06 ± 17,84		-9,24 ± 22,89		5,38 ± 10,64	
<b>TBG</b>						
G1	37,73 ± 27,16	0,002	42,50 ± 36,22	0,009	3,60 ± 17,37	Ns
G2	0,51 ± 8,53		0,20 ± 18,39		-0,56 ± 15,06	
<b>SHBG</b>						
G1	141 ± 127,9	0,016	124,07 ± 131	0,053	-8,70 ± 12,09	0,024
G2	16,31 ± 30,22		24,84 ± 29,85		9,39 ± 18,53	
<b>IGF-1</b>						
G1	-35,29 ± 11,22	0,002	-35,28 ± 11,59	0,001	1,45 ± 20,24	Ns
G2	-4,38 ± 36,46		-9,12 ± 14,86		0,64 ± 21,22	

Fonte: a autora

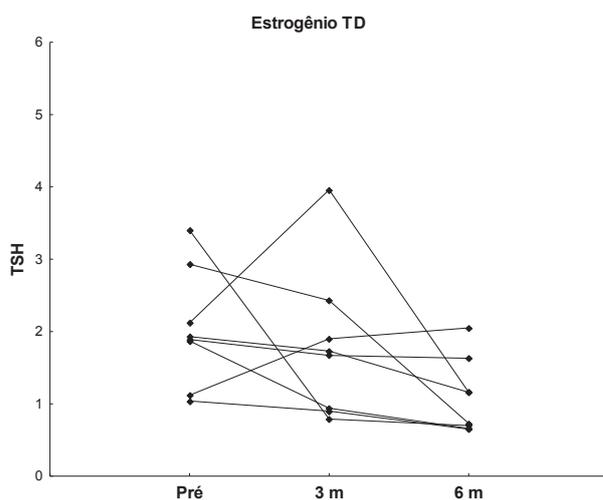
Nota: resultados apresentados com média ± desvio padrão

**Figura 5** – Cada ponto/linha representa a variação individual do TSH

**A TSH e estrogênio oral (G1)**



**B TSH e estrogênio transdérmico (G2)**



Fonte: a autora.

Nota: A – Em três participantes houve aumento do TSH ( $> 4,0$ ) durante o EO.

B – As participantes em uso de ETD mantiveram o TSH  $\leq 4,0$  durante todo o estudo.

**Tabela 4.** Parâmetros metabólicos (glicose, insulina e lipídios ao longo do estudo)

	Basal	Fase 1	p (basal vs 12 sem)	Fase 2	p (12 sem vs 24 sem)
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)					
G1	220 ± 46,86	211,4 ± 45	Ns	207 ± 53,54	Ns
G2	188,3 ± 31,4	176,5 ± 24,7	Ns	179 ± 20,72	Ns
<b>HDL</b> (mg/dL)					
G1	57,1 ± 13,5	57,1 ± 11,5	Ns	57,9 ± 16,59	Ns
G2	54,8 ± 10,5	51,2 ± 15,1	Ns	52,5 ± 14,2	Ns
<b>Triglicerídeos</b> (mg/dL)					
G1	115 ± 65,46	141,7 ± 76,75	Ns	143,6 ± 85,64	Ns
G2	125 ± 71	144,6 ± 72,5	Ns	141,8 ± 61,6	Ns
<b>Glicose</b> (mg/dL)					
G1	88,5 ± 9,16	84,4 ± 9,02	Ns	88,5 ± 8,95	Ns
G2	82,38 ± 7,19	85 ± 11,77	Ns	89,5 ± 9,44	Ns
<b>Insulina</b> ( $\mu$ U/ml)					
G1	9,77 ± 3,71	8,05 ± 1,86	Ns	9,55 ± 4,16	Ns
G2	10 ± 3,92	11,6 ± 6,2	Ns	12,4 ± 7,2	Ns

