

## Estradiol Transdérmico e Perfil Lipídico: Efeitos em um Grupo Específico de Mulheres Brasileiras Pós-menopausadas

*Transdermal Estradiol and Lipid Profile: Effects on a Specific Group of Brazilian Postmenopausal Women*

Daniel R. Callejon<sup>1</sup>, Danyelle Romana. A. Rios<sup>1</sup>, Sílvia A. Franceschini<sup>2</sup>, Maria Regina T. Toloj<sup>1</sup>

Universidade de São Paulo<sup>1</sup>, São Paulo, SP; Universidade de Ribeirão Preto<sup>2</sup>, Ribeirão Preto, SP, Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Em mulheres pós-menopausadas, mudanças significativas ocorrem, que podem induzir doenças cardiovasculares, tais como o perfil lipídico aterogênico devido a um aumento nos níveis de colesterol total e LDL, e uma diminuição nos níveis de HDL. A terapia de reposição hormonal (TRH) pode evitar essas mudanças no perfil lipídico.

**Objetivo:** Determinar os efeitos da TRH constituída por estradiol transdérmico e acetato de medroxiprogesterona nos parâmetros bioquímicos e lipídicos de mulheres brasileiras pós-menopausadas.

**Métodos:** Este é um estudo prospectivo, longitudinal, aberto, no qual trinta mulheres pós-menopausadas receberam estradiol em gel transdérmico (1 mg/dia) de forma contínua, combinado com acetato de medroxiprogesterona (MPA) (5 mg/dia) por 12 dias/mês. Os seguintes parâmetros foram determinados: colesterol total, triglicérides, lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-colesterol), glicose, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT) e hormônio folículo estimulante (FSH).

**Resultados:** Os parâmetros do perfil lipídico mostraram uma diminuição não-significante, enquanto os níveis de GGT e FSH apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa.

**Conclusões:** O tratamento com estradiol em gel transdérmico não mostrou um impacto significativo no perfil lipídico, de forma que não resultou em um efeito benéfico nos marcadores de doenças cardiovasculares, sugerindo que a dose, modo de administração e o tempo de tratamento foram importantes para esses resultados. Além disso, o tratamento com dose baixa e modo de administração transdérmico também demonstrou um significativo efeito hepático nessa população. Dessa forma, esse tratamento pode fornecer efeitos interessantes sobre o perfil lipídico em mulheres brasileiras pós-menopausadas. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):617-622)

**Palavras-chave:** Estradiol, pós-menopausa, doenças cardiovasculares, lipídeos, hormônios/administração & dosagem.

### Summary

**Background:** In postmenopausal women, significant changes occur that can induce cardiovascular diseases, such as atherogenic lipid profile, due to an increase in total cholesterol and LDL levels, and a decrease in HDL cholesterol levels. The hormone replacement therapy (HRT) can prevent these changes in lipid profile.

**Objective:** Verify the effects of HRT consisting of transdermal estradiol gel associated with medroxyprogesterone acetate on the lipid profile and biochemical parameters in Brazilian postmenopausal women.

**Methods:** This study is an open prospective longitudinal study, in which thirty postmenopausal women received transdermal estradiol gel (1 mg/day) continuously combined with oral medroxyprogesterone acetate (MPA) (5 mg/day) for 12 days/month. The following parameters were determined: total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL), glucose, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT) and follicle-stimulating hormone (FSH).

**Results:** The parameters of the lipid profile did not show a significant decrease, while the levels of GGT and FSH had a statistically significant decrease.

**Conclusions:** the treatment with transdermal estradiol gel did not have a significant impact on the lipid profile, thus not resulting in a beneficial effect on cardiovascular disease markers, suggesting that the dose, administration route and the time of treatment were important for these results. Moreover, the treatment using small dose and the transdermal administration route also had a significant hepatic effect in this population. Therefore, this treatment might provide interesting effects on the lipid profile in Brazilian postmenopausal women. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):571-575)

**Key Words:** estradiol; lipids; postmenopause; cardiovascular diseases; hormones/administration & dosage.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Maria Regina Torqueti Toloj •

Bloco M, sala 327, Av do Café, s/n, Monte Alegre, CEP: 14040-903 - Ribeirão Preto/SP, Brasil.

