



**AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO E LIPOPROTEICO
EM PACIENTES NO CLIMATÉRIO UTILIZANDO A
TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO ESTROGÊNICA.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Almir Antonio Urbanetz

SOLANGE BORBA GILDEMEISTER

**AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO E LIPOPROTEICO
EM PACIENTES NO CLIMATÉRIO UTILIZANDO A
TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO ESTROGÊNICA.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Almir Antonio Urbanetz

CURITIBA

1994

"A pesquisa não deve ter uma finalidade em si; tem que visar ao bem da humanidade."

Esta tese é dedicada

*Aos meus pais José e Paulina,
exemplos de vida em parceria.*

*Aos meus filhos, Guilherme e Heloise, e ao
Stefan, meu marido, pelas horas privadas do
convívio.*

Às minhas irmãs, Marília e Silvana.

Agradecimentos

Ao professor, Dr. Laerte Justino de Oliveira, pela oportunidade que me concedeu de retornar ao Departamento de Tocoginecologia.

Ao professor Hécio B. Soares, chefe do Departamento de Tocoginecologia que permitiu a conclusão deste mestrado.

Ao professor Dr. Osvaldo Malafaia, coordenador do mestrado em Clínica Cirúrgica da UFPR, pela oportunidade que concedeu aos tocoginecologistas de cursarem a pós-graduação.

Ao professor Dr. Almir Antonio Urbanetz, pela dedicação com a qual nos orientou neste trabalho.

Ao professor Dr. Hamilton Júlio, pelo exemplo na arte de ensinar.

Ao professor Dr. Nilson Roberto de Melo, pelo exemplo de pesquisador.

À Dra Beatriz de Freitas, bioquímica chefe do Serviço de Bioquímica do Laboratório Central do Hospital de Clínicas, pela orientação e controle das análises realizadas.

À Dra Cristina Haberl, farmacêutica responsável pela Farmácia do Hospital de Clínicas da UFPR.

À farmacêutica Isis G. B. Kaliski e sua equipe, pela colaboração que nos dispensou.

Ao professor Paulo Afonso Bracarense, pelas orientações na análise estatística.

À professora Claudete Regiani Melo, pelo incentivo na realização deste mestrado.

A professora Alice Nogueira de Lima, pela amizade e estímulo.

Ao professor Luiz Carlos Carzino pela colaboração.

À Clarice Siqueira Gusso, bibliotecária que muito nos auxiliou nas pesquisas.

Aos professores responsáveis pelo Ambulatório do Climatério do Departamento de Tocoginecologia da UFPR.

À Tereza Knabben, pela revisão de língua portuguesa.

À Carla Cavichiolo, pela colaboração nas traduções.

Às funcionárias Adair M. Auda e Marize do Pilar de Assunção, incansáveis no agendamento das pacientes.

Às auxiliares de enfermagem, Mariza, Carmem, Domingas, Linda e Rose, pela colaboração durante o atendimento às pacientes.

Às pacientes que participaram deste estudo, que colaboraram de maneira decisiva para a concretização do trabalho.

À Tereza, colaboradora incansável na rotina da minha casa.

À Isabel e ao Edmar, pela impressão do texto, pelo apoio e estímulo.

A todos os amigos que nos incentivaram.

E a Ti, meu Deus, a Quem elevo meu coração, elevo as minhas mãos, meu olhar, minha voz, em agradecimento ao meu viver.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	vi
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE GRÁFICOS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	13
3 REVISÃO DA LITERATURA	14
4 MATERIAL E MÉTODOS	29
5 MÉTODO ESTATÍSTICO	36
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÕES	60
ANEXOS	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADP	= <i>adenosina 5 - difosfato</i>
ATP	= <i>adenosina 5 - trifosfato</i>
apo	= <i>apoproteínas</i>
CoA	= <i>coenzima A</i>
CT	= <i>colesterol total</i>
DCC	= <i>doença cardíaca coronariana</i>
DCI	= <i>doença coronariana isquêmica</i>
DCV	= <i>doença cardiovascular</i>
d	= <i>densidade</i>
dl	= <i>decilitro</i>
et al.	= <i>e outros</i>
g	= <i>gramas</i>
GK	= <i>gliceroquinase</i>
GEPA	= <i>Grupo de Estudos e Pesquisas em Aterosclerose</i>
HDL	= <i>(high density lipoprotein) lipoproteína de alta densidade</i>
HDL-C	= <i>lipoproteína de alta densidade carregadora de colesterol</i>
IDL	= <i>(intermediate density lipoprotein) lipoproteína de densidade intermediária</i>
LDH	= <i>desidrogenase láctica</i>
LDL	= <i>(low density lipoprotein) lipoproteína de baixa densidade</i>
LDL-C	= <i>lipoproteína de baixa densidade carregadora de colesterol</i>
mcg	= <i>micrograma</i>
mg	= <i>miligrama</i>

ml	=	<i>mililitro</i>
NAD	=	<i>nicotinamida adenina - dinucleotídeo</i>
NADH	=	<i>nicotinamida adenina - dinucleotídeo reduzido</i>
ng	=	<i>nanogramas</i>
p	=	<i>nível de significância</i>
PEP	=	<i>fosfoenolpiruvato</i>
TG	=	<i>triglicerídeos</i>
TRE	=	<i>terapia de reposição estrogênica</i>
TRH	=	<i>terapia de reposição hormonal</i>
TTS	=	<i>sistema terapêutico transdérmico</i>
VLDL	=	<i>(very low density lipoprotein) lipoproteína de densidade muito baixa</i>
VO	=	<i>via oral</i>
Vtrans	=	<i>via transdérmica</i>
>	=	<i>maior</i>
> ou =	=	<i>maior ou igual</i>
<	=	<i>menor</i>
< ou =	=	<i>menor ou igual</i>
*	=	<i>asterisco - para assinalar valores significativos</i>

LISTA DE TABELAS

1	VALORES DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO OU ERROS PADRÃO PARA O PARÂMETRO COLESTEROL TOTAL ESTUDADO NAS TRÊS FASES DA PESQUISA PARA OS GRUPOS A, B E C, EM mg/dl..	38
2	VALORES DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO OU ERROS PADRÃO PARA O PARÂMETRO LDL - COLESTEROL ESTUDADO NAS TRÊS FASES DA PESQUISA PARA OS GRUPOS A, B E C, EM mg/dl..	38
3	VALORES DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO OU ERROS PADRÃO PARA O PARÂMETRO HDL - COLESTEROL ESTUDADO NAS TRÊS FASES DA PESQUISA PARA OS GRUPOS A, B E C, EM mg/dl..	39
4	VALORES DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO OU ERROS PADRÃO PARA O PARÂMETRO TRIGLICERÍDEOS ESTUDADO NAS TRÊS FASES DA PESQUISA PARA OS GRUPOS A, B E C, EM mg/dl..	40
5	COMPARAÇÃO PARA LDL COLESTEROL ANALISANDO PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS E SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS	41
6	COMPARAÇÃO PARA HDL COLESTEROL ANALISANDO PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS E SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS	41
7	COMPARAÇÃO PARA TRIGLICERÍDEOS ANALISANDO PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS E SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS	42
8	VALORES DE REFERÊNCIA DO CT, LDL-C, HDL-C E DOS TG EM ADULTOS (IDADE > OU = 20 ANOS)	53

LISTA DE GRÁFICOS

1	EVIDENCIA OS NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL NAS TRÊS FASES DA PESQUISA	43
2	EVIDENCIA OS NÍVEIS DE LDL COLESTEROL NAS TRÊS FASES DA PESQUISA	43
3	EVIDENCIA OS NÍVEIS DE HDL COLESTEROL NAS TRÊS FASES DA PESQUISA	44
4	EVIDENCIA OS NÍVEIS DE TRIGLICERÍDEOS NAS TRÊS FASES DA PESQUISA	44
5	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS RESULTADOS PARA COLESTEROL TOTAL	45
6	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS RESULTADOS PARA LDL COLESTEROL	45
7	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS RESULTADOS PARA HDL COLESTEROL	46
8	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS RESULTADOS PARA TRIGLICERÍDEOS	46
9	ÍNDICE DE CASTELLI I - GRUPO A	47
10	ÍNDICE DE CASTELLI I - GRUPO B	47
11	ÍNDICE DE CASTELLI I - GRUPO C	48
12	ÍNDICE DE CASTELLI II - GRUPO A	48
13	ÍNDICE DE CASTELLI II - GRUPO B	49
14	ÍNDICE DE CASTELLI II - GRUPO C	49

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações do perfil lipídico e lipoprotéico em pacientes na pós-menopausa, as quais foram submetidas à terapêutica de reposição estrogênica por duas vias distintas de administração (oral e transdérmica) e comparadas com um grupo de controle. Utilizou-se o esquema cíclico e a seleção das pacientes foi aleatória, no Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Foram selecionadas trinta pacientes, divididas em três grupos de dez, as quais foram acompanhadas clínica e laboratorialmente, durante o período de seis meses de pesquisa. As pacientes apresentavam tempo de menopausa entre um e cinco anos. O estudo foi prospectivo, randomizado, unicêntrico, realizado no período de julho de 1992 a julho de 1993. As pacientes compareceram às consultas mensalmente para reposição dos medicamentos, bem como, para avaliação dos níveis pressóricos, peso e efeitos colaterais. Para a análise dos resultados, foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis. As conclusões dos testes estatísticos tiveram por base o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As amostras de sangue foram coletadas e analisadas a partir do primeiro dia da pesquisa; a seguir com noventa dias e cento e oitenta dias, no Laboratório Central de Bioquímica do Hospital de Clínicas da UFPR. A análise estatística demonstrou que no terceiro mês da pesquisa a LDL-C apresentou uma diminuição em seus níveis nas pacientes que receberam TRE-oral. A HDL-C apresentou uma elevação, a partir do terceiro mês, tanto nas pacientes que receberam TRE-oral, quanto transdérmica. Os triglicerídios apresentaram resposta significativa, com elevação de seus níveis aos três meses, nas pacientes do grupo A. Os níveis de colesterol total não apresentaram alterações significativas durante o período da pesquisa. Esses resultados foram mantidos até o final da pesquisa, evidenciando que a Terapêutica de Reposição Estrogênica, em pacientes menopausadas tem influência significativa sobre o perfil lipídico e lipoprotéico.

ABSTRACT

The purpose of the study in question was to evaluate alterations in the lipid and lipoprotein levels by submitting patients to the therapeutics of estrogen administration, during the patients' postmenopausal period, by administering estrogen orally and by transdermic ways and comparing these patients with a group of control. A cyclic scheme was performed and a fortuitous selection of the patients was done in the Climacterium Ambulatory of the Gynecology Department at the Hospital de Clínicas of the UFPR. Thirty patients were selected by chance, which were divided into three groups of ten patients each. The patients received clinical and laboratorial attendance during the six month period of the said research. The period of menopause, among the patients, ranged from one to five years. It was a prospective and random study, carried out during an year period, from July, 1992 to July 1993. During this year, the patients consulted their physician monthly, for replacing medicaments, as well as, to evaluate blood pressure, weight and side effects. Parametric tests and non-parametric tests were applied to analyze the results, taking into consideration the nature of the variables. The conclusion of the statistic tests were based on the level of significance of 5% ($p=0.05$). The blood samples were collected and analysed since the very first day of the research; as well as, ninety days and one hundred and eighty days after the first collection. This was carried out in the Biochemistry Central Laboratory of the Hospital de Clínicas of the UFPR. The statistical analysis showed that in the third month of the said research, the levels of LDL-C decreased in patients to whom the TRE-oral was administered. From the third month on, the HDL-C levels increased, in patients to whom the TRE-oral as well in patients to whom the transdermic TRE was administered. The triglyceride levels showed a significant response, with its levels increasing after three months, in the group A patients. The total cholesterol levels didn't show any significant changes during the period of this research. These results were kept on these levels until the end of the research period, showing clearly that the Therapeutics of Estrogen Administration, applied in patients under the menopausal period, have expressive influence over the lipid and lipoprotein levels.

1 INTRODUÇÃO

O climatério representa a fase de transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher. (ALDRIGHI, 1991). Ao redor dos 40 anos, com o declínio da função ovariana, a frequência das ovulações diminui e inicia-se na vida da mulher uma nova etapa, com duração aproximada de 25 a 30 anos.

Na caminhada para o envelhecimento, a mulher apresenta redução dos esteróides sexuais, que determinam inicialmente o aparecimento de sintomas vasomotores e psicológicos e, mais tardiamente, alterações atróficas, ósseas e metabólicas que podem levá-la a graves doenças como a osteoporose e doenças cardiovasculares.

Neste caminhar lento e gradativo para a senectude, é que se instala a menopausa, definida pela Organização Mundial de Saúde (1981) como a interrupção permanente das menstruações, resultante da perda da atividade folicular ovariana, sendo caracterizada somente após um ano de amenorréia.

O tratamento de reposição estrogênica é uma alternativa na fase pós-menopáusicas, pois, além de levar ao desaparecimento dos sinais e sintomas clínicos, pode levar à regressão das alterações metabólicas, principalmente as do metabolismo ósseo e lipídico.

As lipoproteínas têm importante papel no transporte dos lipídeos. (BURKMAN, 1988). O colesterol plasmático geralmente apresenta relação inversa com o uso de estrogênio, isto é, sua

administração resulta em diminuição do mesmo. (CUTLER e GARCIA, 1985). Quanto aos triglicerídeos plasmáticos, admite-se que possam permanecer inalterados ou que aumentem com o uso destes hormônios. (ROBINSON e LEBEAU, 1965; AITKEN et al. 1971; PYORABA, 1976; VALLENTIN e LARSON-COHN, 1977; TIKKANEN et al. 1982).

Na menopausa, há uma tendência a alterações no perfil lipídico e lipoproteico das mulheres, sendo tais alterações uma das formas de se avaliar o risco de desenvolvimento de coronariopatia isquêmica. (CASTELLI et al. 1977).

As lipoproteínas são complexos hidrossolúveis de alto peso molecular, compostas de lipídeos (colesterol, triglicerídeos e fosfolipídeos) e de uma ou mais proteínas específicas - as chamadas apolipoproteínas ou apoproteínas - com as quais os lipídeos têm a capacidade de se associar. (SATA et al. 1972).

As várias classes de lipoproteínas têm a propriedade de formar partículas pseudomicelares. Apresentam uma porção externa hidrofílica, em cuja superfície se situam os fosfolipídeos e apoproteínas, e outra interna hidrofóbica, onde se localizam os triglicerídeos e os ésteres. Dessa forma, os lipídeos, não solúveis no meio aquoso sanguíneo, passam a sê-lo através das lipoproteínas que constituem sua forma de transporte.

As lipoproteínas podem ser classificadas pela ultracentrifugação e pela eletroforese.

Na ultracentrifugação, a separação é determinada por suas diferentes densidades, as quais dependem da proporção relativa de lipídeos e proteínas na molécula. Dessa separação

resultam os quilomícrons, bem como as VLDL, IDL, LDL e HDL.

Os quilomícrons ($d < 0,95$ g/ml) formam-se no intestino e transportam triglicerídeos exógenos. Compõem-se de 98 - 99,5% de lipídeos. Nos indivíduos saudáveis, desaparecem rapidamente da circulação após a dieta.

VLDL (very low density lipoprotein) são lipoproteínas de muito baixa densidade ($d < 1,006$ g/ml), formadas no fígado. Transportam os triglicerídeos endógenos e são constituídas por 85 - 90% de lipídeos e 10 - 15% de proteínas.

IDL (intermediate density lipoproteins) são lipoproteínas de densidade intermediária ($d = 1,006 - 1,019$ g/ml), encontradas em quantidades não significantes na ausência de condições patológicas, e consideradas como produtos metabólicos das VLDL ou partículas precursoras das LDL.

LDL (low density lipoproteins) são lipoproteínas de baixa densidade ($d = 1,019 - 1,063$ g/ml), as quais transportam a maioria do colesterol sanguíneo. São produtos metabólicos das VLDL e contêm aproximadamente 75% de lipídeos e 25% de proteínas.

HDL (high density lipoproteins) são lipoproteínas de alta densidade ($d = 1,063 - 1,21$ g/ml), as quais contêm 50% de lipídeos e 50% de proteínas. São produzidas pelo fígado e pelo intestino, sob a forma de precursores das HDL. No plasma transformam-se nas HDL verdadeiras, que são capazes de captar o colesterol das células e o transportá-lo de volta ao fígado.

As subfrações das HDL são as HDL₁ ($d = 1,055 - 1,085$ g/ml), HDL₂ ($d = 1,063 - 1,15$ g/ml) e HDL₃ ($d = 1,15 - 1,21$ g/ml) cujas diferenças são determinadas a partir de sua composição, propriedades estruturais e funcionais. (GARCIA e

OLIVEIRA, 1992).

Na eletroforese das lipoproteínas, a separação num campo elétrico varia de acordo com o grau de mobilidade, que é conferido pelas cargas dos componentes proteicos das partículas. Assim, tem-se:

- β - lipoproteínas (LDL);
- pré- β - lipoproteínas (VLDL);
- alfa* - lipoproteínas (HDL).

Os quilomícrons, por serem pobres em proteínas e ricos em triglicerídeos, quase não migram, permanecendo na origem do suporte da eletroforese. As β lipoproteínas migram com as β globulinas, as pré β lipoproteínas com as *alfa* 2 globulinas e as *alfa* lipoproteínas com as *alfa* 1 globulinas. (GARCIA e OLIVEIRA, 1992).

Abaixo, pode-se verificar o resumo das principais características das lipoproteínas.

COMPOSIÇÃO E PROPRIEDADE DAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

LIPOPROTEÍNAS	MOBILIDADE ELETROFORÉTICA	DENSIDADE (g/cm ³)	DIÂMETRO (nm)	LIPÍDEO PRINCIPAL	AOPROTEÍNAS
QUILOMÍCRON	ORIGEM	0,95	80-500	TRIGLICERÍDEOS	B-48, C, E A-I, A-II, A-IV
VLDL	PRÉ-BETA	0,95-1,006	30-100	TRIGLICERÍDEOS	B-100, C, E
LDL	BETA	1,006-1,063	21-30	COLESTEROL ESTERIFICADO	B-100
HDL	ALFA	1,063-1,21	7,5-10,5	COLESTEROL ESTERIFICADO	A-I, A-II C, E, D

METABOLISMO DO COLESTEROL

O colesterol e os triglicerídeos são oriundos da alimentação e da síntese endógena. O colesterol é absorvido pelo intestino, ocorrendo sua esterificação com ácidos gordurosos na mucosa entérica. Essa substância esterificada é transferida à linfa e depois transportada ao ducto torácico. Finalmente penetra na circulação geral, nela aparecendo como quilomícrons. Quase metade do colesterol da dieta não é absorvido, sendo, então, excretado pelas fezes, em decorrência da capacidade limitada do intestino de absorvê-lo. (TYGOT et al. 1971).

O corpo humano contém em torno de 150 g de colesterol, o que equivale a 0,2% do peso corpóreo. O fígado é o tecido mais ativo na síntese do colesterol. Entretanto, o fato de quase todos os tecidos poderem produzi-lo, torna o somatório de biossíntese do colesterol pelos tecidos extra-hepáticos maior do que o atingido pelo fígado. A média da síntese endógena é de 0,5 a 1,0 g diária e a obtida pela dieta é de 0,25 g. (TALL et al. 1980).

O fígado é o maior local de catabolismo e excreção do colesterol, pois a maioria dos tecidos são incapazes de catabolizá-lo.

O colesterol apresenta-se sob duas formas: a livre e a esterificada. Nos tecidos a maior parte encontra-se na forma livre; no plasma, aparece principalmente na forma esterificada.