Fonte: a autora

Nota: resultados apresentados com média  $\pm$  desvio padrão

**Tabela 5.** Qualidade de vida ao longo do estudo.

	<b>Basal</b>	<b>12 sem</b>	<b>p</b> (0x12sem)	<b>24 sem</b>	<b>p</b> (12x24sem)
<b>SS</b>					
G1	0,67 ± 0,21	0,40 ± 0,28	p=0,004	0,44 ± 0,24	ns
G2	0,68 ± 0,20	0,54 ± 0,26	ns	0,55 ± 0,22	ns
<b>HD</b>					
G1	0,56 ± 0,24	0,31 ± 0,33	p=0,002	0,27 ± 0,24	ns
G2	0,31 ± 0,22	0,09 ± 0,15	p=0,001	0,13 ± 0,16	ns
<b>DC</b>					
G1	0,90 ± 0,22	0,67 ± 0,42	p=0,008	0,47 ± 0,42	ns
G2	0,83 ± 0,18	0,58 ± 0,24	ns	0,67 ± 0,31	ns
<b>A</b>					
G1	0,52 ± 0,34	0,33 ± 0,31	p=0,003	0,28 ± 0,36	ns
G2	0,41 ± 0,33	0,25 ± 0,35	ns	0,09 ± 0,19	ns
<b>FS</b>					
G1	0,77 ± 0,23	0,60 ± 0,26	ns	0,53 ± 0,32	ns
G2	0,83 ± 0,25	0,42 ± 0,35	p<0,001	0,54 ± 0,47	p=0,06
<b>SV</b>					
G1	0,85 ± 0,24	0,25 ± 0,35	p<0,001	0,15 ± 0,24	ns
G2	0,94 ± 0,18	0,25 ± 0,38	p<0,001	0,13 ± 0,23	ns
<b>S</b>					
G1	0,83 ± 0,18	0,70 ± 0,40	ns	0,50 ± 0,32	p=0,019
G2	0,83 ± 0,36	0,46 ± 0,43	p=0,03	0,38 ± 0,38	ns
<b>PM</b>					
G1	0,45 ± 0,11	0,32 ± 0,26	p<0,001	0,16 ± 0,17	p< 0,007
G2	0,36 ± 0,29	0,31 ± 0,22	ns	0,34 ± 0,19	ns
<b>AT</b>					
G1	0,65 ± 0,41	0,50 ± 0,47	ns	0,45 ± 0,44	ns
G2	0,69 ± 0,37	0,38 ± 0,23	p=0,028	0,19 ± 0,37	ns

Fonte: a autora

Nota: resultados apresentados com média ± desvio padrão. **SS**=sintomas somáticos; **HD**=humor deprimido; **DC**=déficit cognitivo; **A**=ansiedade; **FS**=função sexual; **SV**=sintomas vasomotores; **S**=sono; **PM**=problemas menstruais; **AT**=atração.

## 7 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que compara os efeitos de dois diferentes regimes de THM (estradiol oral vs transdérmico associados à progesterona micronizada) sobre os hormônios tireoidianos, as proteínas hepáticas e o perfil metabólico de mulheres portadoras de hipotireoidismo. As doses do estradiol oral e do estradiol transdérmico empregadas no estudo, bem como a dose de 100 mg de PM por via oral, são doses recomendadas pelos consensos atualizados sobre o tratamento da menopausa (STUENKEL *et al.*, 2015; PINKERTON *et al.*, 2017).

O TSH é o principal parâmetro para seguimento terapêutico de pacientes com hipotireoidismo primário, e serve de guia para o ajuste de dose da LT4 sempre que necessário. A média do TSH não se alterou significativamente no grupo em uso do estradiol oral (G1). Contudo, três pacientes (30%) necessitaram aumento nas suas doses de LT4 no G1, e nenhum paciente necessitou ajuste de dose no grupo em uso de estradiol transdérmico (G2). Arafah investigou os efeitos do estrogênio equino conjugado (EEC) associado ao acetato de medroxiprogesterona oral na função tireoidiana de 25 mulheres com hipotireoidismo e 11 mulheres eutireoidianas na menopausa (10). Entre as participantes com hipotireoidismo, o estrogênio oral levou a aumento nos níveis de TSH, T4 total e da TBG após 12 semanas de uso, e 10 das 25 mulheres (40%) necessitaram aumento das suas doses de LT4. Os resultados do presente estudo revelaram uma proporção semelhante de pacientes em uso de estradiol oral que necessitaram ajuste de dose de LT4. Também foi detectado um aumento significativo nos níveis de T4 total e da TBG durante o uso do estradiol oral, consistentemente com os achados de Arafah. Os efeitos do estrogênio exógeno na função tireoidiana parecem ser dependentes da via de administração: a via oral expõe o fígado a concentrações mais elevadas de estrogênio na circulação portal, quando comparada à via transdérmica. Em virtude disso, há aumento nos níveis de TBG (8,9) e conseqüentemente aumento nos níveis do T4 total. Esse aumento na forma ligada do T4 lentifica a entrada do T4 nas células, inclusive na hipófise, o que leva a uma resposta hipofisiária: o aumento dos níveis de TSH em mulheres com hipotireoidismo.