METABOLISMO DOS TRIGLICERÍDEOS

Os triglicerídeos ingeridos sofrem hidrólise parcial antes da absorção pelo intestino, principalmente os mono e diglicerídeos. Pequena quantidade apresenta hidrólise completa a glicerol e ácidos graxos. Os mono e diglicerídeos são absorvidos, reconvertidos a triglicerídeos na mucosa intestinal e transferidos, da mesma forma que o colesterol, para a via linfática, ducto torácico, entrando na circulação como quilomícrons. A maioria dos tecidos, especialmente, o fígado e o tecido adiposo, podem sintetizar os triglicerídeos. O excesso dessa substância é armazenado no tecido adiposo, podendo ser hidrolisado e liberado pela lipase lipoprotéica para atender às necessidades tissulares.

Os triglicerídeos da alimentação são transportados pelos quilomícrons e os de origem endógena, pelas VLDL.

METABOLISMO DOS QUILOMÍCRONS

As partículas de quilomícrons são esféricas, formam-se nas células das mucosas do duodeno e jejuno e transportam os triglicerídeos absorvidos da alimentação após sua nova síntese na parede intestinal. (KRAUSE et al. 1981). Depois de sua formação na parede entérica, os quilomícrons passam para a linfa.

Da linfa, os quilomícrons são transportados ao ducto torácico e daí à circulação geral. Têm meia-vida - alguns minutos - sendo metabolizados pela lipase lipoprotéica a

remanescentes de quilomícrons.

Assim, os quilomícrons são encontrados somente após uma refeição muito gordurosa e nunca no soro de jejum, desde que nenhuma doença metabólica esteja presente.

O catabolismo dos quilomícrons processa-se em duas fases: a da degradação dos triglicerídeos catalizados pela lipase lipoprotéica, que forma os remanescentes de centro e de superfície, com transferência parcial dos últimos para as HDL₃, e a fase do reconhecimento dos remanescentes de centro pelos receptores de células hepáticas de apoproteína E, com subsequente internalização hepática. (IMAIZUMI et al. 1978).

METABOLISMO DAS VLDL

As partículas de VLDL, sob efeito da lipase lipoprotéica, transformam-se, no plasma, em IDL e, posteriormente, LDL. Durante esta metabolização a apolipoproteína B (apo-B) não se transfere; desta forma toda a apo-B de LDL origina-se do metabolismo das VLDL. Por sua vez, as apolipoproteínas C e E, o colesterol e seus ésteres, bem como os fosfolipídeos são removidos durante a lipólise, ou então, transferidos para as HDL. (NIKKILÄ, 1978).

A conversão da IDL para LDL ainda não é totalmente conhecida. Parece no entanto, ser fundamental e, neste processo, a interação das IDL com os receptores hepáticos para apo-E ou apo-B.

Para o catabolismo das VLDL e das IDL faz-se mister a ação da lipase hepática dos triglicerídeos. (TAM et al. 1981).

METABOLISMO DAS LDL

As LDL são as que apresentam maior importância epidemiológica e para o risco de cardiopatia isquêmica. Sua principal apoproteína é a B, que representa 90 - 95% do conteúdo proteico das LDL.

Os hepatócitos e as células do intestino delgado são os locais em que ocorre a biossíntese da apolipoproteína B. O conteúdo desta nas LDL origina-se principalmente do metabolismo das VLDL (GOLDSTEIN et al., 1979) e, em pequena quantidade, do metabolismo dos quilomícrons.

GOLDSTEIN e BROWN (1976) elucidaram o catabolismo das LDL, ao demonstrarem em fibroblastos humanos, nas células musculares lisas das paredes arteriais e nos linfócitos, a existência de receptores para as LDL, os quais executam a importante função de regular eficientemente o metabolismo do colesterol em tecidos e de prevenir seu acúmulo nas células. A partícula de LDL interage com o receptor, depois penetra no interior da célula, sofre hidrólise lisossômica e libera colesterol livre intracelular. Seu aumento citoplasmático ativa três mecanismos reguladores que contrabalançam o incremento de sua concentração:

- 1 - inibição da síntese enzimática do colesterol, através da supressão da atividade do 3-hidroxi-3-metilglutiril CoA redutase (enzima da síntese "de novo" do colesterol);
- 2 - o excesso de colesterol é armazenado sob a forma de ésteres de colesterol, mercê do aumento da atividade da acil-CoA-colesterol-acil transferase;

3 - inibição da síntese de receptores das LDL que evita maior influxo de colesterol e protege a célula do excesso desta substância.

Para a síntese e função dos receptores, GOLDSTEIN (1974) propôs o modelo a seguir.

O receptor das LDL é uma proteína transmembrânica do plasmalema, sintetizado em ribossomos associados à membrana. É glicosilado no complexo de Golgi e incorporado em distribuição casual à membrana plasmática. O receptor das LDL tem duas regiões funcionais: uma zona de ligação para as LDL extracelulares, localizada no plasmalema externo, e outra de internalização, no plasmalema interno.

Os receptores aglomeram-se em "aberturas recobertas" (Coated pits). (GOLDSTEIN, 1979).

Após as LDL encontrarem-se no interior das células, os receptores são novamente incorporados pela membrana plasmática.

METABOLISMO DAS HDL

As HDL são compostas de mistura heterogênea de macromoléculas que se diferenciam por tamanho, composição química e propriedades físico-químicas e funcionais. Podem ser separadas em várias subfrações pelas seguintes técnicas: centrifugação com gradiente de densidade com rotor zonal, cromatografia por troca iônica, centrifugação em gradiente de $CgCl_2$ e ultracentrifugação analítica. As subfrações de maior interesse clínico são HDL₁, HDL₂, HDL₃.

A subfração HDL₁ apresenta como seu principal componente proteico a apoproteína E. (INNERARITY et al., 1978).

A subfração HDL₂ compõe-se de 60% de lipídeos e 40% de proteínas, ao passo que as HDL₃ têm 45% de lipídeos e 55% de proteínas. As apoproteínas AI e AII, que representam 90% do componente proteico das HDL, apresentam proporções relativas variáveis nas diferentes subfrações.

A biossíntese das HDL está correlacionada à lipólise dos quilomícrons. (HAMILTON, 1976).

Na hidrólise dos quilomícrons, formam-se partículas de HDL, as quais são constituídas por membrana lipídica dupla, que se associa à apoproteína AI. Essas partículas discoidais contêm somente colesterol livre. Sofrem a ação da enzima lecitina-colesterol acil transferase (LCAT), que esterifica o colesterol, convertendo as partículas discoidais na forma circulante das HDL, que são, por seu turno, globulares pseudomicelares. (NICHOLS, 1981).

A hipótese de que produtos da degradação das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (remanescentes de superfície) sejam capazes de "retirar" o colesterol das células periféricas é importante, devido à inter-relação entre a aterogênese, (NIKKILÄ, 1978) a hiperglicéridemia e o metabolismo das HDL. Assim, a redução da lipólise diminui a neossíntese das HDL discoidais, podendo reduzir o efluxo do colesterol celular.

O principal órgão envolvido no catabolismo das HDL (subfração HDL₂) é o fígado. (GROTT et al. 1981).

As partículas das HDL são metabolizadas como um todo. Ainda existem dúvidas se são principalmente as células

parenquimatosas ou também as não parenquimatosas (KUPFFER) que são ativas na degradação da HDL₂. (SCHMITZ et al. 1982).

Até a idade dos cinquenta anos, época em que geralmente ocorre a menopausa (MELO e SOUZA, 1988), os níveis séricos de LDL são menores nas mulheres (HEISS et al., 1980) do que nos homens. Após essa idade ocorre o contrário, ou seja, a mulher passa a ter maiores níveis de LDL do que os homens da mesma idade. A diminuição dos estrogênios na pós-menopausa seria o fator responsável pela elevação dos níveis de LDL. (TIKKANEN et al. 1978).

Em relação às HDL, sabe-se que seus níveis séricos são, em termos gerais, maiores nas mulheres que nos homens em qualquer faixa etária. (HEISS et al., 1980). É possível que os estrogênios endógenos contribuam para esta diferença durante os anos férteis da mulher. É fato que mulheres na pós-menopausa, tratadas com estrogênio, apresentam níveis maiores de HDL do que as não tratadas, confirmando a hipótese de WALLACE et al. (1979).

Algumas drogas, tais como androgênios, a maioria dos progestogênios e os betabloqueadores, podem diminuir as HDL, enquanto os estrogênios estão entre as drogas que elevam as HDL. (FURMAN et al. 1967).

Quando os estrogênios são administrados por via oral, são metabolizados e absorvidos no trato gastrointestinal. Atingem, posteriormente, a circulação porta e sofrem metabolismo hepático de primeira passagem, formando estrona + sulfato de estrona e estradiol para, finalmente, caírem na circulação sistêmica.

Quando os estrogênios são administrados por via

transdérmica, os mesmos atingem diretamente a corrente sanguínea, evitando o metabolismo hepático de primeira passagem.

Como a doença cardiovascular apresenta alta prevalência no climatério, fase pós-menopausa, e está diretamente correlacionada aos perfis lipídico e lipoprotéico, teve-se o intuito de avaliar se vias distintas da TRE provocam ou não alterações nestes perfis.

2 OBJETIVOS

- 1 Analisar os efeitos da Terapêutica de Reposição Estrogênica por via oral, sobre o perfil lipídico e lipoprotéico, em um grupo de mulheres na pós-menopausa, comparando com um grupo controle.

- 2 Analisar os efeitos da Terapêutica de Reposição Estrogênica por via transdérmica, sobre o perfil lipídico e lipoprotéico, em um grupo de mulheres na pós-menopausa, comparando com um grupo controle.

- 3 Analisar os efeitos da Terapêutica de Reposição Estrogênica por via oral e transdérmica, sobre o perfil lipídico e lipoprotéico, em um grupo de mulheres na pós-menopausa, comparando-as entre si.

3 REVISÃO DA LITERATURA

No império romano (século I) a expectativa de vida da mulher era de 25 anos; no século XV, de 30 anos; na época vitoriana, subiu para 45 anos, e no começo deste século, para 50 anos. (MANKOWITZ, 1987).

Nas últimas décadas, houve um incremento na expectativa de vida da mulher climatérica, fato este atribuído ao progresso realizado com os estudos das alterações metabólicas, endócrinas, psicológicas e sociais que ocorrem nesta fase da vida. Como resultado desses estudos tem-se que, atualmente, 1/3 da vida das mulheres ocorre no período pós-menopausa, com as conseqüências da deprivação hormonal.

Um dos primeiros livros escritos para orientar os médicos no aconselhamento às suas pacientes no climatério, data de 1816 e foi publicado em Paris: "Avis aux femmes que entrent dans l'âge critique" de Charles Louis Gardanne.

VAN KEEP e HUMPHREY (1976) afirmavam que o ambiente cultural em que a mulher vive exerce uma grande influência sobre seu ajuste à menopausa. Toda uma história de vida irá influir neste período. É fundamental, portanto, informar à mulher sobre a verdadeira natureza das alterações físicas e emocionais do climatério.

Segundo LUZ (1971), a mulher equilibrada, que possui altruísmo para suportar renúncias inevitáveis e que souber desenvolver seus valores ao entrar no climatério, em lugar de perder, recupera partes suas que estavam a serviço dos seus,

descobrendo também novos caminhos e recursos que ainda não utilizara.

Aquelas que não souberam desenvolver suas potencialidades encontram-se junto a um nada e daí cresce o desespero e a depressão.

A menopausa é uma data, um marco. É quando ocorre a última menstruação da mulher. O climatério é a fase biológica da vida da mulher que representa a transição entre o menacme e a senectude e assinala o início da chamada terceira idade. (HALBE, 1981).

A menopausa ocorre na espécie humana em virtude do esgotamento dos folículos ovarianos. Neste período, a função reprodutora é a primeira a ser afetada. Há modificações na função hormonal ovariana e, embora secretando cada vez menos estrogênios, mantém certo equilíbrio hormonal pela maior produção de androgênios e sua conversão periférica. (HALBE, 1981).

KNAUER (1900) foi o primeiro a estabelecer a função endócrina do ovário, ao realizar transplante da gônada feminina em animais previamente ooforectomizados, com o intuito de prevenir sintomas da ooforectomia. HALBAN, no mesmo ano, transplantou ovários em animais imaturos e castrados previamente e constatou a normalização do desenvolvimento e da função sexual.

ALLEN e DOISY (1923) demonstraram ser especificamente o folículo de Graaf, o responsável pelo estímulo e crescimento do epitélio vaginal em vacas castradas.

Com o estabelecimento da função endócrina dos ovários, os pesquisadores esforçaram-se na identificação da natureza do

hormônio que induzia o estro.

DOISY (1929), independentemente, relatou o isolamento da estrona da urina de mulheres grávidas. SEVRINGHAUS (1929) comunicou o primeiro estudo norte-americano de sucesso com o uso destes preparados no tratamento dos sintomas da menopausa.

A partir de então, houve rápido progresso e isolaram-se vários esteróides ovarianos. MARRIAN (1929) isolou o estriol e MACCORQUODALE et al. (1935) isolaram o 17 β estradiol. Entretanto, como este esteróide era inativado no trato gastrointestinal, a pesquisa continuou, buscando um composto estrogênio ativo por via oral.

INHOFFEN (1938) demonstrou que o estradiol se tornava ativo por via oral, após acrescentar um grupo etinil na posição 17 alfa.

Dados epidemiológicos procuram demonstrar os benefícios da TRE para a saúde da mulher, os quais podem ser obtidos pela adequada escolha destes medicamentos.

A administração de estrogênios na pós-menopausa inicia-se com os estudos de ALBRIGHT (1941), que sugerem que o desenvolvimento da osteoporose na menopausa é em grande parte consequência da deprivação de estrogênios e que esta condição pode ser prevenida com adequada TRH. Nos anos seguintes à publicação de ALBRIGHT, o uso de estrogênio tornou-se freqüente e rotineiro, pois beneficiou também outros sintomas presentes no climatério.

A população mundial alcançou, em 1987, cinco bilhões de habitantes. No próximo século, será de seis bilhões. (IBGE, 1990). Paralelamente a esse aumento populacional, a expectativa de vida está aumentando rapidamente, tanto nos

países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. No ano 2025, 23% da população terão idade de 60 anos ou mais, nos países desenvolvidos, e 12% nos países em desenvolvimento. (DICZFALUSI, 1984). A estimativa para o Brasil, é que no ano 2020 teremos a sexta população de idosos do planeta. (IBGE, 1990).

Devido a esta problemática populacional, o climatério torna-se área de grande interesse. Distúrbios da saúde relacionados com esta faixa etária, tais como o risco de fratura óssea por osteoporose e a doença cardiovascular isquêmica, tornam-se preponderantes. (MELLO, 1989).

A importância dos hormônios gonadais sobre o metabolismo dos lipídeos decorre das diferenças observadas entre os sexos e, principalmente, de sua interação com o risco da doença coronariana isquêmica.

Sabe-se que o efeito do estrogênio sobre os lipídeos e lipoproteínas e, conseqüentemente, sobre o risco de coronariopatia isquêmica depende da estrutura química, da dose, da via de administração, do tempo de uso do medicamento, do estado hormonal prévio da paciente e, também, de alterações pré-existentes nos lipídeos e lipoproteínas.

Existem ainda fatores endógenos de risco para a doença cardiovascular, daí a importância de relacioná-los com a estrogenerioterapia. Dentre estes, incluem-se as modificações da pressão arterial, dos fatores de coagulação e da fibrinólise, da obesidade, do metabolismo de carboidratos, além do estresse e sedentarismo.

A incidência de morte por doença coronariana aumenta com a idade em todas as populações e em ambos os sexos. Entretanto,

a doença cardiovascular é menos freqüente em mulheres de até 55 anos do que nos homens. Na pré-menopausa, a incidência é de 1,7 por 1.000 mulheres por ano, aumentando para 6,8 por 1.000 na pós-menopausa.

Há muito se sabe que o colesterol total é um importante fator de risco para DCI (doença coronária isquêmica), ou seja, altos níveis sérios correlacionam-se com elevado índice de risco para aterosclerose. Esta associação fundamenta-se nos achados de inúmeros estudos sobre níveis de colesterol - realizados em várias populações com diferentes incidências para a doença - pela ocorrência de coronariopatia prematura em certas afecções do metabolismo (de causa genética) e, por fim, pelos experimentos em animais submetidos a ricas dietas em gordura ou colesterol, por apresentarem intensa deposição de placas de ésteres de colesterol e, pois, de arteriosclerose. (ARMSTRONG et al., 1972).

Ressalta-se que a doença coronariana é condição multifatorial, sendo o distúrbio do metabolismo lipídico apenas um componente. Disto se depreende o fato de haver pessoas com níveis elevados de colesterol, que apesar do alto risco para desenvolverem doença coronariana não o fazem e, inversamente, pessoas com teores baixos de colesterol, portanto com baixo risco para desenvolverem doença coronariana isquêmica, que não estão completamente imunes à mesma.

KANNEL (1983) sugere que o risco para o desenvolvimento de DCI é cinco vezes maior nos indivíduos cujas taxas de colesterol se encontram acima dos limites normais. Coloca ainda, que o risco é contínuo e independe de idade.

Na década passada, o número de informações científicas sobre o assunto cresceu significativamente. Assim, observou-se que a diminuição da pressão sanguínea e o abandono do hábito de fumar reduziam a incidência da doença coronariana. Em 1983, CASTELLI et al., apresentaram publicações apontando significativa queda da frequência de infarto do miocárdio e, também, de morte súbita relacionada a níveis baixos de colesterol.

O estudo do Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (1984), com 3.806 indivíduos, verificou que indivíduos com altos níveis de colesterol apresentavam uma incidência maior para infarto do miocárdio e morte súbita, do que os que tiveram esses níveis reduzidos com dieta ou medicamentos.

Em relação às LDL, a pesquisa da Lipid Research chegou à conclusão básica: a redução na incidência da DCI está intimamente relacionada à queda do colesterol sérico, especificamente àquele carregado pelas LDL (60 a 75% do colesterol total é carregado pelas LDL).

Outra constatação importante é que populações e nacionalidades com menos risco de doença coronariana apresentam menores níveis de LDL. (GORDON et al., 1978).

Quanto às HDL, desde a década de 50 suspeita-se de que as mesmas são protetoras contra doenças coronarianas. Tais suspeitas foram confirmadas a partir da década de 70, quando estudos evidenciavam a relação inversa entre níveis de HDL e o número e gravidade de lesões coronarianas identificadas pela cinecoronariografia. (PEARSON et al., 1979; SNIDERMAN et al., 1980)

A correlação entre níveis elevados de triglicerídeos e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares é baixa, e não tem sido considerada como fator de risco em separado.

Em 1938, COOK e GRANT iniciaram uma detalhada investigação dos estrogênios presentes na urina de éguas prenhes, com o objetivo de obter um produto ativo por via oral e mais bem aceito que os estrogênios então disponíveis, como o estilbestrol.

Estudos prospectivos, como The Framingham Study (1978), têm mostrado que níveis altos de colesterol no sangue em pessoas saudáveis predizem futuras ocorrências de doenças cardíacas coronarianas.

Os dados epidemiológicos publicados na década de 70, levaram a um temor do câncer do endométrio e a uma diminuição das prescrições de estrógenos. Estas prescrições eram de estrogênios artificiais e em altas doses. (BARRET-CONNOR et al., 1989).

BRADLEY (1978) afirmou que os estrogênios aumentam o HDL-colesterol e que este aumento poderia ser a causa da diminuição de incidência de enfermidades cardíacas nas pacientes menopausadas.

BLUMEL et al. (1980) pesquisaram o efeito de diferentes estrogênios no perfil lipídico e lipoprotéico de 183 mulheres menopausadas. Verificaram que ocorria um decréscimo nos valores do colesterol total e um pequeno aumento nos triglicerídeos. Distúrbios metabólicos e riscos aumentados para doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral foram atribuídos aos estrogênios artificiais expostos nos trabalhos de GRETEN et al. (1980) e CAMPBELL (1982).

Tais estrógenos aumentariam os triglicerídeos plasmáticos e as VLDL, alterariam os fatores de coagulação, diminuiriam a atividade da protrombina III, aumentando o substrato da renina no plasma e expondo a paciente a uma maior taxa de morbidade vascular, independentemente da via de administração. Estes resultados também foram demonstrados por GEOLA et al. (1980) e GOBELSMANN et al. (1985).