Em contrapartida, Arafah demonstrou que os níveis de TSH não se alteraram nas mulheres eutireoidianas em uso de estrogênio oral (10). No presente estudo, as participantes que receberam o estradiol oral usavam doses de LT4 discretamente mais baixas do que as participantes que receberam o estradiol transdérmico. Logo, as mulheres no grupo oral apresentavam mais função tireoidiana endógena, o que pode ter contribuído para a média do TSH não ter sido significativamente afetada, apesar das alterações de TBG e T4. Por fim, é possível que o estradiol oral na dose de 1mg tenha menor impacto sobre a função tireoidiana em comparação com o EEC, os quais podem ser metabolizados pelo fígado de forma diferente.

Até o momento, apenas um estudo clínico comparou os efeitos do estrogênio oral (EEC) vs estrogênio transdérmico nos hormônios tireoidianos, porém as participantes apresentavam função tireoidiana normal (SHIFREN *et al.*, 2007). Nesse estudo, o TSH aumentou discretamente com o EEC; os níveis de T4 total e da TBG aumentaram significativamente durante o EEC, mas não se alteraram com o estrogênio transdérmico. A primeira fase do presente estudo confirmou esses achados prévios da literatura.

Sobre os efeitos da progesterona na função tireodiana, foi observada diminuição nos níveis de TSH após a associação da PM ao estradiol, principalmente no grupo em uso do estradiol transdérmico. Caufriez *et al* (CAUFRIEZ *et al.*, 2009) ao investigarem as flutuações hormonais durante o ciclo menstrual, detectaram queda na secreção noturna de TSH durante a fase lútea, correlacionada com os níveis de progesterona. Mais tarde, dois estudos avaliaram o efeito da PM em mulheres na menopausa, na dose oral de 300 mg por dia (CAUFRIEZ *et al.*, 2011; SATHI *et al.*, 2013). Os resultados revelaram queda discreta nos níveis de TSH sob uso da PM, em comparação com o grupo placebo. Apesar do emprego de dose mais baixa de PM (100 mg/d), os achados do presente estudo foram compatíveis com esses dados prévios. Foi demonstrado que os níveis de T4 total aumentaram significativamente após a associação da PM, sem mudança concomitante nos níveis de TBG. No estudo de Sathi *et al* (SATHI *et al.*, 2013), em mulheres eutireodianas, a MP na dose diária de 300 mg produziu um aumento nos níveis de T4 livre, porém os níveis de T4 total e TBG não foram aferidos.

Bertoni *et al* (BERTONI *et al.*, 2015) demonstraram o efeito da progesterona em culturas de células tireoidianas: houve uma “up regulation” na expressão do mRNA das proteínas NIS, tireoglobulina e tireoperoxidase. Portanto, a progesterona age a nível transcripcional, através de receptores nucleares e esses efeitos na glândula tireoide podem explicar os achados do presente estudo: o aumento do T4 total sem alteração na TBG. Como consequência, ocorre o feedback negativo na produção de TSH pela hipófise e os níveis circulantes de TSH diminuem.

Ainda em relação aos hormônios tireoidianos, os resultados revelaram queda nos níveis de T3 durante todo o estudo, independente da via de administração do estradiol. Não está claro o motivo desse achado; mas há evidências de que o estrogênio atua na regulação das deiodinases (BIANCO *et al.*, 2002) e induz a expressão da deiodinase tipo 3 (D3) em todos os tecidos (MARSILI *et al.*, 2011), o que pode ser um possível mecanismo de interferência da TH nos níveis de T3.

A respeito das proteínas hepáticas SHBG e TBG, foi identificado um aumento importante nos seus níveis, principalmente na SHBG, durante o uso do estrogênio oral, como previamente reportado por Shifren *et al* (SHIFREN *et al.*, 2008). A correlação positiva entre o aumento nos níveis de ambas as proteínas pode ser explicada pela similaridade na sua estrutura glicoproteica. O estrogênio lentifica a metabolização da SHBG e da TBG, através da sua sialização, o que resulta em aumento da meia-vida e consequente aumento nas concentrações circulantes dessas glicoproteínas (AIN *et al.*, 1987). Em contrapartida, o estrogênio oral diminuiu significativamente os níveis de IGF-1, achado que também já foi previamente demonstrado por Shifren *et al* (SHIFREN *et al.*, 2008). Os efeitos do estrogênio exógeno no eixo GH/IGF-1 parecem ser dependentes da via de administração, visto que a via transdérmica não apresenta a metabolização de primeira passagem no fígado (SOUTHMAYD; SOUZA, 2017). O estrogênio oral causa um aumento da sensibilidade da hipófise ao estímulo do GHRH, porém há uma redução da resposta periférica ao GH. Consequentemente, apesar de aumento do GH, ocorre uma diminuição da produção hepática de IGF-1 (VELDHUIS *et al.*, 2011). Por outro lado, as concentrações de IGF-1 não se alteram quando o estradiol transdérmico é utilizado em mulheres na menopausa (BELLANTONI *et al.*, 1991; DALL'AGLIO *et al.*, 1994).