O estudo realizado em Framingham, Massachusetts, por GORDON et al. (1978), com 2.873 mulheres que foram acompanhadas por 24 anos no período pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa, já evidenciava que a doença cardíaca coronariana (DCC) aumentava de incidência nas pacientes na menopausa e pós-menopausa. Evidenciava, ainda, que pacientes com menopausa cirúrgica estariam mais sujeitas a DCC. Observava este trabalho pioneiro que mudanças complexas nos hormônios naturais ocorriam na menopausa, não sabendo especificar claramente quais eram essas mudanças. Um marcador desta mudança foi evidenciado por alterações no metabolismo dos lipídeos, quando da parada das menstruações.

WALLACE et al. (1979), também em estudo cruzado, descobriram significantes diminuições nos níveis do colesterol total em usuárias de estrogênios, comparados com níveis apresentados por não usuárias. Nas usuárias, a HDL-C foi elevada e a LDL-C apresentou taxas menores.

MILLER et al (1981) demonstraram uma correlação entre estudos angiográficos das artérias coronárias e o perfil das lipoproteínas no plasma.

Outras vias de administração de estrogênios foram pesquisadas por LOBO et al. (1980), através de implantes de

estradiol, MISHELL et al. (1978) com anéis vaginais, RIGG et al. (1978), com cremes vaginais, THORN et al. (1981), com implantes subcutâneos, bem como DE LIGNIÉRES e VINCENS (1982), todos procurando minimizar efeitos colaterais da TRH.

BIRNBAUM (1982) citava que outras vias de administração de estrogênios podiam minimizar o efeito sobre o fígado e vesícula biliar, quando se evitava a primeira passagem pelo sistema porta.

No Programa de Pesquisas Clínicas sobre Lipídeos - Lipides Research Clinic Program - realizado entre os anos de 1971 e 1976 por dez clínicas americanas, procurava-se estabelecer uma associação entre o uso de estrogênios exógenos e histerectomia com ou sem ooforectomia como causa de mortalidade geral em mulheres com idades entre 40 e 69 anos, e seus efeitos sobre doenças cardíacas coronarianas através da redução do colesterol total e aumento do HDL colesterol. Neste trabalho ficou nítido que outros fatores interagem para a redução do risco de morte: pacientes bem educadas e esclarecidas, com boa qualidade de vida, praticantes de esportes, não fumantes e que não fazem uso de bebidas alcoólicas. (BUSH et al., 1983).

NOTELOVITZ et al. (1983), após observarem os efeitos dos estrogênios nos lipídeos séricos e nas lipoproteínas, aconselharam doses menores de estrogênio para evitar risco de efeitos adversos, como aumento dos triglicerídeos.

Os inúmeros estudos realizados na área afirmam que as doses de estrogênios usadas na TRH devem ser em quantidades capazes de manter níveis plasmáticos semelhantes aos observados na fase folicular média no menacme. Devem, também, ser

suficientes para melhorar os sintomas vasomotores, reverter a atrofia urogenital, prevenir osteoporose e promover cardioproteção.

Em 1984, o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI) e o National Institute of Health Office of Medical Applications of Research de Bethesda promoveram uma reunião de desenvolvimento e consenso para a diminuição da taxa de colesterol. Dentre as conclusões apresentadas, demonstraram que as reduções das taxas de colesterol total e do colesterol LDL reduziriam o risco de ataques cardíacos e coronários, e sugeriram o desenvolvimento de mais pesquisas sobre biologia molecular, para aumentar os conhecimentos sobre o metabolismo lipoprotéico, principalmente sobre o papel da lipoproteína HDL e seu fator de proteção.

The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial mostrou uma redução de 19% na taxa combinada de doenças cardíacas coronárias fatais e não fatais, em associação com uma diminuição de 9% do nível do colesterol no sangue. Também o estudo NHLBI tipo II, Coronary Intervention Study, realizado em mulheres com enfermidade coronária grave, documentada mediante arteriografia, demonstrou que pacientes tratadas com estrogênios apresentaram uma redução na progressão da doença da artéria coronária - 97% em dez anos em comparada ao índice de 60% nas pacientes não tratadas com estrogênios.

GREENBLATT (1985) analisou o perfil lipídico das pacientes menopausadas e sua relação com os hormônios sexuais e os riscos para doenças cardiovasculares.

DICZFALUSY et al. (1985), compararam os efeitos farmacocinéticos dos estrogênios por via oral e transdérmica,

bem como, suas equivalências na TRH.

NACHTIGALL e UTIAN (1985) compararam a eficácia e tolerabilidade dos dois sistemas de reposição hormonal.

STAMPFER et al. (1985), analisaram prospectivamente os benefícios da TRH para doenças cardiovasculares, mediados pela lipoproteína HDL.

KANNEL (1987), em uma análise do Framingham Study, mostrou que as mulheres possuem dez anos de sobrevida a mais que os homens, para enfermidades coronarianas, e vinte 20 anos de vantagem sobre os homens para infarto do miocárdio e morte súbita. Colocou que as razões destas vantagens são complexas, mas que se considera uma significativa contribuição os altos níveis do colesterol das HDL nas mulheres jovens, por efeitos dos estrogênios.

STEINBERG (1987), considerou a queda dos níveis das LDL-C como fator mais importante na prevenção da aterosclerose do que a elevação do HDL-C. Considerou, também, que os profissionais não devem fixar-se em um único marcador de risco.

A LDL-C é o principal transportador de colesterol no plasma. Os níveis altos de LDL-C tem sido associados a um alto risco de DCC. O Lipid Research Clinics Program (Programa de Pesquisa Clínica sobre Lipídeos) relatou que uma redução de 10,48% nos níveis da LDL-C foi associada a uma redução de 16 - 19% no risco de doença arterial coronariana.

A HDL também transporta colesterol no plasma, mas acredita-se que remova o colesterol livre de vários tecidos, transportando-o para o fígado, onde pode ser decomposto (transporte reverso do colesterol).

Níveis altos da HDL-C estão associados a um risco mais baixo de doença coronariana. No estudo do Lipid Research Clinics Program (Programa de Pesquisa Clínica sobre Lipídeos) cada aumento de 10 mg/dl nos níveis de HDL-C foi associado a uma redução de 42% no risco de DCI. O Framingham Heart Study (Estudo Cardíaco de Framingham) relatou uma correlação semelhante: para cada aumento de 10 mg na HDL, há uma redução de 50% no risco coronariano.

As VLDL e quilomícrons (grandes partículas produzidas no intestino em resposta à digestão de gordura da alimentação) transportam triglicerídeos. Pouco se conhece sobre associação de VLDL e as frações de quilomícrons e risco de doença coronariana.

SOUZA et al. (1988), analisaram os efeitos da TRH com estrogênios conjugados por via oral e vaginal em mulheres menopausadas e seus resultados no metabolismo lipídico, constatando que não ocorreram modificações nos parâmetros metabólicos. O tempo da pesquisa foi de quarenta dias.

BURKMAN (1988), HAZZARD (1989), GAMBREEL JR. (1989) observaram que a elevação do colesterol total, das LDL, e das apoproteínas B, bem como a diminuição das HDL e das apoproteínas A1 associavam-se a maior risco no desenvolvimento de cardiopatia isquêmica, e alertaram para a importância da profilaxia, com terapêutica substitutiva estrogênica.

BARRET-CONNOR et al. (1989) procuraram estabelecer correlação entre o uso de estrogênios e os fatores de risco para doença cardíaca. Observaram que as LDL-C estariam inversamente relacionadas à dose de estrogênio e que as HDL-C relacionam-se ao tempo de uso do estrogênio.

KELLER (1989) investigou 114 mulheres que na menopausa, que usaram TRE transdérmico e observou boa aceitação das pacientes por essa via. Avaliou, também, o perfil lipídico e lipoprotéico, com queda de LDL-C, triglicerídeos e colesterol total, sem alterações no HDL-C. O tempo da pesquisa foi de três meses.

SAMSIOE (1990), em uma análise entre a TRH, doença cardiovascular e metabolismo dos lipídeos, concluiu que a proteção coronariana através dos estrogênios parece estar mediada apenas parcialmente através de aumentos quantitativos nos lipídeos das HDL-C. Outros efeitos protetores têm implicações diretas com as ações do estrógeno na parede vascular e alterações qualitativas na fração da LDL. Relatou, também, que a diminuição dos níveis dos triglicerídeos, bem como de LDL-C e colesterol total traz benefícios para a proteção cardiovascular.

LA ROSA (1990), SULLIVAN (1990) e BLUMEL (1991) analisaram os benefícios da TRE nas pacientes com doenças cardiocoronarianas, as quais apresentavam perfis lipídicos alterados na menopausa.

MELO et al. (1991) estudaram o perfil lipídico e lipoprotéico das pacientes com o decorrer dos anos de menopausa. Concluíram que o tempo decorrido da pós-menopausa mostrou tendência a aumento do colesterol e dos triglicerídeos. Quanto às lipoproteínas e suas frações, permaneceram inalteradas.

PETRACCO (1991) afirmou que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morbiletalidade após os 50 anos, fase em que o perfil lipídico se altera, tornando-se mais elevado

que no período pré-menopausa. Considera, em seu estudo, que a LDL-C é a lipoproteína de maior significância para riscos de doenças cardiovasculares, pois aumenta rapidamente após a menopausa.

SITRUK-WARE (1992) procura estabelecer uma terapia estrogênica que melhor se adapte e se assemelhe à fase folicular do menacme. O objetivo é que essa reposição produza os menores efeitos colaterais possíveis, tais como hipertensão, aumento de risco de doença cardiovascular, e alteração hepato-vesicular e alteração da coagulabilidade sanguínea.

MELO (1992) analisou os efeitos da TRH nas pacientes menopausadas e o risco de doença cardiovascular, verificando que a HDL-C poderá ter seus níveis elevados quando forem usados estrogênios eqüinos conjugados na dose de 0,625 - 1,25 mg e, também, que a LDL-C poderá ter seus níveis diminuídos graças ao transporte reverso do colesterol.

Observou-se, também, que os triglicerídeos e as VLDL podem ter seus níveis aumentados, porém sem grande significado clínico.

MELO (1992) acredita que os estrôgenios podem exercer efeitos diretos no sistema cardiovascular, independentemente da ação nos níveis das lipoproteínas e conclui que a estrogênio-terapia é cardioprotetora em mulheres na pós-menopausa, podendo reduzir em até 50% a doença cardiovascular.

FERNANDES et al (1992) alertaram que o ginecologista é o profissional médico que reúne o melhor perfil para dar atendimento global à saúde da mulher no climatério.

PARKER (1992) analisou as vias de administração de TRH, lembrando que o estradiol mínimo no ciclo menstrual normal é de aproximadamente 40 pg/ml e na menopausa cai a menos de 20 pg/ml. Esclareceu que, para a reposição estrogênica, devem ser levados em conta os objetivos desta terapêutica; que a dose e a via de administração deverão ser escolhidas de acordo com a natureza dos sintomas subjacentes e com as características fisiológicas de cada paciente, observando os seus efeitos adversos.

NABULSI et al. (1993) analisaram os efeitos da estrogênio-terapia associada com progestógenos, em 4.958 mulheres, divididas em quatro grupos: 1º grupo - usuárias da TRH com estrogênios somente; 2º grupo - usuárias do estrógeno + progestógeno; 3º grupo - não usuárias que já haviam usado hormônios; 4º grupo - não usuárias que nunca haviam usado estes hormônios. Observou-se que os progestógenos derivados da medroxiprogesterona têm baixa atividade androgênica, com pouco ou nenhum efeito sobre os níveis das lipoproteínas quando usados isoladamente ou associados aos estrogênios.

Verificou-se, também, melhora no perfil lipídico com diminuição dos triglicerídeos e da VLDL, com elevação da HDL-C.

LENGRUBER (1994) fez uma análise detalhada das alterações enzimáticas que ocorrem ao nível dos lipídeos e lipoproteínas no período menopausal que, sem dúvidas, irão enriquecer os conhecimentos dos pesquisadores nesta área.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo prospectivo randomizado unicêntrico no Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, no período de julho de 1992 a julho de 1993.

Mulheres que se encontravam no climatério, período pós-menopausa foram atendidas e selecionaram-se aquelas que fariam parte da pesquisa.

Obedeceu-se aos critérios de inclusão e exclusão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1 - Pacientes com menopausa estabelecida há mais de um ano.
- 2 - Pacientes que não estavam fazendo uso de medicamentos hormonais ou de TRH pelo prazo mínimo de doze meses.
- 3 - Pacientes sem contra-indicações para TRH.
- 4 - Pacientes que estavam com a relação peso corpóreo e altura com valores abaixo de trinta, segundo índice de Quetelet.
- 5 - Pacientes que pudessem ser acompanhadas clinicamente a cada trinta dias, no Ambulatório do Climatério pelo prazo de 180 dias.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1 - Carcinoma de mama ou endométrio.
- 2 - Doença hipertensiva grave.
- 3 - Sangramento vaginal de origem indeterminada.
- 4 - Lesão hepática grave.
- 5 - Processo ativo de tromboflebite, trombose ou processo tromboembólico.
- 6 - Diabetes insulino-dependente com vasculopatia.
- 7 - Lúpus eritematoso.
- 8 - Teste da progesterona (+).

DIVISÃO DOS GRUPOS

Selecionaram-se trinta mulheres, as quais foram randomizadas em três grupos, denominados A, B e C, constando de dez pacientes em cada um. As pacientes tinham mais de um e menos de cinco anos de menopausa e eram, em sua maioria, da raça branca (vinte e quatro pacientes de raça branca, quatro de raça parda e duas de raça amarela).

O material utilizado na pesquisa foi selecionado conforme descrição a seguir.

Grupo A: estrogênios eqüinos conjugados na dose de 0,625 mg/dia administrados por via oral durante três

semanas e intervalo de uma semana, por um período de seis meses.

Grupo B: estradiol transdérmico de liberação de 50 mcg/dia, duas vezes por semana com intervalo de 3,5 dias, aplicados no hipogástrico ou porção superior da nádega durante três semanas e intervalo de uma semana, por um período de seis meses.

Grupo C: placebo, administrado diariamente por via oral, durante três semanas e intervalo de uma semana, por um período de seis meses.

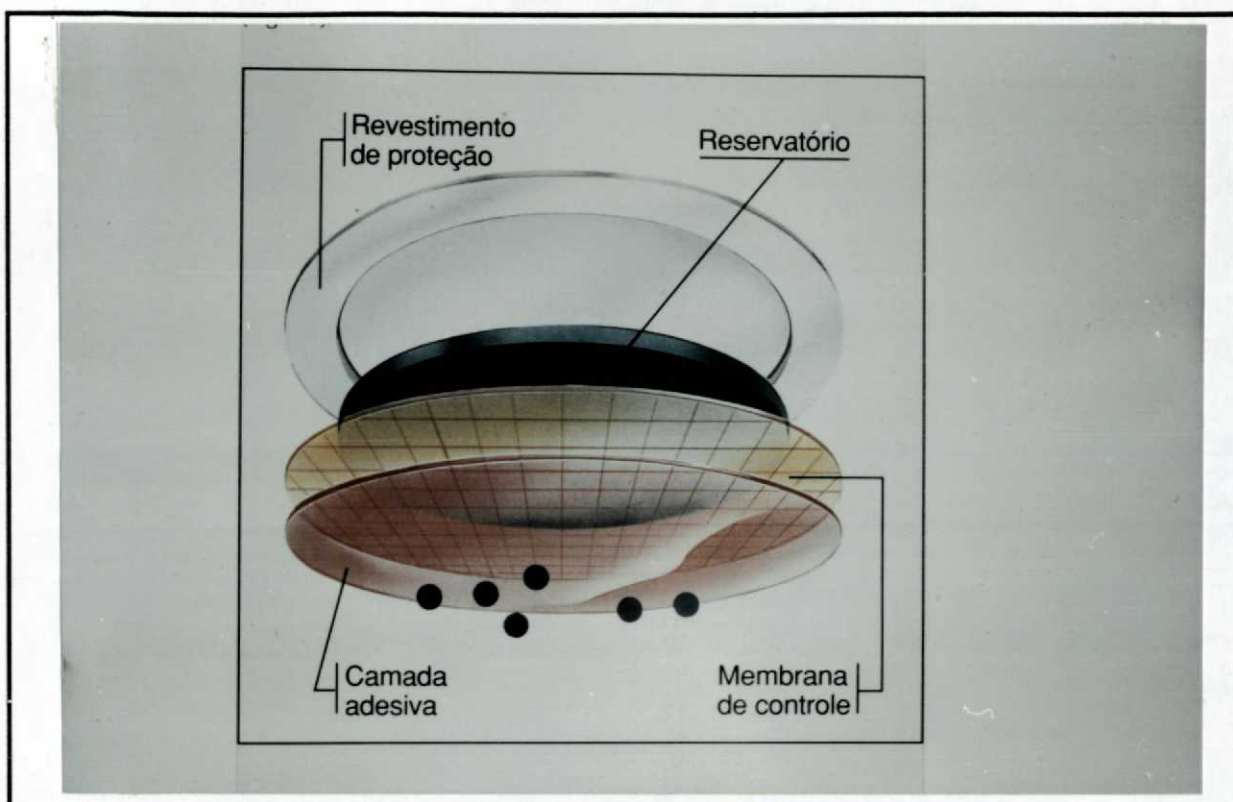


FIGURA 1: ESTRUTURA DE FUNCIONAMENTO DO SISTEMA TRANSDÉRMICO

O SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO É COMPOSTO DE CINCO ELEMENTOS.

1. **REVESTIMENTO DE PROTEÇÃO** EXTERNO, TRANSPARENTE, COM A FINALIDADE DE IMPEDIR O EXTRAVASAMENTO DA SUBSTÂNCIA ATIVA.
 2. **RESERVATÓRIO** DA SUBSTÂNCIA ATIVA CONTENDO ESTRADIOL SOB A FORMA DE UM GEL ALCOÓLICO, EM QUANTIDADE SUFICIENTE PARA GARANTIR UM GRADIENTE DE DIFUSÃO UNIFORME E CONSTANTE DURANTE 3 A 4 DIAS. O SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO 50 CONTÉM 4 mg DE ESTRADIOL. DESTA QUANTIDADE TOTAL DE ESTRADIOL SÃO LIBERADOS 50 mcg EM 24 HORAS.
 3. **MEMBRANA DE CONTROLE** QUE ESTÁ SELADA À MEMBRANA DE PROTEÇÃO. É COMPOSTA POR UM POLÍMERO, ESPECIFICAMENTE PERMEÁVEL AO ESTRADIOL. ESTA MEMBRANA PERMITE UMA LIBERAÇÃO CONTÍNUA E CONTROLADA DE ESTRADIOL E EVITA A SUPERDOSAGEM NAS PACIENTES COM PELE ANORMALMENTE PERMEÁVEL AO HORMÔNIO
 4. **CAMADA ADESIVA** PERMEÁVEL AO ESTRADIOL, PERMITINDO QUE A ABSORÇÃO COMECE NO MOMENTO DA APLICAÇÃO DO SISTEMA. O ADESIVO É HIPOALÉRGICO E RESISTENTE À ÁGUA.
 5. **PELÍCULA PROTETORA DESCARTÁVEL**, MANTÉM O SISTEMA FECHADO E INTACTO ATÉ O MOMENTO DA APLICAÇÃO. TODOS OS MATERIAIS QUE CONSTITUEM O SISTEMA FORAM DEVIDAMENTE TESTADOS PARA GARANTIR A AUSÊNCIA DE TOXICIDADE.
- O ESTRADIOL CONTIDO NO TTS É ABSORVIDO PELA PELE POR UM MECANISMO DE DIFUSÃO MOLECULAR PASSIVA, ALCANÇANDO DIRETAMENTE A CORRENTE SANGUÍNEA. ESTE MECANISMO É POSSÍVEL PORQUE A PELE, É PERMEÁVEL AO ESTRADIOL.

DINÂMICA DO ESTUDO

Inicialmente, cinquenta pacientes foram submetidas ao teste da progesterona (WEHBA, 1988), que consta da administração do acetato de medroxiprogesterona (AMP) na dose diária de 10 mg/dia, por via oral, durante sete dias. Aguardou-se, então, um período de catorze dias, com o intuito de observar se ocorria ou não sangramento uterino de privação. Observado esse período, foram selecionadas para a pesquisa as pacientes cujo teste foi considerado negativo, ou seja, as pacientes que não apresentaram sangramento uterino.

No processo de seleção, procurou-se estabelecer a maior semelhança possível quanto à idade, etnia, atividade física, dieta, pressão arterial e hábitos de vida das pacientes. Para tanto, as mesmas foram orientadas no sentido de não alterarem hábitos alimentares e atividades físicas, durante o período da pesquisa.

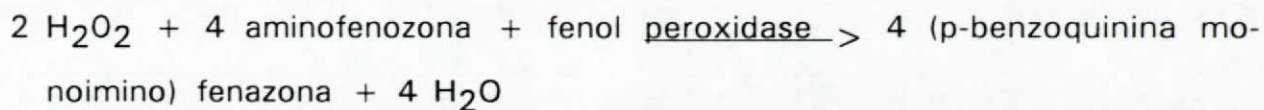
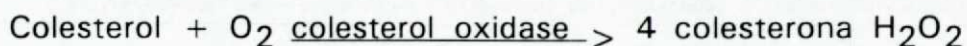
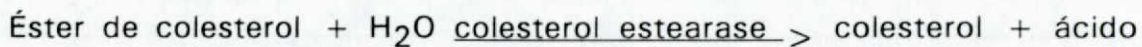
Realizou-se a venoclise em veia periférica, em jejum de doze horas, com o objetivo de avaliar os níveis do colesterol total, das HDL-C, das LDL-C e dos triglicerídeos das pacientes antes do início da pesquisa, aos três meses, e finalmente, aos seis meses do uso da terapêutica estrogênica e do placebo.

A seguir, procedeu-se à entrega do material mensal com orientação de retorno a cada trinta dias para controle, reposição de medicamentos, bem como para avaliação dos níveis pressóricos, peso e efeitos colaterais.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Colesterol total

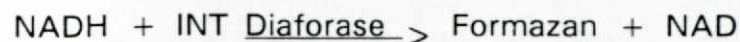
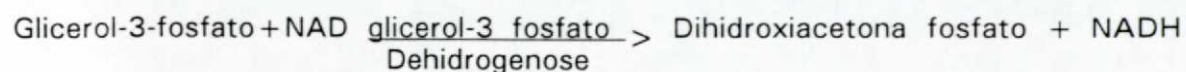
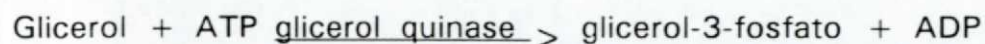
Dosou-se pelo método colorimétrico enzimático, de acordo com as seguintes reações:



Realizaram-se as dosagens pelo aparelho R.A.1.000 da Technicon.

Triglicerídeos

Foram realizados com equipamento auto-analisador bioquímico R.A.1.000 da Technicon com as seguintes reações:



LDL - colesterol

Através do método enzimático colorimétrico e pelo auto-analisador bioquímico calcularam-se os valores dos triglicerídeos. A seguir, segundo a fórmula de FRIEDEWALD et al. (1972), foram calculados os valores da LDL-colesterol.

Fórmula de Friedewald

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - \left(\frac{\text{triglicerídeos}}{5} + \text{HDL-C} \right)$$

HDL - Colesterol

As análises foram realizadas em duas fases, conforme descrição a seguir.

Primeira fase: precipitação manual com agente precipitador - cloreto de manganésio + ácido fosfotungístico.

Segunda fase: análise através do equipamento auto-analisador bioquímico, tipo Cobas-Mira Roche.

O cálculo dos Índices de Risco foram obtidos através dos quocientes a seguir. (CASTELLI et al., 1983).

$$\begin{aligned} \text{Índice de Castelli I} &= \frac{\text{Colesterol total}}{\text{HDL - colesterol}} \\ \text{VN} &< \text{ou} = 4,4 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Índice de Castelli II} &= \frac{\text{LDL - colesterol}}{\text{HDL - colesterol}} \\ \text{VN} &< \text{ou} = 2,9 \end{aligned}$$

5 MÉTODO ESTATÍSTICO

Para a análise dos resultados, foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis.

Para a comparação entre os níveis de colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos, foi utilizada a variável "diferença relativa entre os valores de início e após seis meses", que consiste em dividir o valor da diferença entre o resultado do período final e do inicial pelo resultado do período inicial.

Para cada tratamento, TRE-oral, TRE-transdérmico e placebo, foi realizada a avaliação do perfil lipídico e lipoprotéico e a aplicação do teste "t" de Student para verificar se havia diferenças estatísticas entre os resultados obtidos no início do tratamento e após seis meses.

Quando esta diferença foi constatada entre os resultados que ocorreram para LDL-C, HDL-C e triglicerídeos, obtidos no início e após seis meses, foram analisados também os resultados do período intermediário (três meses), para surpreender alguma reação mais precoce em resposta à utilização de alguma substância.

Em tal comparação, utilizou-se o teste "t" de Student para confrontar as diferenças de respostas entre o início e três meses e entre três meses e seis meses, dado que a assunção de normalidade da amostra não foi violada.

Os resultados foram todos confirmados pelo teste não-paramétrico de Wilcoxon.

Para a comparação dos índices de Castelli I e II entre o início e o final do tratamento, foi realizado, para cada substância, o teste "t" de Student para as amostras pareadas. Para a comparação entre as substâncias aos seis meses, foram realizados testes "t" de Student para as amostras não pareadas. Nos dois casos a assunção de normalidade não foi violada.

As conclusões dos testes estatísticos tiveram por base o nível de significância de 5% ($p = < 0,05$), o que equivale a tomar decisões em nível crítico de confiança de 95% para aceitar a diferença entre os grupos.

RESULTADOS

Os níveis pressóricos e o peso não se alteraram durante a realização da pesquisa.

Os valores individuais estudados nas três fases da pesquisa para o colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos e índices de Castelli I e II, para os grupos A, B, e C, respectivamente, encontram-se nos anexos.

A seguir são apresentadas as descrições das tabelas e gráficos pertinentes a todos os parâmetros analisados.

TABELA 1 - VALORES DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO OU ERROS PADRÃO PARA O PARÂMETRO COLESTEROL TOTAL ESTUDADO NAS TRÊS FASES DA PESQUISA PARA OS GRUPOS A, B e C, EM mg/dl

GRUPO	PARÂMETRO	1ª FASE	2ª FASE	3ª FASE	$\Delta\%$ (0-6)
A	Colesterol total	202.4 ± 21.06	209.1 ± 17.23	198.0 ± 19.15	0.0142 ± 0.1246
B	Colesterol total	189.7 ± 46.84	185.0 ± 52.08	196.0 ± 47.01	0.0445 ± 0.1419
C	Colesterol total	198.2 ± 43.55	215.0 ± 40.98	211.5 ± 37.99	0.1464 ± 0.2542

Grupos: A - TRE-oral (p = 0,3632); B - TRE-trans. (p = 0,1739); e C - placebo (p = 0,0510)

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

As diferenças relativas entre o início e 6 meses para TRE-oral, TRE-transdérmico e placebo não foram significativas, com níveis de significância p = 0,3632, p = 0,1739 e p = 0,0510, respectivamente. (tab. 1, anexo 1 - tab. 1, 2, 3).

TABELA 2 - VALORES DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO OU ERROS PADRÃO PARA O PARÂMETRO LDL COLESTEROL ESTUDADO NAS TRÊS FASES DA PESQUISA PARA OS GRUPOS A, B e C, EM mg/dl

GRUPO	PARÂMETRO	1ª FASE	2ª FASE	3ª FASE	$\Delta\%$ (0-6)
A	Colesterol LDL	127.3 ± 18.24	119.2 ± 13.46	102.3 ± 18.92	0.1555 ± 0.1948
B	Colesterol LDL	116.6 ± 40.89	111.9 ± 48.00	117.9 ± 42.29	0.0272 ± 0.1988
C	Colesterol LDL	122.5 ± 29.16	137.2 ± 36.53	136.0 ± 32.47	0.1440 ± 0.3177

Grupos: A - TRE-oral (p = 0,0163); B - TRE-trans. (p = 0,3379); e C - placebo (p = 0,0926)

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

A diferença relativa entre o início e seis meses foi significativa para TRE-oral, com nível de significância $p = 0,0163$. Porém, não foi significativa para TRE-transdérmico e para placebo com níveis de significância de $p = 0,3379$ e $p = 0,0926$. (tab. 2, anexo 1 - tab. 4, 5, 6).

Este resultado indicou a necessidade de detalhamento das diferenças entre o início e três meses e entre três meses e seis meses. (tab. 5).

TABELA 3 - VALORES DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO OU ERROS PADRÃO DO PARÂMETRO HDL COLESTEROL ESTUDADO NAS TRÊS FASES DA PESQUISA PARA OS GRUPOS A, B e C, EM mg/dl

GRUPO	PARÂMETRO	1ª FASE	2ª FASE	3ª FASE	$\Delta\%$ (0-6)
A	Colesterol HDL	53.0 ± 7.96	64.3 ± 13.95	67.2 ± 9.74	0.2633 ± 0.1465
B	Colesterol HDL	51.9 ± 6.37	51.9 ± 6.01	56.8 ± 7.22	0.0963 ± 0.0800
C	Colesterol HDL	49.1 ± 11.13	47.5 ± 9.31	47.2 ± 9.60	0.0141 ± 2019

Grupos: A - TRE-oral ($p = 0,00015$); B - TRE-trans. ($p = 0,0021$); e C - placebo ($p = 0,4149$)

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

A diferença relativa entre o início e seis meses foi significativa para TRE-oral e para TRE-transdérmico com níveis de significância $p = 0,00015$ e $p = 0,0021$, respectivamente, mas não foi significativa para placebo com nível de significância $p = 0,4149$. (tab. 3, anexo 1 - tab. 7, 8, 9).

Este resultado indicou a necessidade de detalhamento das diferenças entre o início e três meses e entre três meses e seis meses. (tab. 6)

TABELA 4 - VALORES DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO OU ERROS-PADRÃO DO PARÂMETRO TRIGLICERÍDEO ESTUDADO NAS TRÊS FASES DA PESQUISA PARA OS GRUPOS A, B e C, EM mg/dl

GRUPO	PARÂMETRO	1ª FASE	2ª FASE	3ª FASE	$\Delta\%$ (0-6)
A	Triglicerídeos	108.4 ± 34.59	126.0 ± 39.96	135.4 ± 56.04	0.271 ± 41.97
B	Triglicerídeos	105.8 ± 50.36	116.7 ± 51.21	106.7 ± 47.36	0.0444 ± 0.3485
C	Triglicerídeos	143.6 ± 46.97	151.3 ± 65.50	141.2 ± 43.33	0.0139 ± 2082

Grupos: A - TRE-oral (p = 0,0358); B - TRE-trans. (p = 0,3481); e C - placebo (p = 0,4185)

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

A diferença relativa entre início e seis meses foi significativa para TRE-oral com nível de significância $p = 0,0358$, mas não foi significativa para TRE-transdérmico e placebo com níveis de significância $p = 0,3481$ e $p = 0,4185$ respectivamente. (tab. 4, anexo 1 - tab. 10, 11, 12).

Esse resultado indicou a necessidade de detalhamento das diferenças entre o início e três meses e entre três meses e seis meses. (tab. 7).

TABELA 5 - COMPARAÇÃO PARA LDL COLESTEROL ANALISANDO PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS E SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS.

PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS	SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS
TRE-ORAL	INÍCIO
Início = 3 meses p=0,0872	TRE-oral = TRE-trans. p=0,2302
3 meses > 6 meses p=0,0208*	TRE-oral = placebo p=0,3293
	TRE-trans.= placebo p=0,3602
TRE-TRANSDÉRMICO	3 MESES
Início = 3 meses p=0,1794	TRE-oral = TRE-trans. p=0,3240
3 meses = 6 meses p=0,0905	TRE-oral = placebo p=0,3293
	TRE-trans.= placebo p=0,3602
PLACEBO	6 MESES
Início = 3 meses p=0,1565	TRE-oral = TRE-trans. p=0,1518
3 meses = 6 meses p=0,4578	TRE-oral < placebo p=0,0055
	TRE-trans.= placebo p=0,1481

* Indicação de significância estatística

Grupos: A - TRE-oral; B - TRE-transdérmico; e C - placebo

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 6 - COMPARAÇÃO PARA HDL COLESTEROL ANALISANDO PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS E SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS.

PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS	SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS
TRE-ORAL	INÍCIO
Início = 3 meses p=0,0229*	TRE-oral = TRE-trans. p=0,3236
3 meses > 6 meses p=0,2045	TRE-oral = placebo p=0,1612
	TRE-trans.= placebo p=0,2416
TRE-TRANSDÉRMICO	3 MESES
Início = 3 meses p=0,5000	TRE-oral = TRE-trans. p=0,009*
3 meses = 6 meses p=0,0179*	TRE-oral = placebo p=0,003*
	TRE-trans.= placebo p=0,003*
PLACEBO	6 MESES
Início = 3 meses p=0,2877	TRE-oral = TRE-trans. p=0,007*
3 meses = 6 meses p=0,4274	TRE-oral < placebo p=0,0001*
	TRE-trans.= placebo p=0,0105*

* Indicação de significância estatística

Grupos: A - TRE-oral; B - TRE-transdérmico; e C - placebo

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 7 - COMPARAÇÃO PARA TRIGLICERÍDEOS ANALISANDO PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS E SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS.

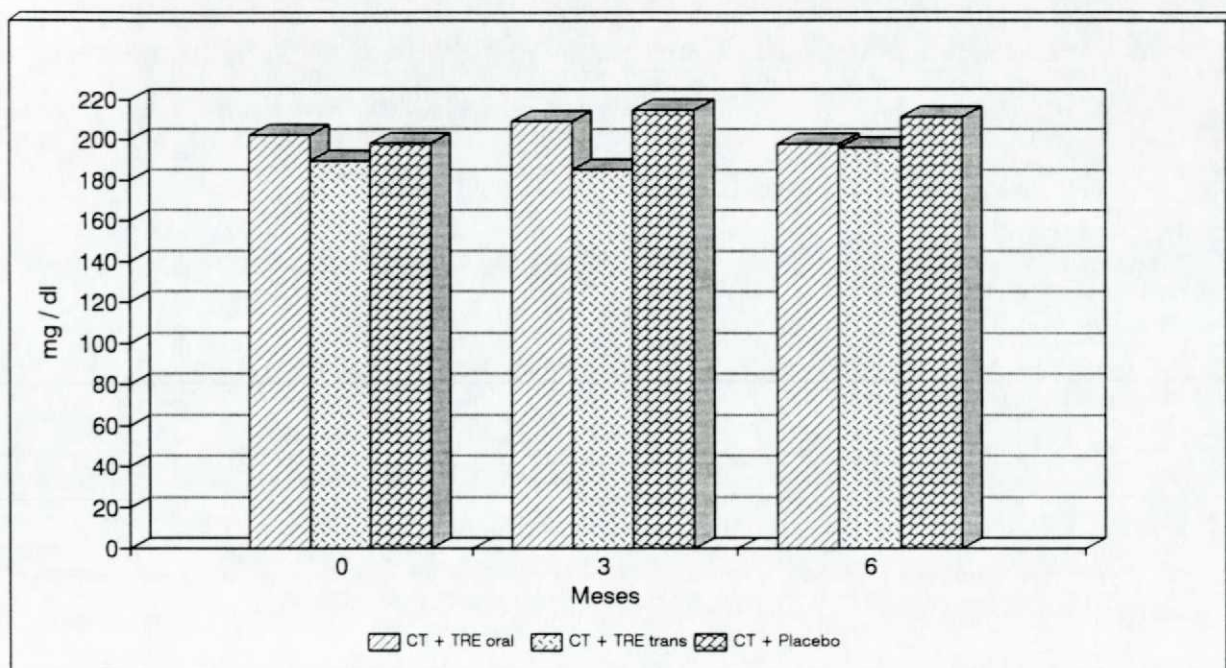
PERÍODO DENTRO DE SUBSTÂNCIAS	SUBSTÂNCIAS DENTRO DE PERÍODOS
TRE-ORAL	INÍCIO
Início = 3 meses p=0,0413*	TRE-oral = TRE-trans. p=0,4472
3 meses > 6 meses p=0,1642	TRE-oral < placebo p=0,0362*
	TRE-trans. < placebo p=0,0498*
TRE-TRANSDÉRMICO	3 MESES
Início = 3 meses p=0,1857	TRE-oral = TRE-trans. p=0,3272
3 meses = 6 meses p=0,2515	TRE-oral = placebo p=0,1545
	TRE-trans.= placebo p=0,1024
PLACEBO	6 MESES
Início = 3 meses p=0,3161	TRE-oral = TRE-trans. p=0,1160
3 meses = 6 meses p=0,1995	TRE-oral < placebo p=0,3993
	TRE-trans.= placebo p=0,1160

* Indicação de significância estatística

Grupos: A - TRE-oral; B - TRE-transdérmico; e C - placebo

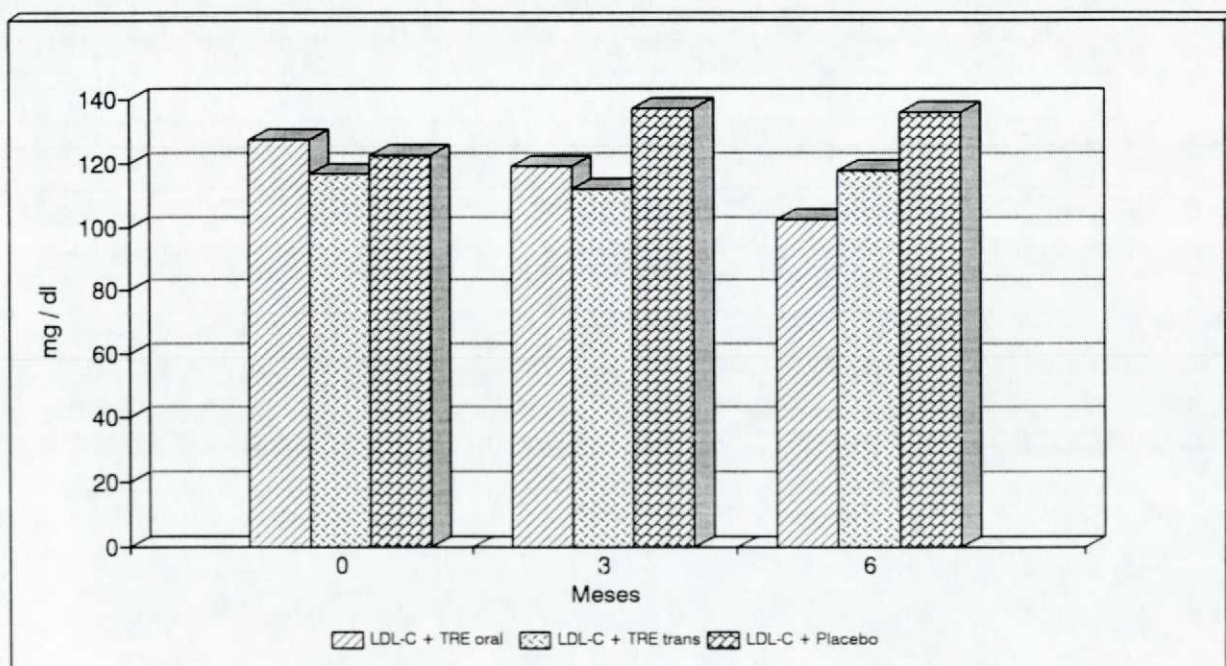
FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