Os efeitos dos diversos progestógenos sobre as proteínas hepáticas são pouco conhecidos. Apesar do estrogênio oral influenciar os níveis de TBG e de T4 total, um estudo demonstrou que o acetato de medroxiprogesterona administrado por via intramuscular não afetou os níveis circulantes de TBG e T4 (CHEN; LADENSON, 1985). Em relação aos níveis de IGF-1, os progestógenos androgênicos, por exemplo a noretisterona, podem causar um discreto aumento da concentração de IGF-1, enquanto a didrogesterona parece ser neutra (CAMPAGNOLI *et al.*, 1994). No presente estudo, a PM por via oral, adicionada tanto ao estradiol oral quanto ao transdérmico, não ocasionou mudanças significativas na TBG, SHBG e IGF-1, comparativamente à primeira fase. Esses achados sugerem que a PM tem efeito neutro sobre as proteínas hepáticas.

Vários ensaios clínicos já demonstraram o impacto do uso do estrogênio sobre o perfil lipídico das mulheres em menopausa, em especial o EEC e o estradiol oral na dose de 2mg (HULLEY, *et al.*, 1998; ROSSOUW, *et al.*, 2002). Mais recentemente, o estudo ELITE reportou em mulheres sob uso de 1mg de estradiol oral, níveis de LDL significativamente menores e níveis de HDL e triglicerídeos maiores, em comparação ao grupo placebo (HODIS, *et al.*, 2016). Quanto aos efeitos dos diversos progestógenos sobre o metabolismo lipídico, há poucos dados na literatura. Casanova *et al* conduziram um ensaio clínico no qual as participantes receberam estradiol não oral associado à 200 mg de PM via vaginal e os resultados sobre o perfil lipídico foram neutros (CASANOVA; SPRITZER, 2012). O hipotireoidismo é classicamente associado à alterações no metabolismo lipídico (CAPOLLA, LADENSON, 2003), que costumam melhorar através do tratamento com LT4 (DANESE *et al.*, 2000; TEIXEIRA *et al.*, 2008). Apesar do presente estudo ter empregado vias diferentes do uso do estradiol, tanto o estradiol oral na dose de 1mg quanto o estradiol transdérmico foram neutros sobre o perfil lipídico das portadoras de hipotireoidismo, tal como a PM na dose 100 mg administrada por via oral.

Em relação ao papel da THM no metabolismo da glicose, há estudos que detectaram redução na glicemia e nos níveis de insulina, independente da via do estrogênio (STUENKEL, 2016), no entanto nenhum contemplou o grupo de mulheres portadoras de hipotireoidismo. Uma recente análise transversal de 39.295 mulheres não diabéticas e 3.359 mulheres diabéticas, demonstrou que a THM reduziu a glicemia de jejum, e entre as não diabéticas o uso da THM apresentou correlação negativa com a prevalência de síndrome metabólica (KIM *et.al.*, 2019). Por outro lado, uma revisão sistemática recentemente publicada incluiu estudos envolvendo especificamente a PM, e concluiu que o estrogênio em combinação com a PM não modificou a glicemia de jejum nem os níveis de insulina em mulheres na menopausa não diabéticas (COQUOZ; GRUETTER; STUTE, 2018). Os resultados do presente estudo confirmam os dados da revisão, uma vez que não encontramos alterações na glicose e na insulina nas participantes durante a THM.

Não há relatos na literatura de que o impacto dos sintomas da menopausa em mulheres com hipotireoidismo seja diferente das mulheres em geral. Os sintomas que acompanham o climatério e a menopausa, e a sua repercussão na qualidade de vida das mulheres, foram melhor identificados a partir do estudo longitudinal multicêntrico e multiétnico SWAN ( Study of Women 's Health Across the Nation). O estudo iniciou em 1996 e tem fornecido inúmeros dados a respeito da transição menopáusicas, desde alterações do padrão menstrual, a apresentação dos sintomas vasomotores, alterações do sono, o acometimento psicológico, cognitivo, sexual e físico das mulheres nessa fase da vida (KHOUDARY *et al.*, 2019). Até 80% das mulheres apresentam sintomas vasomotores durante a transição menopáusicas, com padrão heterogêneo ao longo do tempo, podendo persistir além de 8 anos. Em relação ao sono, há aumento de queixas de distúrbios como dificuldade para adormecer, vários despertares noturnos e acordar antes do planejado. Os sintomas depressivos e a ansiedade também aumentam nessa fase, porém são influenciados por outros fatores, como estresse, condição social e financeira e baixa atividade física. Quanto à performance cognitiva, em torno de 60% das mulheres em transição menopáusicas reportam déficit de memória, o qual parece ser transitório, conforme resultados dos testes específicos aplicados sequencialmente.