GRÁFICO 1 - EVIDENCIA OS NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL NAS TRÊS FASES DA PESQUISA



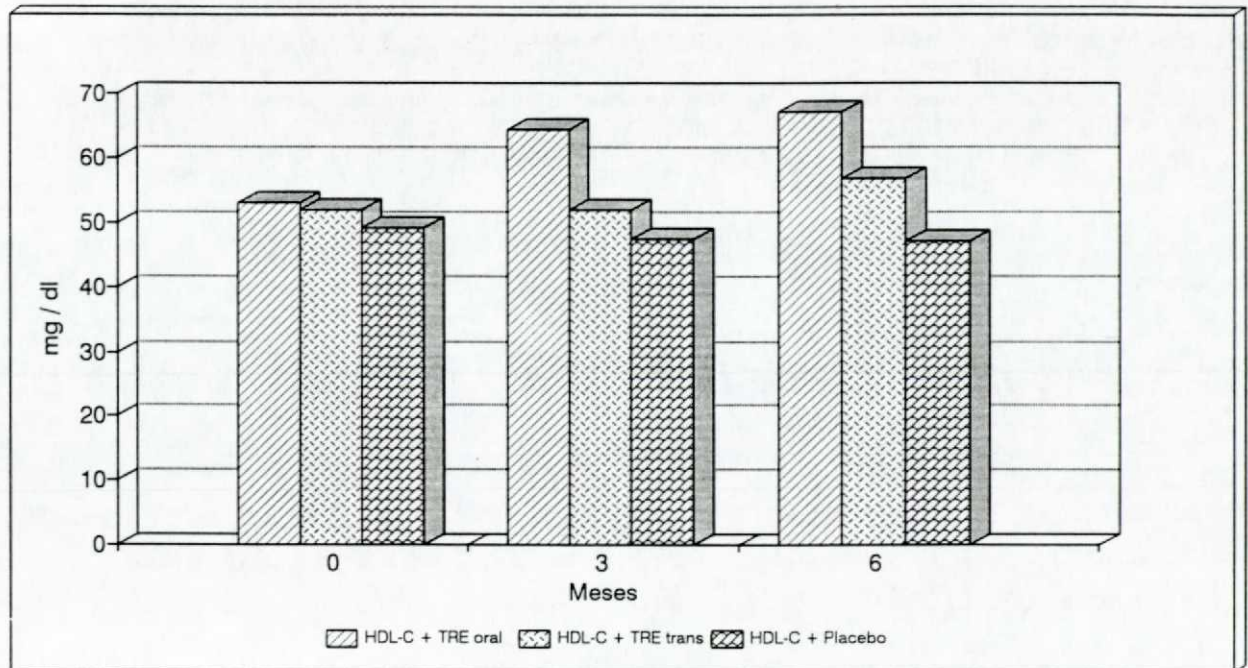
FONTE: TABELA 1

GRÁFICO 2 - EVIDENCIA OS NÍVEIS DE LDL COLESTEROL NAS TRÊS FASES DA PESQUISA



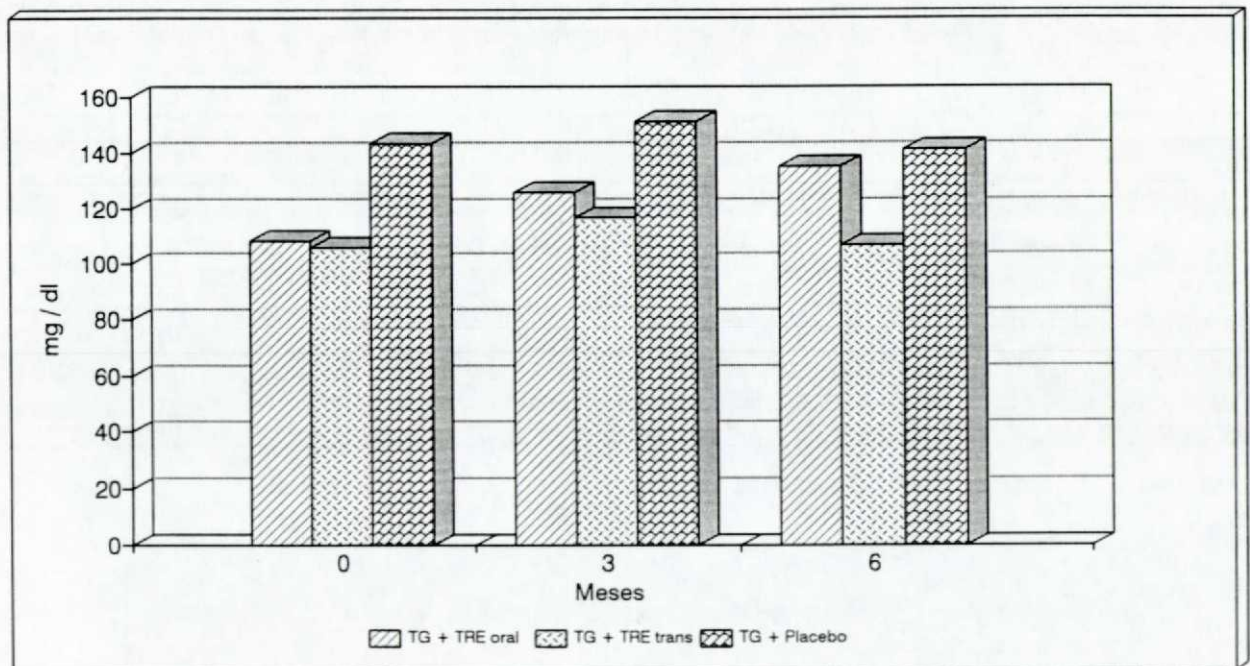
FONTE: TABELA 2

GRÁFICO 3 - EVIDENCIA OS NÍVEIS DE HDL COLESTEROL NAS TRÊS FASES DA PESQUISA



FONTE: TABELA 3

GRÁFICO 4 - EVIDENCIA OS NÍVEIS DE TRIGLICERÍDEOS NAS TRÊS FASES DA PESQUISA



FONTE: TABELA 4 (Anexo 1)

GRÁFICO 5 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS RESULTADOS PARA COLESTEROL TOTAL

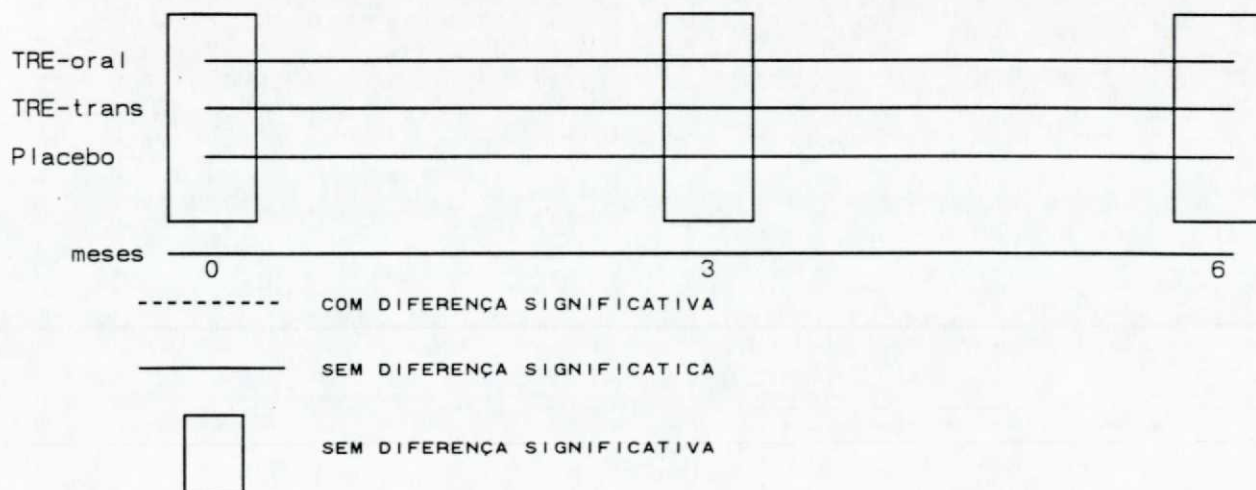


GRÁFICO 6 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS RESULTADOS PARA LDL COLESTEROL

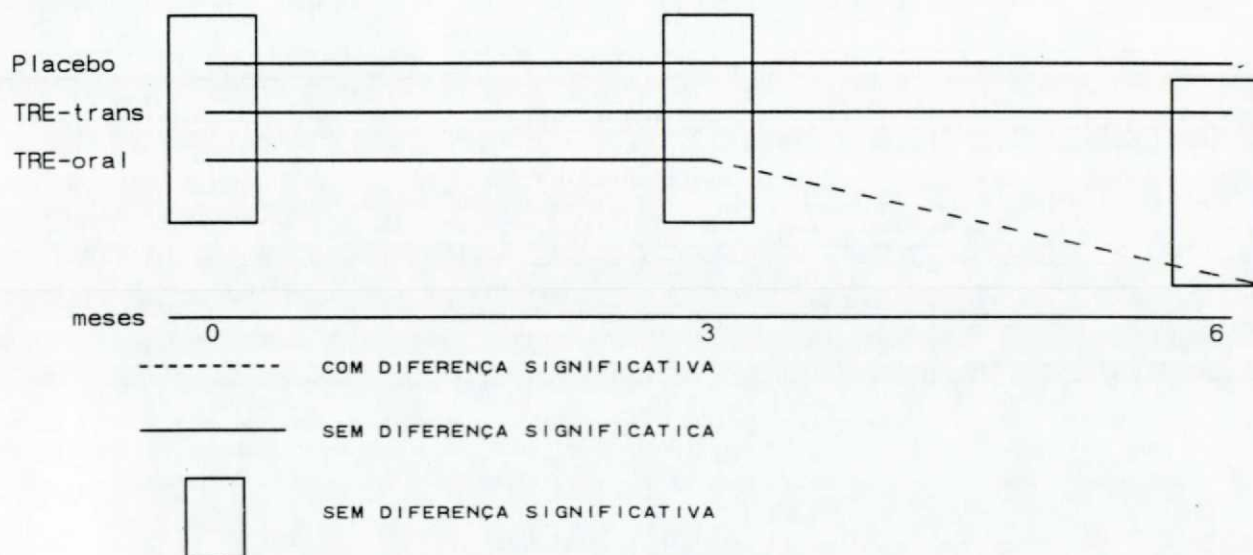


GRÁFICO 7 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS RESULTADOS PARA HDL COLESTÉROL

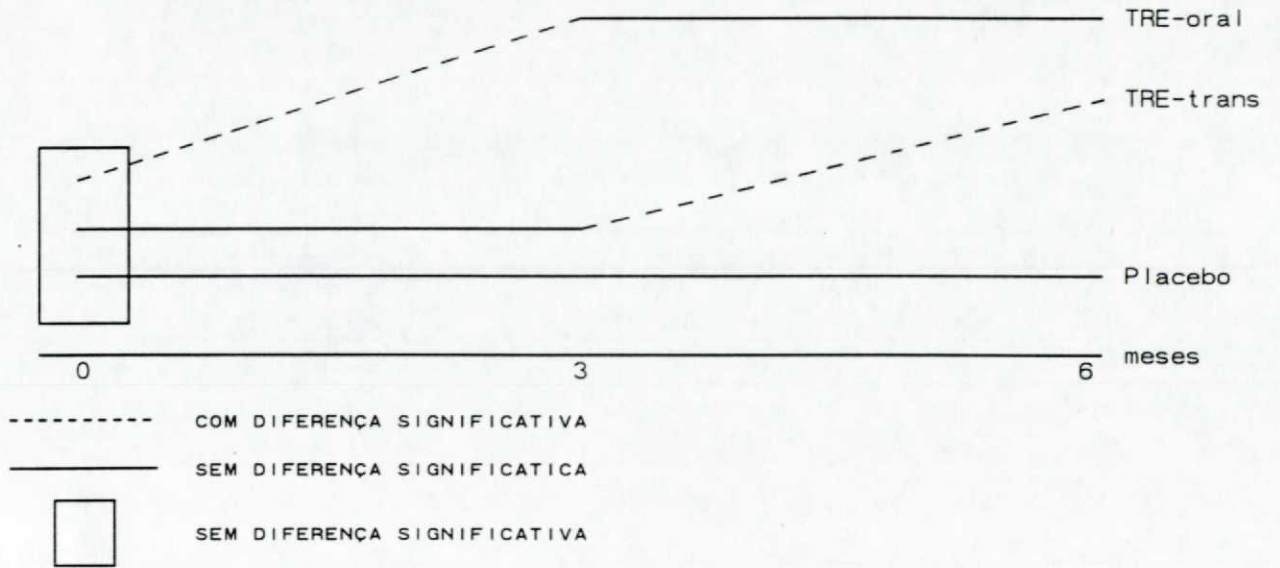


GRÁFICO 8 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS RESULTADOS PARA TRIGLICERÍDEOS

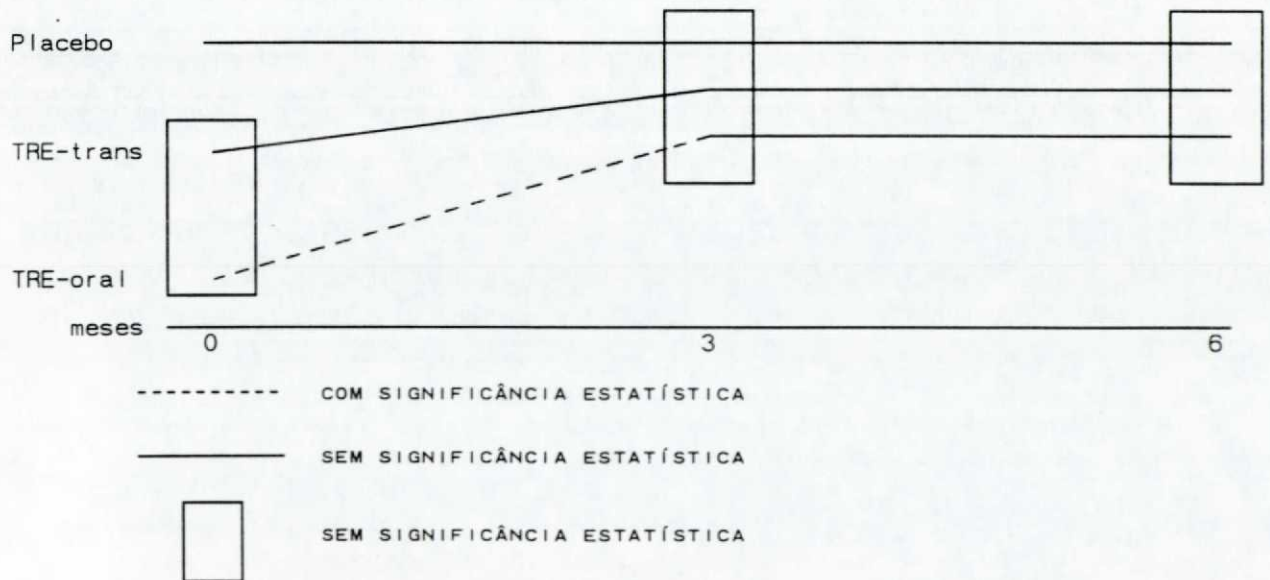
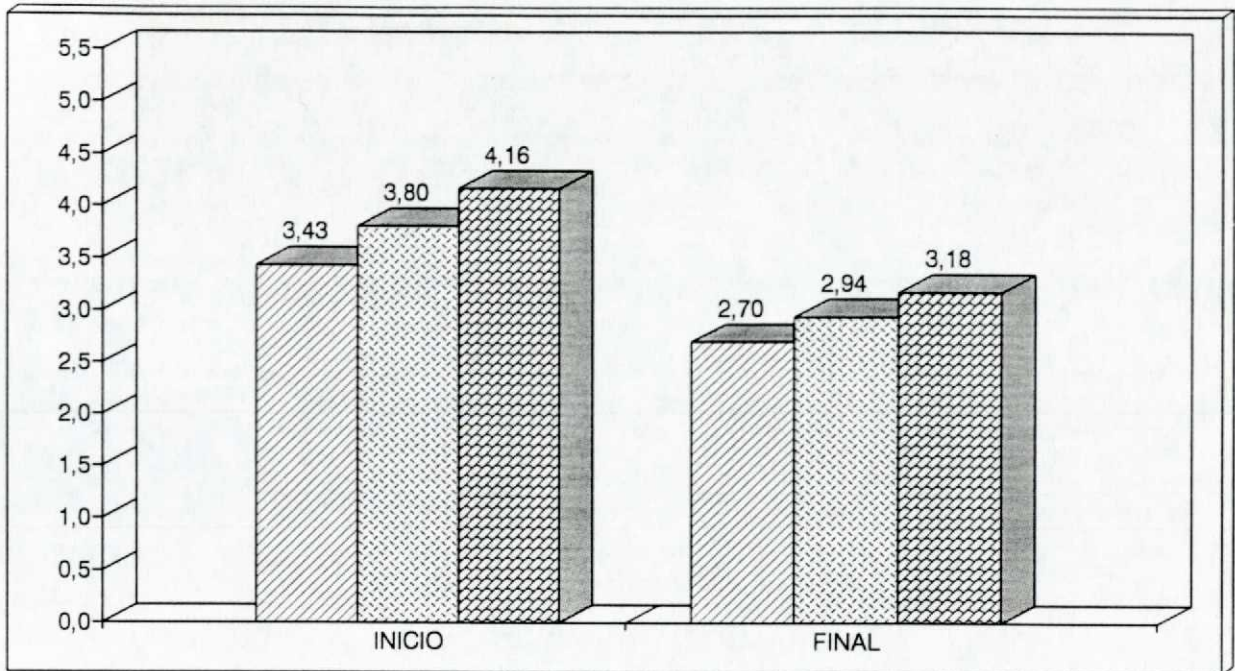
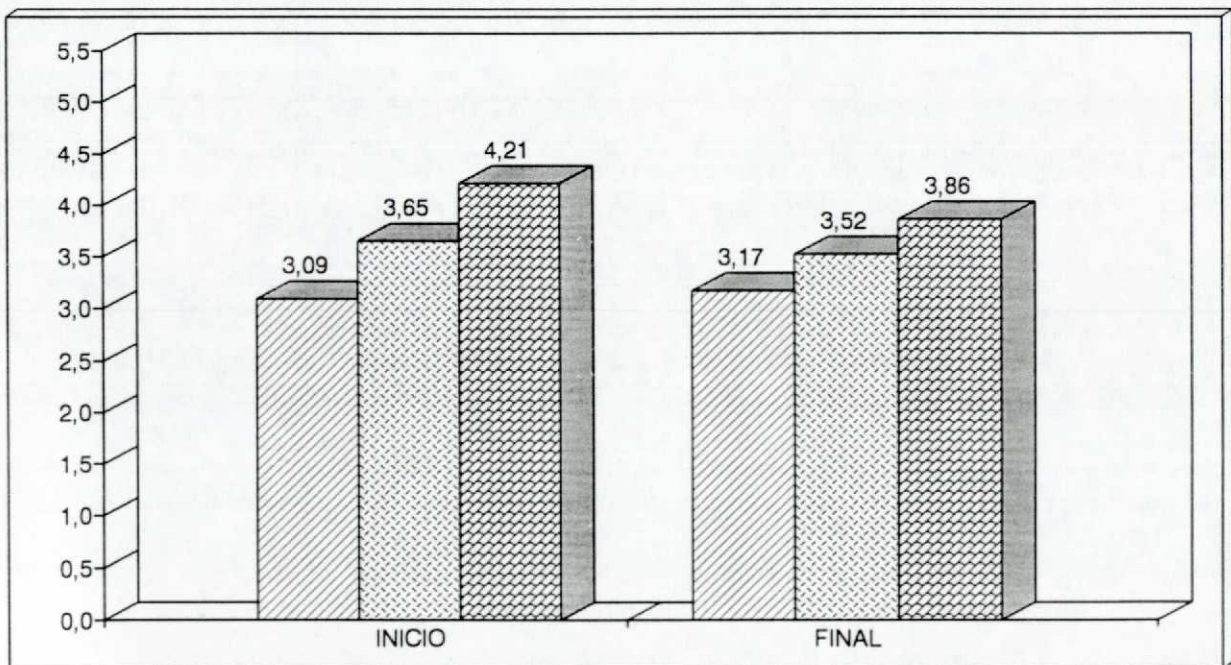


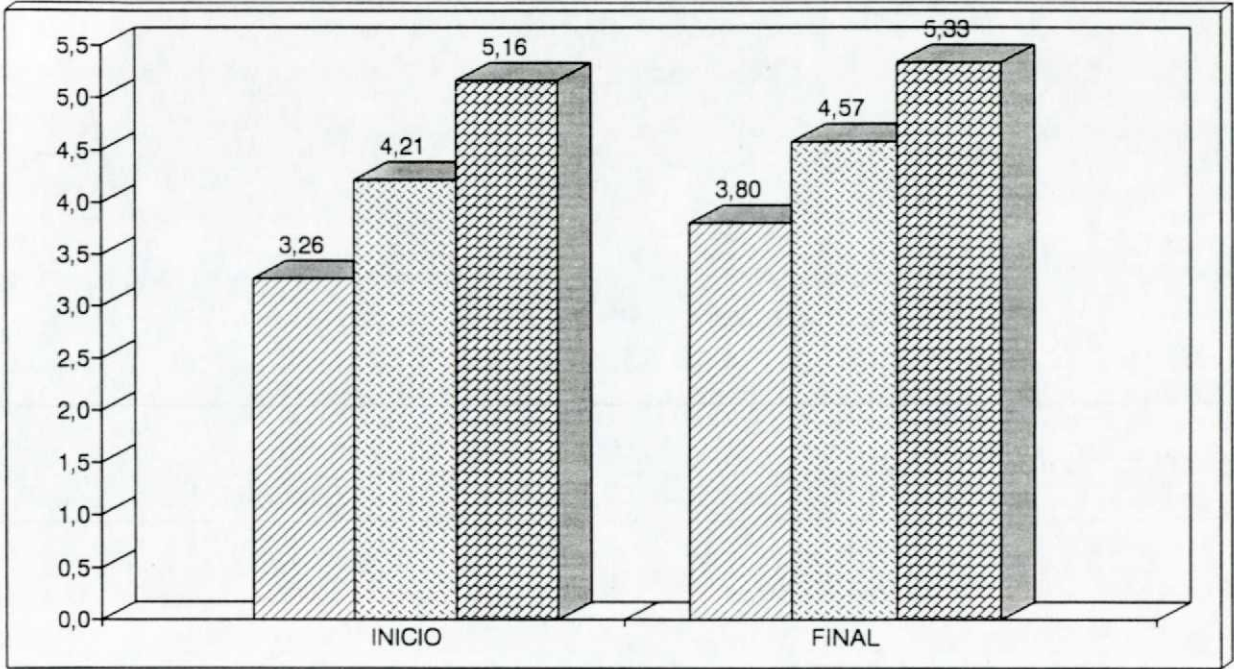
GRÁFICO 9 - ÍNDICE DE CASTELLI I - GRUPO A

FONTE: ANEXO 2

GRÁFICO 10 - ÍNDICE DE CASTELLI I - GRUPO B

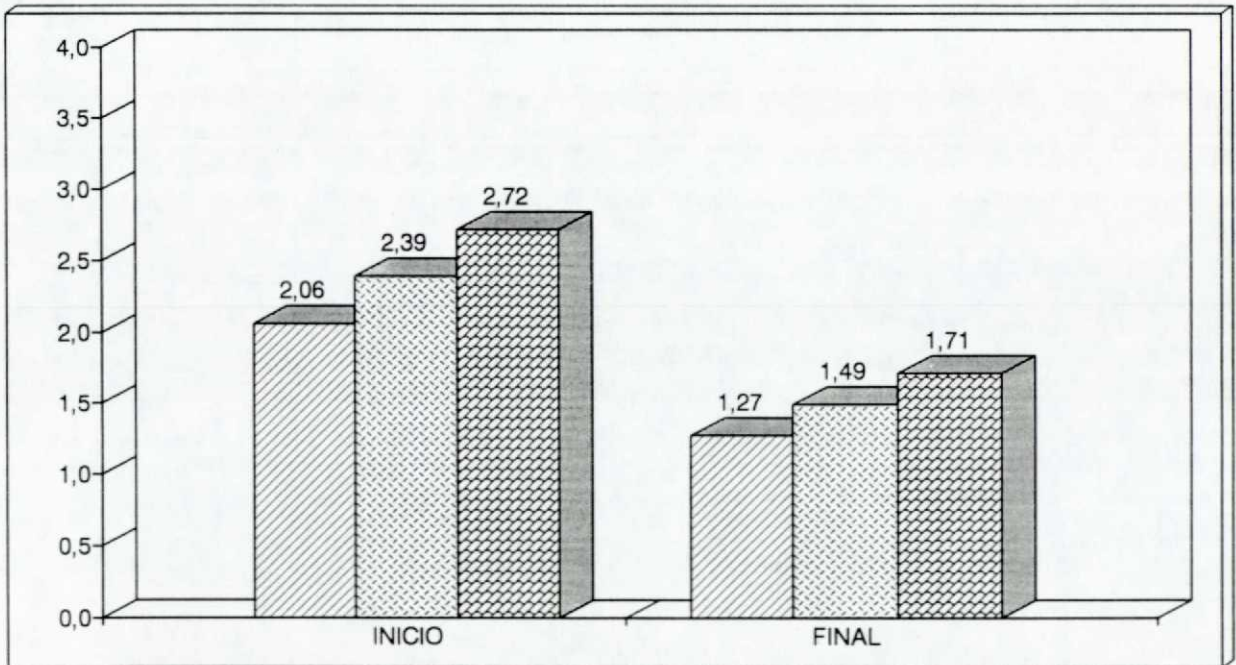
FONTE: ANEXO 2

GRÁFICO 11 - ÍNDICE DE CASTELLI I - GRUPO C

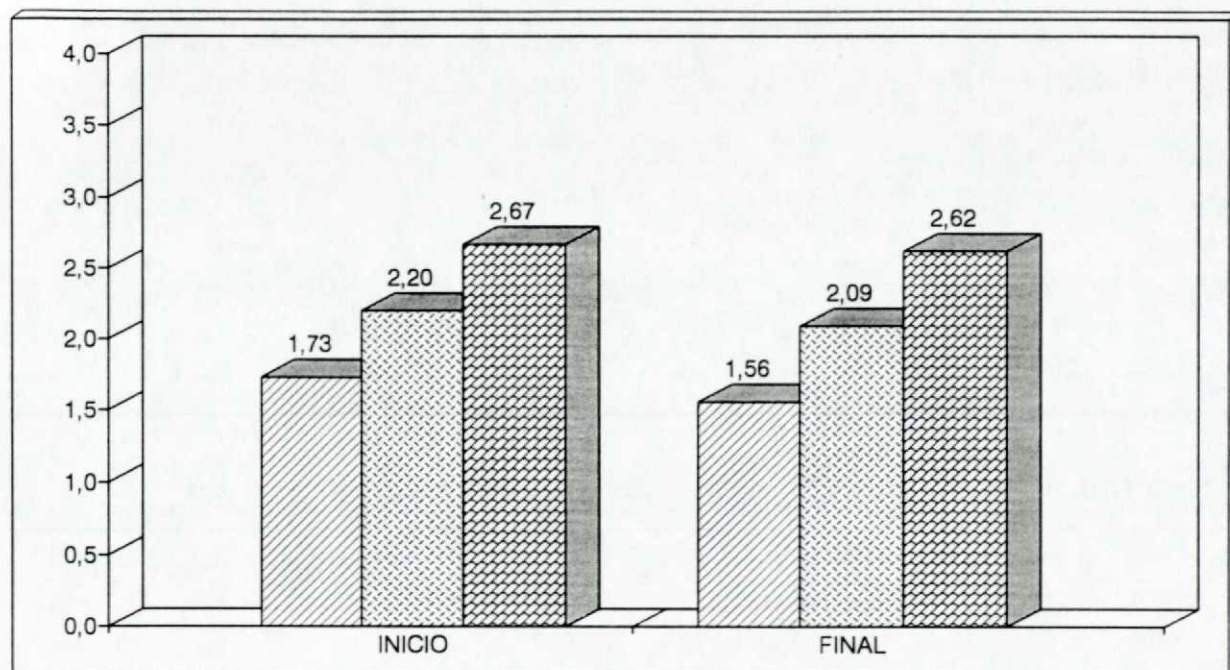


FONTE: ANEXO 2

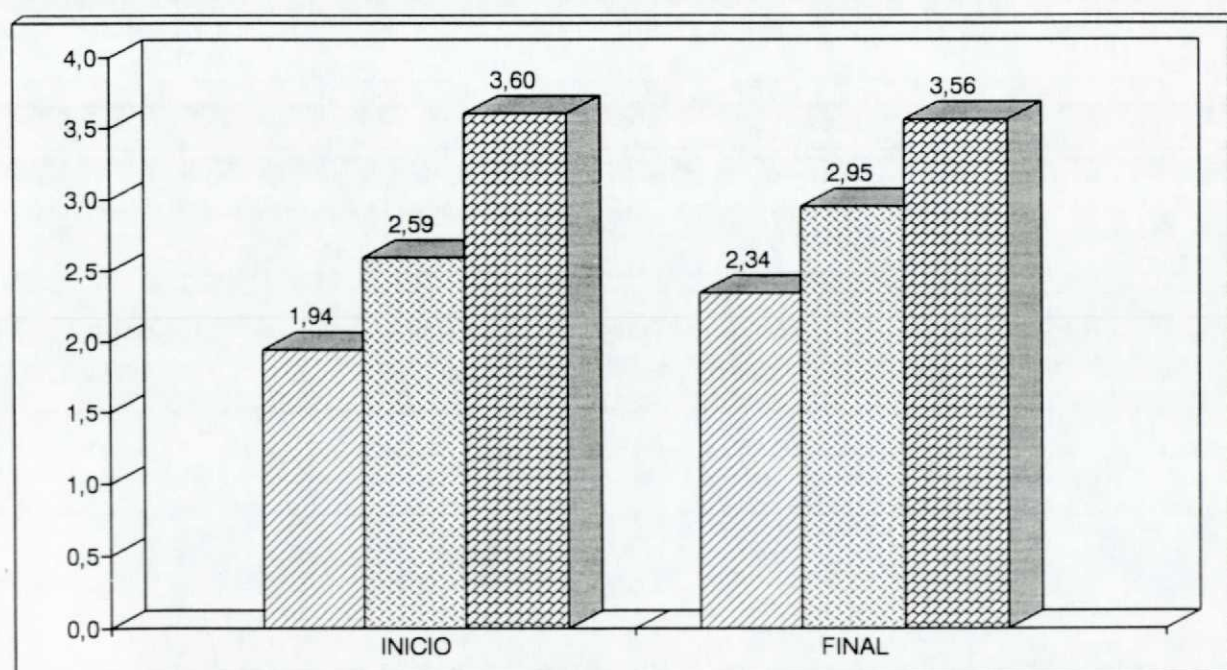
GRÁFICO 12 - ÍNDICE DE CASTELLI II - GRUPO A



FONTE: ANEXO 3

GRÁFICO 13 - ÍNDICE DE CASTELLI II - GRUPO B

FONTE: ANEXO 3

GRÁFICO 14 - ÍNDICE DE CASTELLI II - GRUPO C

FONTE: ANEXO 3

6 DISCUSSÃO

Muitos trabalhos da literatura procuram estabelecer uma correlação entre a Terapêutica de Reposição Estrogênica (TRE) e o perfil lipídico e lipoprotéico das mulheres na menopausa.

As enfermidades cardiovasculares são as principais causas de mortalidade após os cinqüenta anos.

BENGTSSON (1973), evidenciou as lipoproteínas como fator de risco coronariano após a menopausa. A comparação entre as concentrações de colesterol e triglicerídeos em mulheres pré e pós-menopausa revelou que os níveis de ambos os lipídeos eram mais elevados no grupo pós-menopausa.

The Framingham Study (1977) alerta para os riscos de doenças cardiovasculares às expensas do aumento do colesterol, na pós-menopausa. Os estudos do Lipid Research Clinics apresentam altos índices de DCV, nas pacientes com altos níveis de lipídeos.

A mulher perde a vantagem protetora sobre os homens quanto às enfermidades cardiovasculares. O decréscimo nos níveis dos hormônios sexuais seriam um dos fatores determinantes deste fenômeno.

Várias hipóteses e teorias argumentam sobre o papel benéfico dos esteróides sexuais sobre o perfil lipídico das mulheres.

A teoria que tem sido discutida com maior ênfase na literatura, é que a TRE proporciona um perfil lipídico saudável em mulheres na pós-menopausa, o qual se tornaria menos

aterogênico. (ALBERS, 1976; WALLACE, 1979).

Estudos mostram que o colesterol ligado à proteína de alta densidade, HDL, aumenta e que o colesterol ligado à proteína de baixa densidade, LDL, diminui em relação aos níveis da avaliação inicial, em mulheres na pós-menopausa, que estejam fazendo uso da TRE. (NOTELOVITZ et al., 1983).

Alguns dos mecanismos de ação dos estrogênios sobre os lipídeos seriam:

- 1 - O estrogênio pode reduzir a atividade da lipase hepática liberável pela heparina, uma enzima que decompõe a HDL₂. Através da limitação da atividade desta enzima, a HDL₂ por sua vez, transporta o colesterol livre do plasma e de vários tecidos para o fígado, onde é decomposto.
- 2 - O estrogênio pode atuar pelo aumento da síntese de apoproteínas, também denominadas apolipoproteínas, principalmente da apoproteína A₁.

Certas apoproteínas atuam como receptores que deslocam o colesterol livre para as partículas de HDL, aumentando, assim, a HDL no sangue e removendo o colesterol livre.

Outros mecanismos foram propostos para explicar a ação cardioprotetora observada do estrogênio.

ADAM et al. (1981) indicam que o estrogênio inibe a aterogênese, influenciando a proliferação e o metabolismo celular na íntima arterial.

O estrogênio também pode estimular a produção, pelo fígado, de fatores que inibem o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. (ADAM et al., 1981; CLARKSON et al., 1987).

Para SILVERSTOLPE (1984) o estrogênio pode interromper a formação de placas ateromatosas, através da prevenção da

formação de tromboxane.

A tromboxane provoca a adesão dos trombócitos na parede dos vasos sanguíneos, onde se transformam e produzem um fator de proliferação que promove a formação de placas no local.

O estrogênio promove a produção de prostaciclina, que antagonizam a produção de tromboxane e promovem a vasodilatação.

Quando placas ateroscleróticas estão presentes nas artérias, o endotélio pode tornar-se disfuncional, levando a vasoespasmo e isquemia no miocárdio.

Vários estudos indicam que o estrogênio pode evitar o vasoespasmo e a obstrução nas artérias coronarianas. (LOBO, 1990; SARREL, 1990).

Teriam, portanto, os estrogênios também um efeito direto no sistema cardiovascular, além da ação sobre o perfil lipídico e lipoprotéico.

O risco para desenvolvimento de doença coronariana isquêmica é cinco vezes maior nos indivíduos com taxa de colesterol acima do limite normal, além do quê, é contínuo e independente de idade. (KANDEL, 1983). Outros estudos confirmam a importância de elevados níveis de colesterol total na gênese da arteriosclerose. (HJERMANN et al., 1981; The Lipid Research Coronary Prevention Trial, 1984).

Os valores de referência atualmente aceitos para o colesterol total, LDL-C e HDL-C no adulto - homens e mulheres com idade superior a 20 anos - são os recomendados pelo Grupo de Estudos e Pesquisas em Aterosclerose (GEPA), pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) e pela Associação Brasileira de

Análises Clínicas (ASBAC). Tais valores são baseados no consenso do Programa Nacional do Colesterol dos Estados Unidos (National Cholesterol e Education Program - NCEP).

Os valores para os triglicerídeos são os recomendados pela Sociedade Européia de Aterosclerose.

TABELA 8 - VALORES DE REFERÊNCIA DO CT, LDL-C, HDL-C E DOS TG EM ADULTOS (IDADE > ou = 20 ANOS)

LÍPIDES	VALORES (mg/dl)		
	DESEJÁVEIS	LIMÍTROFES	AUMENTADOS
CT	< 200	200 - 239	> ou = 240
LDL-C	< 130	130 - 159	> ou = 160
HDL-C	> ou = 35	-	-
TG	< 200	-	> ou = 200

FONTE: GEPA - 1993.

Nesta pesquisa, o estudo comparativo foi realizado por perfil lipídico e lipoprotéico para colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos.

Na análise das médias do colesterol total verificou-se que as diferenças relativas entre o início e seis meses para TRE-oral, transdérmico e placebo não foram significativas, com níveis de significância $p = 0,3632$, $p = 0,1739$ e $p = 0,0510$, respectivamente. (tab. 1, gráficos 1 e 5, e anexo 1 - tab. 1, 2, 3).

Os resultados obtidos para colesterol total podem ocorrer devido às flutuações no perfil da HDL-C e da LDL-C ao

longo da pesquisa e estão de acordo com trabalhos de BRADLEY e WALLACE (1978), CRIQUI (1988), KELLER (1989), SAMSIOE (1990), The Lipid Research Clinics (1984).

A LDL-C é a principal transportadora de colesterol no plasma. Seus níveis elevados têm sido associados a um alto risco de doença coronariana. (GORDON et al. 1977).

GOTTO (1987) ressaltou que um dos fatores mais importantes para a doença arterial coronariana é o aumento da LDL-colesterol. CROOK et al. (1988) demonstraram que a hipercolesterolemia manifestada por altas concentrações de LDL, principal lipoproteína transportadora do colesterol, tem sido implicada no desenvolvimento da aterosclerose, constituindo-se conseqüentemente, em um importante fator de risco para coronariopatia isquêmica.

O "Lipid Research Clinics Program" (Programa de Pesquisas Clínicas sobre Lipídeos) (1984) relatou que uma redução de 22,3 mg/dl (10,4%) nos níveis da LDL-C foi associada a uma redução de 16% - 19% no risco de doença arterial coronariana.

A LDL-C é considerada a lipoproteína que possui maior significado epidemiológico de risco para cardiopatia isquêmica. Constitui-se de 75% de lipídeos e de 25% de proteínas, tendo como principal proteína a apoproteína B, o que representa 90% - 95% do seu conteúdo protéico. (NELSON, 1972).

No presente estudo, as pacientes do grupo A, que receberam TRE-oral apresentaram uma diferença significativa nos níveis do LDL-C. As pacientes que utilizaram TRE-transdérmico e placebo não apresentaram diferenças significativas nas três fases da pesquisa. (tab. 2, gráficos 2 e 6, anexo 1 - tab. 4,

5, 6). Este resultado indicou a necessidade de detalhamento das diferenças entre início e três meses e entre três meses e seis meses. (tab. 3).

As comparações realizadas revelaram que no período inicial e no terceiro mês não houve diferença entre os três regimes. A diferença apareceu no sexto mês, quando as pacientes do grupo C, que receberam placebo, apresentaram resposta média ao LDL-C superior às pacientes do grupo A e grupo B.

Analisando cada tratamento individualmente, verifica-se que os níveis de LDL-C não sofreram alterações nos grupos B e C ao longo do tempo, ao passo que nas pacientes do grupo A, os níveis de LDL-C sofreram uma queda entre o terceiro mês e o sexto mês da pesquisa. (tab. 2, gráficos 2 e 6).

Estes resultados estão de acordo com os obtidos por LOBO (1980), STEINBERG (1987), por COLDITZ et al. (1987), PETITIT et al. (1987), BUSH et al. (1987), SPEIZER et al. (1987), CHOLST (1988), BARRET-CONNOR et al. (1989), por KELLER (1989), SAMSIOE (1990), MILLER (1991), PETRACO (1991) e MELLO (1992).