Um dos pontos mais afetados pelo climatério e menopausa é a função sexual. O seu declínio inicia-se 20 meses antes da última menstruação. Dispareunia e redução da libido ocorrem independentemente das características sociais e demográficas, das alterações de saúde e estado psicológico (KHOUDARY *et al.*, 2019). Conforme a análise dos escores obtidos através do questionário WHQ, o início da THM nas participantes do presente estudo resultou em melhora dos SVMs e do humor, independentemente se estrogênio oral ou transdérmico. Os benefícios foram mantidos após a associação da PM, a qual demonstrou um efeito adicional sobre a qualidade do sono. Há evidências de que a PM auxilie o sono (PRIOR, 2018), mas de modo diferente das substâncias que agem via GABA, como o zolpidem (SCHÜSSLER *et al.*, 2018).

## 8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

As principais limitações do estudo são o tamanho reduzido da amostra, a ausência de um grupo controle e a diferença marginal da dose média de L-T4 entre os grupos no início do estudo. Apesar disso, as características clínicas e os níveis de TSH pré randomização foram similares entre os grupos, assim como houve proporção semelhante de participantes com e sem útero em cada grupo, o que tornou a comparação entre eles mais factível.

Em relação aos efeitos do estradiol oral nas portadoras de hipotireoidismo, os achados do presente estudo confirmam os dados prévios da literatura: ocorre aumento da TBG e dos níveis de T4 total, o que pode refletir em aumento dos níveis de TSH. O estudo é pioneiro em avaliar o uso do estradiol transdérmico em mulheres com hipotireoidismo e confirma a neutralidade dessa via para a função tireoidiana.

Os efeitos da PM incluem o aumento do T4 total, sem mudanças significativas na TBG, e como consequência, ocorre a diminuição nos níveis de TSH. Em virtude dos resultados obtidos após a adição da PM ao estrogênio, o presente estudo gera a hipótese de que a PM atua diretamente na glândula tireóide *in vivo*, tal como já demonstrado *in vitro*. Portanto, os achados do estudo não podem ser estendidos para as mulheres submetidas à tireoidectomia total. Não está claro se os efeitos na função tireoidiana da PM podem diferir conforme a sua via de uso (oral ou vaginal).

O nosso estudo é pioneiro em demonstrar o efeito neutro da PM sobre os níveis das proteínas hepáticas TBG e IGF-1.

## 9 CONCLUSÕES

Os efeitos do estradiol oral são diferentes dos efeitos do estradiol transdérmico sobre a função tireoidiana e as proteínas hepáticas das portadoras de hipotireoidismo. Os achados do estudo sugerem que o estradiol oral interfere na função tireoidiana por alterar a TBG, aumentar os níveis de T4 total e refletir em aumento dos níveis de TSH, o que pode ou não ter repercussão clínica. Apesar da média do TSH não ter se alterado significativamente no grupo que usou estradiol oral, 30 % dessas pacientes necessitaram aumento da dose de levotiroxina durante o estudo. Em mulheres com hipotireoidismo, recomenda-se dosar o TSH após 12 semanas do início da THM com estradiol oral, para checar a necessidade de ajuste de dose da LT4. Em contrapartida, o estradiol transdérmico isolado não afeta significativamente a função tireoidiana.

A THM com estradiol transdérmico exclusivo ou associado a 100 mg de PM por via oral não causou alterações clínicas relevantes na função tireoidiana nem nas proteínas hepáticas.

As mulheres portadoras de hipotireoidismo, que manifestam sintomas físicos e psíquicos na menopausa, claramente se beneficiam da THM.

Mais estudos clínicos em mulheres portadoras de hipotireoidismo, com amostras mais amplas, são necessários para confirmar os resultados.

## REFERÊNCIAS

- AIN, K.B., MORI, Y., REFETOFF, S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.65, p. 689–696, 1987.
- ALEXANDER C., *et al.* Serum leptin levels, hormone levels, and hot flashes in midlife women. **Fertility and Sterility**. v.94, n.3, p.1037–1043, 2010.
- ANDERSON, G.L. *et al*; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**. v.291, p.1701-1712, 2004.
- ARAFAH, B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. **The New England Journal of Medicine**. v.344, p.1743-1749, 2001.
- AZIZIEH, F.Y. *et al.* Circulatory pattern of cytokines, adipokines and bone markers in postmenopausal women with low BMD. **Journal of Inflammation Research**. v.26, n.12, p.99-108, 2019.
- BACCARO, L.F. *et al.* The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. **Clinical Interventions in Aging**. v.20, n.10, p. 583-91, 2015.
- BELLANTONI, M.F., *et al.* Effects of progestin-opposed transdermal estrogen administration on growth hormone and insulin-like growth factor-I in postmenopausal women of different ages. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 72, p.172-8, 1991.
- BERTONI, A.P. *et al.* Progesterone upregulates gene expression in normal human thyroid follicular cells. **International Journal of Endocrinology**. v.2015, p.852- 864, 2015.

BIANCO, A.C. *et al.* Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. **Endocrine Reviews**. v.23, n.1, p.38–89, 2002.

CALLEJA- AGIUS, J.; BRINCAT, M.P. The urogenital system and the menopause. **Climacteric**. v.18, sup1, p.18-22, 2015.

CAMPAGNOLI, C. *et al.* Androgenic progestogens oppose the decrease of insulin-like growth factor I serum level induced by conjugated oestrogens in postmenopausal women. Preliminary report. **Maturitas**. v.19, n.1, p.25-31, 1994.

CAMPAGNOLI, C. *et al.* Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk. **Maturitas**. v.62, p.338-342, 2009.

CANARIS, G.J. *et al.* The Colorado thyroid disease prevalence study. **Archives of Internal Medicine**. v.160, p. 526-534, 2000.

CANONICO, M. *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. **Circulation**. v.20, n.115 (7), p.840-5, 2007.

CANONICO, M.; PLU- BUREAU, G.; SCARABIN, P. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. **Maturitas**. v.70, n.4, p.354-60, 2011.

CAPOLLA, A.R., LADENSON, P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 88, p.2438-44, 2003.

CASANOVA, G.; SPRITZER, P.M. Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial. **Lipids in Health and Disease**. v.11, n.133, 2012.

CAUFRIEZ, A. *et al.* A potential role of endogenous progesterone in modulation of GH, prolactin and thyrotrophin secretion during normal menstrual cycle. **Clinical Endocrinology**. v.7, p.535 -542, 2009.

CAUFRIEZ, A. *et al.* Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH and melatonin secretion in postmenopausal women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.96, n.4, p.E614 – E623, 2011.

CHEN, J.; LADENSON, P.W. Progesterone has no effect on serum thyroxine binding globulin concentration in Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.61, n.5, p.983-985, 1985.

CHETKOWSKI, R.J. *et al.* Biologic effects of transdermal estradiol. **The New England Journal of Medicine**. v.314, p.1615-1620, 1986.

COQUOZ, A.; GRUETTER, C.; STUTE, P. Impact of micronized progesterone on body weight, body mass index, and glucose metabolism: a systematic review. **Climacteric**. v.22, n.2, p.148-161, 2019.

COUSIN, P. *et al.* Influence of glycosylation on the clearance of recombinant human sex hormone- binding globulin from rabbit blood. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. v.70, n.4-6, p.115-121, 1999.

DANESE, M.D. *et al.* Effects of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.85, p.2993-300, 1999.

DALL'AGLIO, E. *et al.* Lack of effect of transdermal estrogen on the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Hormone Metabolism Research*. v.26, n.4, p.211-2, 1994.

FISTAROL, M. *et al.* Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis. **Climacteric**. v.22, n.5, p.523-526, 2019.

FUH, J.-L. *et al.* A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. **Maturitas**. v.53, p.447-453, 2006.

GAVA, G. *et al.* Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy. **Medicina (Kaunas)**. v.55, n.10, p.668, 2019.

GHIANDA, S.; TONACCHERA, M.; VITTI, P. Thyroid and menopause. **Climacteric**. v.17, p.225–234, 2014.

GLINOER, D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. **Endocrine reviews**. v.8, p.404-433, 1997.

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

GOLD, E. *et al.* Longitudinal analysis of vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). **American Journal of Public Health**. v.96, n.7, p.1226-1235, 2006.

GOODMAN, N.F. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. **Endocrine Practice**. v.17, p.949-954, 2011.

GREENDALE, G.A. *et al.* Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. **Neurology**. v.72, p.1850-1857, 2009.

HODIS, H.N. *et al.* ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. **The New England Journal of Medicine**. v.374, n.13, p.1221-1231, 2016.

HULLEY, S. *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. **Journal of the American Medical Association**. v.280, p.605-613, 1998.

KIM, J.E. *et al.* Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. **Maturitas**. v. 121, p.76-82, 2019.

KIM, J.H.; CHO, H.T.; KIM, Y.J. The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. **Endocrine Journal**. v.61, n.11, p.1055-1067, 2014.

KHOUDARY, S.R. *et al.* The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Across the Nation (SWAN). **Menopause**. v.26, n.10, p.1213-1227, 2019.