Através do quadro comparativo, puderam ser analisados os níveis de significância das comparações realizadas. (tab. 5). Inicialmente o período dentro de substâncias e, a seguir, as substâncias dentro de períodos, quando se obteve uma visão global deste estudo.

A HDL-C é chamada de lipoproteína preventiva, protetora contra a aterosclerose. Assim seus níveis relacionam-se inversamente com o risco de desenvolvimento de doença coronariana isquêmica. (MILLER et al., 1977).

A HDL-C retira, por ação fisiológica, o excesso de colesterol das paredes arteriais, transportando-o para o

fígado, onde é decomposto, metabolizado novamente e excretado na forma de ácidos biliares. (EISENBERG e LEVY, 1975).

Admite-se ser esta relação estatisticamente mais significativa que com a LDL-C, sugerindo que o efeito protetor exercido pela HDL-C é mais forte que o efeito aterogênico da LDL-C. (KANNEL, 1983). Existem estudos indicando nítida relação inversa entre os níveis da HDL-C e o número e gravidade das lesões coronarianas observadas pela cineangiocoronariografia. (PEARSON et al., 1979).

No presente estudo para HDL-C, a diferença relativa entre o início e seis meses foi significativa para os grupos A e B, que usaram TRE-oral e transdérmica, respectivamente, não sendo significativa para o grupo C. (tab. 3, gráfico 3 e 7, anexo 1 - tab. 7, 8, 9).

Este resultado indicou a necessidade de estudo em detalhamento das diferenças entre início e três meses e entre três meses e seis meses. (tab. 5).

Verificou-se que não havia diferenças significativas entre os três grupos no período inicial, com a HDL-C apresentando valores semelhantes.

No terceiro mês, a resposta da HDL-C no grupo A, que recebeu TRE-oral foi maior que as respostas médias para a HDL-C do grupo B e do grupo C.

No sexto mês, as respostas médias da HDL-C para TRE-oral, e para TRE-transdérmica não foram iguais, mas maiores que a resposta média do grupo C, que recebeu placebo.

Analisando cada tratamento separadamente e ao longo do tempo, verificou-se que os níveis da HDL-C no grupo C, não sofreram modificações entre o início e seis meses.

Os níveis da HDL-C, no grupo A, tiveram aumento de resposta média dos três meses, permanecendo inalterados a partir daí.

Os níveis da HDL-C no grupo B, ficaram inalterados até o terceiro mês, quando passaram a apresentar elevação progressiva até os seis meses, sem no entanto alcançar a resposta média do grupo A. (gráficos 3 e 7).

Também o quadro comparativo que analisa os períodos dentro das substâncias e as substâncias dentro dos períodos para a HDL-C indicam as significâncias estatísticas. (tab. 6).

Os resultados obtidos estão de acordo com os encontrados por The Lipids Clinics Program (1971), WALLACE (1977), BRADLEY (1978), STAMPFER et al. (1985) e BUSH et al. (1985). LOBO et al (1980), KANNEL (1987), STANCZICK et al. (1988), BARRET-CONNORS et al. (1989), CRIQUI e WINGARD (1989), NABULSI et al. (1993), também encontram resultados positivos para HDL-C. Para SAMSOE (1990) houve alteração parcial das HDL-C. Para MELLO (1989) e KELLER (1989) as HDL-C permaneceram inalteradas.

A correlação entre triglicerídeos e DCI é mais difícil de ser estabelecida. Para FOTHERBY (1985), a relação entre altos teores dos triglicerídeos e desenvolvimento de coronariopatia isquêmica é baixa e não tem sido considerada como fator de risco.

No presente estudo, a diferença relativa entre início e seis meses foi significativa para o grupo A, que recebeu TRE-oral, $p = 0,0358$. Não foi significativa, porém, para os grupos B e C, cuja diferença foi de $p = 0,3481$ e $p = 0,4185$, respectivamente. (tab. 4).

Como nas dosagens anteriores, sempre que se acusou nível de significância foi realizado um detalhamento das diferenças entre o início e três meses e entre três meses e seis meses. (tab. 4).

No período inicial não foram evidenciadas respostas médias diferentes entre TRE-oral e transdérmica, havendo no entanto diferença entre os níveis de triglicerídeos dos grupos A e B para o grupo C, cujas pacientes apresentaram maior resposta média para placebo.

No terceiro e no sexto mês as respostas médias dos três tratamentos não apresentaram diferenças significativas. Quando analisados separadamente cada tratamento, observou-se que as respostas dos triglicerídeos para placebo e TRE-transdérmica foram iguais nos três períodos, ocorrendo elevação significativa nos níveis dos triglicerídeos para as pacientes nas quais se utilizou a TRE-oral, ou seja, as pacientes do grupo A. (Gráficos 4 e 8).

Também o quadro comparativo que analisa os períodos dentro das substâncias e as substâncias dentro dos períodos para os triglicerídeos indicam as significâncias estatísticas. (tab. 7).

Os resultados encontrados estão de acordo com inúmeros trabalhos da literatura, os quais evidenciam que os triglicerídeos aumentam com a TRE. (BLUMEL, 1980; CAMPBELL, 1982; NOTELOVITZ, 1983; MELLO, 1992).

Na revisão da literatura os trabalhos de KELLER (1989), SAMSIOE (1990) e NABULSI (1993), encontraram valores inferiores para os triglicerídeos, após a TRE.

Atualmente têm-se avaliado os Índices de Castelli para analisar os riscos de coronariopatia. Assim, valores de até 4,4 para o Índice de Castelli I e até 2,9 para o Índice de Castelli II são epidemiologicamente indicativos de bom prognóstico para coronariopatia isquêmica. (CASTELLI et al., 1983).

Na análise do Índice de Castelli I verificaram-se diferenças significativas entre os grupos B e C e entre os grupos A e C. Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos A e B, o que equivale a dizer que os grupos que receberam TRE apresentaram melhores resultados. (gráficos 9, 10, 11).

Na análise do Índice de Castelli II foram verificadas diferenças significativas entre os grupos B e C e entre os grupos A e C. Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos A e B, o que equivale a dizer que os grupos com TRE apresentam melhores resultados. (gráficos 11, 12, 13)

Muitos estudos poderão e deverão ser desenvolvidos na área de reposição hormonal no climatério pois evidências clínicas nos indicam a necessidade de um aperfeiçoamento cada vez maior em terapêuticas que melhorem a qualidade de vida das mulheres. Além disso, o tempo de uso da TRH deverá ser analisada, bem como a influência dos novos progestágenos no perfil lipídico e lipoprotéico.

A imunologia poderá contribuir bastante nos aspectos benéficos da TRH em relação aos aspectos cardiovasculares. Tal contribuição poderá ser feita através da dosagem dos níveis de endotelinas antes, durante e após a reposição hormonal, correlacionando-os com o risco cardiovascular. Desta maneira, surge uma nova linha de pesquisa na área do climatério.

7 CONCLUSÕES

O estudo dos vários parâmetros propostos, colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos, em pacientes menopausadas submetidas à TRE-oral, transdérmica, com um grupo controle, mostrou alterações estatisticamente significativas nas pacientes que receberam TRE.

A. Estas diferenças estatisticamente significativas foram nos seguintes parâmetros:

- 1 - A LDL-C apresentou uma diminuição em seus níveis a partir do terceiro mês, nas pacientes que usaram TRE-oral, grupo A, permanecendo inalterado nos grupos B e C.
- 2 - A HDL-C apresentou uma elevação em seus níveis a partir do terceiro mês, tanto nas pacientes que receberam TRE-oral, quanto transdérmica. Aos seis meses, os níveis permaneceram elevados nos grupos A e B, sem alterações no grupo C.
- 3 - Os triglicerídeos apresentaram resposta significativa, com elevação de seus níveis, aos três meses, nas pacientes que receberam TRE-oral. Para os grupos B e C, as respostas não se alteraram nas três fases da pesquisa.

B. Não ocorreram alterações significativas nos níveis de colesterol total durante os três períodos da pesquisa.

ANEXO 1 - ANÁLISE LABORATORIAL

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM A TRE-ORAL NAS PACIENTES DO GRUPO A, PARA O PARÂMETRO COLESTEROL TOTAL, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	174	204	206	0,18391
2	200	195	187	-0,06500
3	219	200	193	-0,11872
4	185	200	162	-0,12432
5	239	254	220	-0,07950
6	204	212	213	0,04412
7	209	215	210	0,00479
8	173	198	194	0,12139
9	221	200	176	-0,20362
10	200	213	219	0,09500
MÉDIA	202,4	209,1	198	-0,01420

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM A TRE-TRANSDÉRMICA NAS PACIENTES DO GRUPO B, PARA O PARÂMETRO COLESTEROL TOTAL, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	223	202	221	-0,00897
2	122	101	128	0,04918
3	225	220	207	-0,08000
4	187	200	229	0,22460
5	171	142	136	-0,20468
6	223	242	257	0,15247
7	146	150	162	0,10959
8	249	250	248	-0,00402
9	123	123	154	0,25033
10	228	220	218	-0,04386
MÉDIA	189,7	185	196	0,04450

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM PLACEBO NAS PACIENTES DO GRUPO C, PARA O PARÂMETRO COLESTEROL TOTAL, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	212	232	234	0,10377
2	231	220	211	-0,08658
3	155	160	144	-0,07097
4	214	252	226	0,56075
5	225	213	278	0,23556
6	100	130	162	0,62000
7	209	210	215	0,02871
8	171	263	192	0,12281
9	240	240	228	-0,05000
10	225	230	225	0,00000
MÉDIA	198,2	215	211,5	0,14640

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM A TRE-ORAL NAS PACIENTES DO GRUPO A, PARA O PARÂMETRO LDL-C, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	110,2	125,2	125,8	0,14156
2	110,8	103,6	78,4	-0,29242
3	133,6	111,6	83,4	-0,37575
4	121,0	131,0	78,2	-0,35372
5	152,6	146,6	112,4	-0,26343
6	135,2	106,8	116,4	-0,13905
7	134,0	126,0	103,2	-0,22985
8	92,8	109,4	104,8	0,12931
9	143,8	122,4	91,4	-0,36439
10	139,2	109,4	129,4	-0,07040
MÉDIA	127,3	119,2	102,34	-0,15550

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM A TRE-TRANSDÉRMICA NAS PACIENTES DO GRUPO B, PARA O PARÂMETRO LDL-C, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	147,2	133,8	131,8	-0,10462
2	58,0	36,0	54,0	-0,06897
3	149,8	142,0	124,0	-0,17223
4	117,2	127,2	141,0	0,20307
5	102,8	67,8	75,0	-0,27043
6	142,2	159,0	174,0	0,22363
7	72,6	77,6	79,0	0,08815
8	175,4	180,8	176,8	0,00798
9	63,0	59,6	87,0	0,38095
10	138,2	135,0	136,0	-0,01592
MÉDIA	116,6	111,9	117,94	0,02720

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM PLACEBO NAS PACIENTES DO GRUPO C, PARA O PARÂMETRO LDL-C, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	134,6	145,0	167,0	0,24071
2	161,0	152,4	141,8	-0,11925
3	82,6	105,0	88,6	0,07264
4	76,8	148,8	145,0	0,88802
5	141,6	126,6	188,0	0,32768
6	111,2	56,0	81,8	-0,26439
7	134,6	140,0	148,0	0,09955
8	94,6	194,6	117,8	0,24524
9	146,6	159,0	140,0	-0,04502
10	141,2	145,0	142,0	0,00567
MÉDIA	122,5	137,2	136,0	0,14400

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM A TRE-ORAL NAS PACIENTES DO GRUPO A, PARA O PARÂMETRO HDL-C, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	45	54	56,0	0,24444
2	57	49	60,8	0,05263
3	60	63	71,6	0,18333
4	41	40	49,0	0,19512
5	52	78	70,0	0,34615
6	53	78	67,8	0,26415
7	60	65	82,0	0,36667
8	63	73	76,8	0,20635
9	60	60	72,0	0,20000
10	43	83	69,0	0,60465
MÉDIA	53,4	64,3	67,2	0,26330

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM A TRE-TRANSDÉRMICA NAS PACIENTES DO GRUPO B, PARA O PARÂMETRO HDL-C, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	61	51	64	0,04918
2	55	55	67	0,21818
3	60	62	64	0,06667
4	46	49	53	0,15217
5	45	55	49	0,08889
6	58	60	60	0,03448
7	51	50	60	0,17647
8	52	48	50	-0,03846
9	47	44	55	0,17021
10	44	45	46	0,04546
MÉDIA	51,9	51,9	56,8	0,09630

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM PLACEBO NAS PACIENTES DO GRUPO C, PARA O PARÂMETRO HDL-C, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	51	59	47	-0,07843
2	44	42	40	-0,09091
3	61	41	41	-0,32787
4	42	43	39	-0,07143
5	51	47	51	0,00000
6	41	53	59	0,43902
7	27	30	32	0,18519
8	50	45	45	-0,10000
9	61	55	58	-0,04918
10	63	60	60	-0,04762
MÉDIA	49,1	47,5	47,2	-0,01410

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM A TRE-ORAL NAS PACIENTES DO GRUPO A, PARA O PARÂMETRO TRIGLICERÍDEOS, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	94	124	122	0,29787
2	161	212	243	0,50931
3	127	127	193	0,51969
4	115	145	174	0,51304
5	172	147	118	-0,31395
6	79	136	148	0,87342
7	75	120	124	0,65333
8	86	78	66	-0,23256
9	86	88	63	-0,26744
10	89	83	103	0,15730
MÉDIA	108,4	126,0	135,4	0,27100

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM A TRE-TRANSDÉRMICA NAS PACIENTES DO GRUPO B, PARA O PARÂMETRO TRIGLICERÍDEOS, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	74	86	126	0,70270
2	45	50	35	-0,22222
3	76	80	95	0,25000
4	119	119	175	0,47059
5	116	96	60	-0,48276
6	114	115	115	0,00877
7	112	112	115	0,02679
8	108	212	106	-0,01852
9	65	97	60	-0,07692
10	229	200	180	-0,21397
MÉDIA	105,8	116,7	106,7	0,04440

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES OBTIDOS COM PLACEBO NAS PACIENTES DO GRUPO C, PARA O PARÂMETRO TRIGLICERÍDEOS, EM mg/dl

PACIENTE	INÍCIO	3 MESES	6 MESES	$\Delta\%$ (0-6)
1	132	140	100	-0,24242
2	130	128	146	-0,12308
3	57	70	72	-0,26316
4	174	301	207	-0,18966
5	162	197	195	0,20370
6	146	105	106	0,27397
7	237	200	175	0,26160
8	132	117	146	-0,106061
9	162	130	150	-0,07407
10	104	125	115	-0,10577
MÉDIA	143,6	151,3	141,2	0,01390

FONTE: Ambulatório do Climatério da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR e Laboratório Central do Hospital de Clínicas.

ANEXO 2 - VALORES DO ÍNDICE DE CASTELLI I

GRUPO A

PACIENTE	INÍCIO	FINAL
1	3,8	3,6
2	3,5	3,1
3	3,6	2,7
4	4,5*	3,3
5	4,5*	3,1
6	3,8	3,1
7	3,4	2,5
8	2,7	2,5
9	3,6	2,4
10	4,6*	3,1

(*) *significância***GRUPO B**

PACIENTE	INÍCIO	FINAL
1	3,6	3,4
2	2,2	1,9
3	3,7	3,2
4	4,2	4,3
5	3,8	2,5
6	3,8	4,8*
7	2,8	2,7
8	4,7*	4,9*
9	2,6	2,8
10	5,1*	4,7*

(*) *significância***GRUPO C**

PACIENTE	INÍCIO	FINAL
1	4,1	4,9*
2	5,2*	5,2*
3	2,5	3,5
4	5,0*	5,7*
5	4,4	5,4*
6	2,4	2,5
7	7,7*	6,7*
8	3,4	4,2
9	3,9	3,9
10	3,5	3,7

(*) *significância*

ANEXO 3 - VALORES DO ÍNDICE DE CASTELLI II

GRUPO A

PACIENTE	INÍCIO	FINAL
1	2,4	2,2
2	1,9	1,3
3	2,2	1,1
4	2,9	1,5
5	2,9	1,6
6	2,5	1,7
7	2,2	1,2
8	1,4	1,3
9	2,3	1,2
10	3,2*	1,8

(*) *significância*

GRUPO B

PACIENTE	INÍCIO	FINAL
1	2,4	2,0
2	1,0	0,8
3	2,4	1,9
4	2,5	2,6
5	2,2	1,5
6	2,4	2,9
7	1,4	1,3
8	3,3*	3,5*
9	1,3	1,5
10	3,1*	2,9

(*) *significância*

GRUPO C

PACIENTE	INÍCIO	FINAL
1	2,6	3,5*
2	3,6	3,5*
3	1,3	2,1
4	1,8	3,7*
5	2,7	3,6*
6	2,7	1,3
7	4,9*	4,5*
8	1,8	2,6
9	2,3	2,4
10	2,2	2,3

(*) *significância*

ANEXO 4 - TERMO DE RESPONSABILIDADE

DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UFPR

TERMO DE RESPONSABILIDADE

EU, _____
ABAIXO ASSINADA USAREI A TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO ESTROGÊNICA,
BEM COMO PARTICIPAREI DA AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO E
LIPOPROTEICO ANTES E APÓS A UTILIZAÇÃO DO ESQUEMA PROPOSTO.

- 1º) FUI INFORMADA DE ALGUNS EFEITOS COLATERAIS QUE A TERAPÊUTICA ESTROGÊNICA PODE OCASIONAR, COMO POR EXEMPLO: CEFALÉIA, NÁUSEAS, SANGRAMENTO VAGINAL, RARAMENTE VÔMITOS, OS QUAIS TÊM SIDO DESCRITOS, PORÉM, DE MANEIRA ESPORÁDICA.
- 2º) COMPROMETO-ME A RETORNAR À CLÍNICA PARA CONSULTAS DE REVISÃO, NECESSÁRIAS PARA MELHOR AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO MEDICAMENTO. ENTENDO, TAMBÉM, QUE TENHO O DIREITO DE SER ATENDIDA SEMPRE QUE PRECISAR DE ASSISTÊNCIA, MESMO QUE SEM CONSULTAS MARCADAS.
- 3º) NÃO RECEBEREI COMPENSAÇÃO ALGUMA POR MINHA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO, ALÉM DA DE ESTAR UTILIZANDO UM ESQUEMA QUE TRARÁ BENEFÍCIOS PARA A MINHA SAÚDE E A SATISFAÇÃO DE ESTAR COLABORANDO PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA.

ASSINATURA DA PACIENTE: _____

NOME DA PACIENTE: _____

ASSINATURA DO MÉDICO: _____

NOME DO MÉDICO: _____

CURITIBA, _____ DE _____ DE 199 ____.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAM, M. R. et al. Contraceptives steroids and coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaque. Fert. Steril, v.47, p.1010-1018, 1987.
- AITKEN, J. M. et al. The effects of oophorectomy and long term mestranol therapy on the serum lipids of middle-aged women. Clin. Sci., v.41, p.597-603, 1971.
- ALBERS, J. J. et al. Quantification of apolipoprotein A-I of human plasma high density lipoprotein. Metabolism, v.25, p.633-644, 1976.
- ALBRIGHT, F. Apud Editorial. Hum. Fert., v.10, p.80-84, 1945.
- ALDRIGHI, J. M. Contraceptivos hormonais orais e trifásicos: repercussões sobre o colesterol, triglicerídeos, lipoproteínas de alta e baixa densidade e apoproteínas A e B em usuárias acima de 35 anos. São Paulo, 1987. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina.
- ALDRIGHI, J. M. Doenças cardiovasculares. In: SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DO CLIMATÉRIO. Saúde e Bem Estar. Quando a menopausa chegar. São Paulo: Ed. Ave Maria, 1993.
- ALDRIGHI, J. M. Racional para a terapêutica de reposição hormonal no climatério. In: CONGRESSO BRASILEIRO DO CLIMATÉRIO; SIMPÓSIO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (1:1991:Rio de Janeiro). Anais.
- ALDRIGHI, J. M. et al. Bioquímica e metabolismo das lipoproteínas. Jornal Bras. de Medicina, v.56, n.5, p.13-16, maio 1989.
- ALDRIGHI, J. M. et al. Lipoproteínas e risco vascular. Jornal Bras. de Medicina, v.56, n.5, p.17-20, maio 1989.
- ALLEN, E.; DOISY, E. A. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, an action in test animal. JAMA, v.81, p.819-821, 1923.
- ARMSTRONG, M. L.; MEGAN, M. B. Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. Circ. Res., v.30, p.675-680, 1972.
- ASSMANN, G. Current laboratory diagnosis of lipid disorders. Lipoprotein and coronary heart disease. In: INTERNATIONAL SIMPOSIUM (1980:New York). New York: Witzrock Publishing House, 1980. p.29-32.