KRAVITZ, H.M.; JOFFE, H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. **Obstetric Gynecologic Clinical North America**. v.38, p.567-586, 2011.

MARIOTTI, S. *et al.* The aging thyroid. **Endocrine Reviews**. v.16, p.686-715, 1995.

MARSILI, A. *et al.* Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: a 2011 update. **Journal Endocrinology Investigation**. v.34, n.5, p. 395–407, 2011.

MATSUO, K. *et al.* Surgical menopause and increased risk of nonalcoholic fatty liver disease in endometrial cancer. **Menopause**. v.23, n.2, p.189-196, 2016.

MAZER, N.A. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women. **Thyroid**. v.14, p.S28- S34, 2004.

MAUVAIS- JARVIS, F; CLEGG, D.J.; HEVENER A.L. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. **Endocrine Reviews**. v.34, n.3, p.309-38, 2013.

PALMISANO, B.T.; ZHU, L; STAFFORD, J.M. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v.1043, p.227-256, 2017.

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

PARK, S.K. *et al.* Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. **Diabetic Medicine**. v.34, n.4, p.531-538, 2017.

PINKERTON, J.V. *et al.* The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society (NAMS). **Menopause**. v.24, n.7, p.728-753, 2017.

PRIOR, J.C. Progesterone for treatment of symptomatic menopausal women. **Climacteric**. v.2, n.4, p.358-365, 2018.

ROSSOUW, J.E. *et al.*; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**. v.288, p.321-333, 2002.

SATHI, P. *et al.* Progesterone therapy increases free thyroxine levels--data from a randomized placebo-controlled 12-week hot flush trial. **Clinical Endocrinology (Oxf)**. v.79, n.2, p.282- 287, 2013.

SCHÜSSLER, P. *et al.* Sleep after intranasal progesterone vs. zolpidem and placebo in postmenopausal women - A randomized, double-blind cross over study. **Psychoneuroendocrinology**. v.92, p.81-86, 2018.

SHIFREN, J.L. *et al.* A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. **Menopause**. v.14, p.985 -994, 2007.

SHIFREN, J.L. A Comparison of the Short-Term Effects of Oral Conjugated Equine Estrogens Versus Transdermal Estradiol on C-Reactive Protein, Other Serum Markers of Inflammation, and Other Hepatic Proteins in Naturally Menopausal Women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.93, n.5, p.1702–1710, 2008.

SILVA, C.R. *et al.* Climacteric symptoms and quality of life: validity of women's health questionnaire. **Revista Saúde Pública**. v. 39, p.333–339, 2005.

SOUTHMAYD, E.A., SOUZA, M.J. A summary of the influence of exogenous estrogen administration across the lifespan on the GH/IGF-1 axis and implications for bone health. **Growth Hormone & IGF Research**. v.32, p.2-13, 2017.

SOWERS M. *et al.* Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN. **Clinical Endocrinology (Oxf)**. v.58, p.340 – 347, 2003.

STANHEWICZ, A.E.; WENNER, M.M.; STACHENFELD N.S. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. **Am Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology**. v.315, n.6, p.H1569-H1588, 2018.

STEINGOLD, K.A. *et al.* Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.73, p.275-280, 1991.

STUENKEL, C.A. *et al.* Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.100, n.11, p.3975 – 4011, 2015.

STUENKEL, C.A. Menopause, hormone therapy and diabetes. **Climacteric**. v.20, n.1, p.11-21, 2017.

TAKAHASHI, T.A.; JOHNSON, K.M. Menopause. **Medical Clinics of North America**. v.99, p.521-534, 2015.

TAN, L.J. *et al.* Bivariate genome-wide association study implicates ATP6V1G1 as a novel pleiotropic locus underlying osteoporosis and age at menarche. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.100, p.E1457-E1466, 2015.

TEIXEIRA, P.F. *et al.* Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. **Translational Research**. v.151, p.224-31, 2008.

THURSTON, R., JOFFE, H. Vasomotor Symptoms and Menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. **Obstetric and Gynecologic Clinical of North America**. v.38, n.3, p.489-501, 2011.

VELDHUIS, J.D. *et al.* Complex regulation of GH autofeedback under dual-peptide drive: studies under a pharmacological GH and sex steroid clamp. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**. v.300, p.E1158-65, 2011.

VIGO, F.; LUBIANCA, J.N.; CORLETA, H.E. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. **Femina**. v.39, n.3, p.127-137, 2011.

WALSH, B.W. *et al.* Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. **The New England Journal of Medicine**. v. 325, n.17, p.1196–1204, 1991.

YANG, X; RECKELHOFF, J.F. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. **Current Opinion in Nephrology & Hypertension**. v.20, n.2, p.133-138, 2011.

## APÊNDICE

## Questionário da Saúde da Mulher

	Sim, sem dúvida  (4)	Sim, às vezes  (3)	Rara- ment e  (2)	Não, de jeito nenhum  (1)
1 - Acordo de madrugada e aí durmo mal o resto da noite	( )	( )	( )	( )
2 - Fico com muito medo ou apavorada sem nenhum motivo aparente	( )	( )	( )	( )
3 - Sinto-me triste e infeliz	( )	( )	( )	( )
4 - Fico angustiada quando saio de casa Sozinha	( )	( )	( )	( )
5 - Perdi o interesse pelas coisas	( )	( )	( )	( )
6 - Sinto batadeiras (palpitações) ou a sensação de frio na barriga ou no Peito	( )	( )	( )	( )
7 - Ainda gosto das coisas das quais gostava antes	( )	( )	( )	( )*
8 - Acho que a vida não vale a pena	( )	( )	( )	( )
9 - Sinto-me nervosa ou agitada	( )	( )	( )	( )
10 - Tenho um bom apetite	( )	( )	( )	( )*

11 - Sinto-me inquieta e não consigo ficar parada	( )	( )	( )	( )
12 - Estou mais irritada que o normal	( )	( )	( )	( )
13 - Ficar velha me preocupa	( )	( )	( )	( )
14 - Sinto dores de cabeça	( )	( )	( )	( )
15 - Sinto-me mais cansada que o Normal	( )	( )	( )	( )
16 - Tenho tonturas	( )	( )	( )	( )
17 - Meus seios estão doloridos ou me Incomodam	( )	( )	( )	( )
18 - Sinto dor nas costas ou nos braços e Pernas	( )	( )	( )	( )
19 - Tenho ondas de calor	( )	( )	( )	( )
20 - Estou mais atrapalhada (desastrada) que o normal	( )	( )	( )	( )
21 - Sinto-me bastante animada e Excitada	( )	( )	( )	( )*
22 - Tenho desconforto ou cólicas na Barriga	( )	( )	( )	( )
23 - Sinto-me enjoada ou com vontade de vomitar	( )	( )	( )	( )
24 - Perdi o interesse pela vida sexual	( )	( )	( )	( )
25 - Tenho sensação de bem-estar	( )	( )	( )	( )*
26 - Sangro muito nas minhas Menstruações	( )	( )	( )	( )
27 - Tenho suores à noite	( )	( )	( )	( )
28 - Sinto o estômago inchado (empachado)	( )	( )	( )	( )
29 - Tenho dificuldades de pegar no Sono	( )	( )	( )	( )
30 - Sinto formigamento e agulhadas nos meus pés e nas minhas mãos	( )	( )	( )	( )

31 - Estou satisfeita com a minha vida sexual (por favor, não responda se não tiver vida sexual)	( )	( )	( )	( )*
32 - Sinto-me fisicamente atraente	( )	( )	( )	( )*
33 - Tenho dificuldade de concentração	( )	( )	( )	( )
34 - Minhas relações sexuais incomodam, porque minha vagina está seca (por favor, não responda se não tiver vida sexual)	( )	( )	( )	( )
35 - Tenho que urinar mais vezes que o Normal	( )	( )	( )	( )
36 - Minha memória está ruim	( )	( )	( )	( )

Total \_\_\_\_\_

A pontuação total varia entre 36 e 144 pontos, de modo que, quanto maior a pontuação, mais sintomática a mulher é.

### Cálculo da pontuação

A pontuação de cada item pode variar de 4 pontos (“Sim, sem dúvida”) a 1 ponto (“Não, de jeito nenhum”). Nos itens marcados com um asterisco (itens de número 7, 10, 21, 25, 31, 32), a pontuação é invertida, de acordo com o grau de severidade, sendo 1 ponto para “Sim, sem dúvida” e 4 pontos para “Não, de jeito nenhum” (SILVA FILHO et al., 2005). A pontuação é dividida nas seguintes categorias:

<b>Categoria</b>	<b>Itens</b>	<b>Pontuação</b>
Sintomas somáticos	14, 15, 16, 18, 23, 30, 35	7 a 28 pontos
Humor deprimido	3, 5, 7, 8, 10, 12, 25	7 a 28 pontos
Dificuldades cognitivas	20, 33, 36	3 a 12 pontos
Ansiedade	2, 4, 6, 9	4 a 16 pontos
Funcionamento sexual	24, 31, 34	3 a 12 pontos
Sintomas vasomotores	19, 27	2 a 8 pontos
Problemas com o sono	1, 11, 29	3 a 12 pontos
Problemas menstruais	17, 22, 26, 28	4 a 16 pontos
Atração	13, 21, 32	3 a 12 pontos