- BARRET-CONNOR, E.; WINGARD, D. L.; CRIQUI, M. H. Post-menopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. JAMA, v.261, p.2095-2100, 1989.
- BENGTSSON, C.; LINDQUIST, O. Coronary heart disease during the menopause. In: OLIVER, M. F. Coronary heart disease in young women. Edinburg: Churchill - Livistone, 1978. p.234-239.
- BLUMEL, J. E. et al. Mujeres post-menopausicas: cambios de los lipidios plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. Revista Médica do Chile, v.118, p.382-387, 1990.
- BRADLEY, D. P. et al. Serum high-density - lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. N. England J. Med., v.299, p.17-20, 1978.
- BURKMAN, R. T. Modificações dos lipídeos e das lipoproteínas plasmáticas correlacionadas com o uso de anticoncepcionais orais e terapêutica hormonal substitutiva. Fertility and Sterility, v.45 (suppl 2), p.395-495, May 1988.
- BUSH, T. L. et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. Circulation, v.75, p.508-514, 1987.
- BUSH, T. L. et al. Estrogen use and all cause mortality. Preliminary results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up study. JAMA, v.24, n.7, Feb. 1983.
- CAMPBELL, S. Potency and hepato - cellular effects of oestrogens after oral, percutaneous and subcutaneous administration. In: VANKEEP, P. A. et al. The Controversial Climateric. Lancaster: MTP Press, 1982. p.103-125.
- CASTELLI, W. P.; ABBOTT, R. D.; McNAMARA, P. M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. Circulation, v.67, p.730-734, 1983.
- CASTELLI, W. P. et al. Distribution of triglycerides and total LDL and HDL cholesterol in several populations: a comparative lipoprotein phenotyping study. Journal Chronic Diseases, v.30, p.147-169, 1977.
- CHOLST, I. N. et al. Lipoprotein and apoprotein levels during treatment of post menopausal women with transdermal estrogen replacement. In: WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (12:1988:Rio de Janeiro). Abstracts. Rio de Janeiro, 1988. p.23-28.
- COLDIZ, G. A. et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. New England Journal of Medicine, v.316, p.1105-1110, 1987.
- CONSENSO Brasileiro sobre Dislipidemias. Detecção, avaliação e tratamentos. Rev. Atheros, v.4, n.4, 1993.

- CONSENSO Brasileiro sobre Dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.61 (suppl.1), p.1-13, jul. 1993.
- CRIQUI, M. H. et al. Postmenopausal estrogen use and mortality. Results from a prospective study in a defined, homogeneous community. American Journal of Epidemiology, v.128, n.3, p.606-614, 1988
- CROOK, D.; GODSLAND, I. F.; WYNN, V. Ovarian hormones and plasma lipoproteins. In: STUDD, J. W. W.; WHITHEHEAD, M. I. The menopause. Oxford: Blackwell, 1988. p.168-180.
- CUTLER, W. B.; GARCIA, C. R. Hormone replacement therapy and coronary heart disease. In: _____. The medical management of menopause and pre menopause. Philadelphia: Lippincott, 1985. p.164-188
- DICZFALUSY, E. Keynote address: menopause and the developing world. In: NOTELOVITZ, H.; VAN KEEP, P. A. The climateric in perspective. Lancaster: MTP Press, 1984. p.1-15.
- DICZFALUSY, E.; AEDO, A. R.; LANDGREN, B. M. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic study with estrogens administered by transdermal and oral routes. In: WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (11:1985:West Berlin). Anais. West Berlin: Hans Huber, 1985. p.19-29.
- EISENBERG, S.; LEVY, R. I. Lipoprotein metabolism. Adv. Lipid. Res., n.13, p.01-89, 1975.
- FERNANDES, C. E. et al. Roteiro propedêutico básico para atenção global à saúde da mulher climatérica. Visão do ginecologista. Revista Bras. de Medicina, v.3, n.3, p.84-97, jun. 1992.
- FOTHERBY, K. Oral contraceptive, lipids and cardiovascular disease. Contraception, v.31, p.367-394, 1985.
- FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative centrifuge. Clin. Chem., v.18, p.499-502, 1972.
- FURMAN, R. H.; ALANPOVIC, P.; HOWARD, R. P. Effects of androgen and estrogens on serum lipids and the composition and concentration of serum lipoproteins in normolipemic and hyperlipidemic states. Progr. Biochem. Pharmacol., v.2, p.215-249, 1967.
- GAMBRELL JR., R. D. Estrogen replacement therapy. 2.ed. s.l.: EMIS, 1989. p.54-65.
- GARCIA, R. C.; OLIVEIRA, H. C. F. Fisiologia das lipoproteínas. In: Quintão E.C.R. (ed.) Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992. p.1-30.

- GEOLA, F. L. et al. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in post menopausal women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v.51, p.620-625, 1980.
- GOBELSMAN, V. Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinil estradiol. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v.151, p.868-877, 1985.
- GOLDSTEIN, J. L.; ANDERSON, R. G. W.; BROWN, M. S. Coated pits, coated vesicles and receptor mediated endocytosis. Nature, v.279, p.679-686, 1979.
- GOLDSTEIN, J. L.; BROWN, M. S. The LDL path way in human fibroblasts: a receptor mediated mechanism for the regulation of cholesterol metabolism. In: HORECKER, B.; STADTMAN, E. R. Current topics in cellular regulation. New York: Academic Press, 1976. p.147.
- GOLDSTEIN, J. L.; DANA, S. E.; BROWN, M. S. Esterification of low density lipoprotein cholesterol in human fibroblasts and its absence in homozygous familial hypercholesterolemic. Proc. Natl. Acad. Sci. v.71, p.4288, 1974.
- GORDON, T. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am. J. Med., v.62, p.707-714, 1977.
- GORDON, T. et al. Menopause and coronary heart disease; the Framingham study. Annals of Internal Medicine, v.89, n.2, p.157-161, Aug. 1978.
- GOTTO JR., A. M. Cholesterol and atherosclerosis. Lipid Rev., v.1, p.1-8, 1987.
- GROTT, P. H. E.; JANSEN, H.; VAN TOL, A. Selective degradation of HDL₂ subfraction by heparin released liver lipase. FEBS Letters, v.129, p.269, 1981.
- HALBAN, J. Ueber den einfluss der ovarien aut dir entwicklung dues genitales. Mshr. Geburtsh. Gynaek, v.12, p.496-503, 1900.
- HALBE, H. W. et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos em 1.319 pacientes climatéricas. Revista de Ginecologia e Obstetrícia, v.1, n.3, p.182-194, jul. 1990.
- HALBE, H. W. Climatério. In: HALBE, H. W. Ginecologia Endócrina. São Paulo: Rocca, 1981.
- HAMILTON, R. L. et al. Discoidal bilayer struture of nascent high density lipoproteins from perfused lat liver. J. Clin. Invest., v.58, p.667, 1976.
- HAZZARD, W. R. Estrogen replacement and cardiovascular disease. Serum lipids and blood pressure effects. American Journal of Obst. and Gynecology, v.161, n.6, (suppl.) p.1847-1853, Dec. 1989.

- HEISS, G. et al. Lipoprotein - cholesterol distributions in select North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. Circulation, v.61, p.302-315, 1980.
- HJERMANN, I. et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Lancet., v.2, p.1303-1310, 1981.
- IMAIZUMI, K. et al. Origin and transport A-I and arginine rich apolipoproteins in mesenteric lymph of rats. J. Lipid Res., v.19, p.1038, 1978.
- INHOFFEN, H. H.; HOHLWEG, W. Neue per os wirksame weibliche Keimdrüsenhormon - Derivate: 17 Äthynyl - Östradiol und Pregnem - in - on 3-ol-17. Naturwissenschaften, v.26, p.96, 1938.
- INNERARITY, T. L.; MAHLEY, R. W. Enhanced binding by cultured human fibroblasts of apo.E. containing lipoproteins as compared with low density lipoproteins. Biochemistry, v.17, p.1440, 1978.
- KABLE, W. T. et al. Lipid change after hormone replacement therapy for menopause. J. Repro. Med., v.35, p.512-518, 1990.
- KANNEL, W. B. High density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. Am. J. Cardiol., v.52, p.9B-12B, 1983.
- KANNEL, W. B. Metabolic risk factors for coronary diseases in women. Perspective from the Framingham Study. Am. Heart Journal, v.144, p.413, 1987.
- KELLER, P. J. Percutaneous estrogen therapy in postmenopause. Schweiz Med. Wschr, v.119, p.999-1004, 1989.
- KNAUER, R. F. Die ovarientransplantation. Experimentale studie. Arch. Gynaek., v.60, p.322-376, 1900.
- KRAUSE, B. R. et al. Mesenteric lymph apolipoproteins in control and ethinyl estradiol treated rats. A model for studying apolipoproteins of intestinal origin. J. Lipid Res., v.22, p.610, 1981.
- LA ROSA, J. C. Women, lipoprotein and cardiovascular disease risk. Can. J. Cardiol., v.6, suppl B, p.23B-29B, 1990.
- LEITE, P. F. Risco vascular: fatores metabólicos e nutricionais. Diagnóstico e tratamento. s.l.: Loyola, 1994. p.7-43.
- LEMGRUBER, I. Comportamento dos lipídeos na peri-menopausa e no climatério. Femina, v.22, n.3, p.161-165, mar. 1994.

- THE LIPID Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I. Redution in incidence of coronary heart disease. Lipid Research Clinics Program. Jama, v.1, n.25, p.351-364, 1984.
- LIPID Research Clinics Primary Coronary Prevention Program. Jama, v.1, n.25, p.365-374, 1984.
- LOBO, R. A. Effects of hormone replacement on post-menopausal cardiovascular risk: an overview. In: ANNUAL SYMPOSIUM ON THE LONG-TERM EFFECTS OF ESTROGEN DEPRIVATION (4:1990:Sicily). Anais. Sicily, 1990. p.4 -6.
- LOBO, R. A. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. Obstet. Gynecol., v.75 (suppl), p.185-255, 1990.
- LOWERING Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease. Jama, v.23, n.14, p.2080-2086, Apr. 1985.
- LUZ, C. S. L. Perturbações psicológicas do climatério. Psiquiatria atual, v.7, p.56, 1971.
- MACCORQUODALE, D. W.; THAYER, S. A.; DOISY, E. A. The crystallin ovarian follicular hormone. Proc. Soc. Biol. Med., v.32, p.182, 1935.
- MANKOWITZ, A. Menopausa: tempo de renascimento. São Paulo: Edições Paulinas, 1987.
- MARRIAN, G. F. The chemistry of oestrin. Preparation from urine of pregnant women. Am. J. Physiol., v.90, p.329-331, 1929.
- MELLO, J. O. Expectativa de vida e estado climatérico. Projeção para o ano 2020. Femina, v.17, n.7, p.569-575, 1989.
- MELO, N. R. Repercussões de 17B estradiol sobre a cinética e composição da lipoproteína de alta densidade em mulheres na pós-menopausa. São Paulo, 1988. Tese (Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia) - Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.
- MELO, N. R. Terapêutica estrogênica e cardioproteção. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE CLIMATÉRIO (1992:São Paulo). Anais.
- MELO, N. R. et al. Perfil lipídico e lipoproteico com o decorrer dos anos de menopausa. Rev. Bras. Med., v.48, n.112, p.34-38, jan./fev. 1991.
- MILLER, N. E. et al. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. British Medical Journal, v.288, p.1741-1744, May 1981.

- MILLER, N. E. et al. The tromso heart study. High density lipoprotein and coronary disease: a prospective case control study. Lancet, v.1, p.965-967, 1977.
- MILLER, V. T. et al. Effects of conjugated equine estrogen with and without three different progestogens on lipoproteins, high density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein A-1. Obst. Gynecology, v.77, p.235-240, 1991.
- NABULSI, A. A. et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in post menopausal women. The New England Journal Medicine, v.328, p.1069-1075, 1993.
- NACHTIGALL, E.; UTIAN, W. H. Comparative efficacy and tolerability of transdermal estradiol and conjugated estrogens - a double blind multicentre study. In: WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (11:1985:West Berlin). Anais. West Berlin: Hans Huber, 1985. p.37-49.
- NELSON, G. Blood lipids an lipoproteins: quantitation composition and metabolism. New York: Wiley Interscience, 1972. 980p.
- NICHOLS, A. V.; GONG, E. L.; BLANCHE, P. J. Interconversion of high density lipoprotein during incubation of human plasma. Biochem. Biophys. Res. Commun., v.100, p.391, 1981.
- NIKKILÄ, E. A. Metabolic and endocrine control of plasma high density lipoprotein concentration. In: GOTTO JR., A. M.; MILLER, N. E.; OLLIVER, M. F. High density lipoprotein and atherosclerosis. Amsterdam: Elsevier, 1978. p.177.
- NIKKILÄ, E. A. Metabolic regulation of plasma high density lipoprotein concentration. Eur. J. Clin. Invest., v.8, p.111, 1978.
- NOTELOVITZ, M. Estrogen replacement therapy: indication contra indications, and agent selection. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v.161, n.6 (suppl), Dec. 1989.
- NOTELOVITZ, M. et al. Lipídeos e lipoproteínas em mulheres após ooforectomia e a resposta do tratamento com estrogênio-terapia. Br. J. Obstet. Gynaecology, v.90, p.171-177, 1983.
- PARKER JONES, K. Estrogênios e progestogênios: quais usar e a quem prescrever. Clinical Obstetrics and Gynecology, v.35, n.4, p.871-883, Dec. 1992.
- PEARSON, J. A. et al. The association of low levels of HDL cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. Am. J. Epidemiologic, v.109, p.285-296, 1979.
- PETRACCO, A. Doenças cardiovasculares na menopausa. In: SIMPÓSIO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (1991:Rio de Janeiro). Anais.

- PETITTI, D. B.; PERLMAN, J. A.; SIDNEY, S. Noncontraceptive estrogen and mortality; long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study. Obstetrics and Gynecology, v.70, p.289-293, 1987.
- PFEFFER, R. T. et al. Coronary risk and estrogen use in menopause women. American Journal of Epidemiology, v.107, n.6, p.479-487, 1978.
- PYROLA, T. The effect of syntetic and natural estrogens of glicose tolerance, plasm insulin and lipid metabolism in post menopausal women. In: CAMPELL, S. The management of the menopause and post-menopausal years. Lancaster: MTP Press, 1976. p.195-210.
- ROBINSON, R. W.; LEBEAU, R. J. Effect of conjugated equine estrogen on serum lipids and the clotting mechanism. J. Atheroscler. Res., v.5, p.120-124, 1965.
- SAMSIOE, G. Doença cardiovascular e metabolismo lipídico - influência da TRH. In: Terapêutica de Reposição Hormonal a Longo Prazo - Percepções e Realidades. CONGRESSO INTERNACIONAL SOBRE MENOPAUSA (6:1990:Bangkok). Anais. Bangkok, 1990.
- SARREL, P. M. Ovarian hormones and the circulation. Maturitas, v.12, p.287-298, 1990.
- SARREL, P. M. TRH e o sistema cardiovascular. In: CONFERÊNCIA LATINO-AMERICANA SOBRE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL - ADESÃO DA PACIENTE À TERAPIA. (1992:Miami). Abstracts.
- SATA, T.; HOWEL, R. J.; JONES, A. L. Characterization of subfraction of triglyceriderich lipoproteins separated by gel chromatography from blood plasma of normolipidemia and hyperlipidemia humans. J. Lipid Res., v.13, p.757, 1972.
- SCHMITZ, G.; ASSMANN, G.; MELNIK, B. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase in high - density lipoprotein 3 high - density lipoprotein 2 interconversion in man. Clin. Chim. Acta, v.119, p.225, 1982.
- SEVRINGHAUS, E. L. The relief of menopause symptoms by estrogenic preparatios. Jama, v.104, p.624-628, 1935.
- SILFVERSTOLPE, G. et al. Effects of exogenous oestrogens on the prostacyclin / tromboxane balance in oophorectomized women. Maturitas, v.6, p.184-185, 1984.
- SNIDERMAN, A. et al. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia I. Increasead protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (B) lipoprotein. Proc. Natl. Acad. Sci., v.77, p.604-608, 1980.
- SOUZA, A. Z. et al. Estrogenoterapia tópica e oral em pacientes climatéricas: estudo clínico e laboratorial. Rev. Bras. Med., v.45, n.7, p.263, jul. 1988.

- SPEIZER, F. E. et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. New England Journal of Medicine, v.316, p.1105-1110, 1987.
- STAMPFER, M. J. et al. A prospective study of post menopausal estrogen therapy and coronary heart disease. New England Journal of Medicine, v.313, p.1044-1049, 1985.
- STANCZYK, F. Z. et al. A randomized comparison of non-oral estradiol delivery in post-menopausal women. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v.159, p.1540-1546, 1988.
- STEINBERG, D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation, v.76, p.508-514, 1987.
- SULLIVAN, J. M. et al. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease: effect on survival in post-menopausal women. Arch. Intern. Med., v.150, n.12, p.2557-2562, 1990.
- TALL, A. R.; SMALL, D. M. Body cholesterol removal role of plasma HDL. Adv. Lip. Res., v.17, p.2, 1980.
- TAM, S. P.; DORY, L.; RUBINSTEIN, D. Fate of apolipoproteins C-II, C-III and E during lipolysis of human very low density lipoprotein in vitro. J. Lipid Res., v.22, p.641, 1981.
- TIKKANEN, M. J.; NIKKILÄ, E. A.; VARTIAINEN, E. Natural oestrogen as an effective treatment for type II hyperlipoproteinemia in post menopausal women. Lancet, v.2, p.490-492, 1978.
- TIKKANEN, M. J.; NIKKILÄ, E. A.; KUNSI, T. Lipids hormonal status and the cardiovascular system in the post menopause. In: A MODERN APPROACH TO THE PERIMENOPAUSAL YEARS. s.l.: Robert Greenblatt, 1986.
- TIKKANEN, M. J. et al. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. J. Clin. Endocrinol Metab., v.54, p.1113-1117, 1982.
- TIKKANEN, M. J. et al. Treatment of post-menopausal hypercholesterolaemia with estradiol. Acta Obstet. Gynecol. Scand., suppl.88, p.83-88, 1979.
- TYGOT, G. W.; RUBEN, C. E.; SAUNDERS, D. R. Synthesis and transport of lipoprotein particles by intestinal absorptive cells in man. J. Clin. Invest., v.50, p.2065, 1971.
- VALLENTIN, L.; LARSSON-COHN, V. Metabolic and hormonal effects of postmenopausal oestrogen replacement treatment. II Plasma lipids. Acta Endocrinol., v.86, p.597-607, 1977.

- VANKEEP, P. A.; HUMPHREY, M. Aspectos psicossociais do climatério. Consenso relativo as investigações sobre menopausa. Um sumário da opinião internacional. In: CONSENSUS on Menopause Research. Lancaster: MTP Press, 1976.
- WALLACE, R. B. et al. Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and oestrogen use. Lancet, v.2, p.111-115, 1979.
- WEHBA, S. Teste da progesterona para detecção de lesões hiperplásicas do endométrio em mulheres na pós-menopausa. São Paulo, 1988. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina. p.90.