E-mail: torqueti@fcrp.usp.br

Artigo recebido em 06/04/08; revisado recebido em 25/11/08; aceito em 29/05/09

## Introdução

Na menopausa, a falência ovariana resulta em um estado de hipostrogenismo. Com o aumento da expectativa de vida, as mulheres vivem um terço de suas vidas sob um estado de deficiência de estrogênio; logo, as conseqüências dessa deficiência tornam-se relevantes para a qualidade de vida em mulheres pós-menopausadas<sup>1,2</sup>. Os sintomas característicos no período da pós-menopausa são fogachos, suores, dispareunia, atrofia urogenital e depressão<sup>3,4</sup>. A deficiência crônica de estrogênio pode causar osteoporose e doenças cardiovasculares (DCV), que são a principal causa de morte e o maior contribuinte à incapacidade em mulheres<sup>5,6</sup>.

Após a menopausa, mudanças significantes ocorrem, que podem levar às doenças cardiovasculares, tais como o perfil lipídico aterogênico, devido à um aumento nos níveis de colesterol total e LDL-colesterol e uma diminuição nos níveis de HDL-colesterol<sup>6,7</sup>. Adicionalmente, outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento das DCV, como por exemplo, o aumento no fibrinogênio<sup>8</sup>, fator VII<sup>9</sup>, inibidor de ativação de plasminogênio (PAI-1)<sup>10</sup> e níveis de glicemia<sup>11</sup>.

Atualmente a terapia de reposição hormonal (TRH) geralmente envolve estrogênio em combinação com progesterona e tem o objetivo de tratar os sintomas da menopausa e prevenir a osteoporose, de forma a aumentar a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa<sup>3</sup>.

A prevenção das DCV induzidas por TRH é um assunto controverso, porque achados relevantes no estudo HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)<sup>12</sup> mostraram que a TRH constituída por estrogênio equino conjugado (EEC), associado com acetato de medroxiprogesterona (MPA) não foi eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa com DCV estabelecida. O estudo WHI (Women's Health Initiative)<sup>13</sup>, um teste controlado randomizado de prevenção primária, usando EEC 0,625mg + MPA 2,5 mg, mostrou que o grupo recebendo TRH apresentava um risco aumentado significativo de eventos cardiovasculares e tromboembólicos, e de câncer de mama, quando comparado com o grupo placebo sendo o estudo interrompido precocemente (seguimento de 5,2 anos).

Entretanto, muitos estudos observacionais epidemiológicos têm demonstrado que a TRH pode ter efeitos benéficos sobre a DCV. Esses efeitos benéficos incluem mudanças favoráveis nos níveis lipídicos, porque a TRH pode diminuir os níveis de colesterol total, LDL, Lp(a) e aumentar os níveis de HDL; dessa forma, o perfil lipídico torna-se não-aterogênico<sup>14-16</sup>.

Contudo, esses efeitos dependem do tipo de estrogênio, doses e rotas de administração utilizadas. O efeito da primeira passagem hepática parece ter um papel importante no perfil lipídico e nas alterações de parâmetros hemostáticos, por que ambos são produzidos no fígado. Os altos níveis de estrogênio administrados por via oral resultam em mudanças benéficas no perfil lipídico, mas aumentam os fatores hemostáticos, e dessa forma, também aumentam o risco de tromboembolismo venoso (TEV)<sup>17,18</sup>. Na administração de estrogênio pela via transdérmica, baixos níveis de estrogênio são utilizados; dessa forma, não há o efeito da primeira passagem hepática no fígado e conseqüentemente, essa rota de administração

tem um menor impacto no perfil lipídico e parâmetros homeostáticos do que a administração pela via oral<sup>19</sup>.

O presente estudo tem o objetivo de determinar os efeitos da TRH constituída por estradiol em gel transdérmico associado à acetato de medroxiprogesterona (MPA) sobre o perfil lipídico e parâmetros bioquímicos em mulheres brasileiras pós-menopausadas.

## Métodos

### Pacientes

A seleção de pacientes foi conduzida pelo Serviço de Saúde da Universidade de São Paulo. Mulheres com útero intacto, apresentando amenorréia por um ano ou mais, com níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) > 30mIU/dl e um índice de massa corporal (IMC) < 32 kg/m<sup>2</sup> foram incluídas no presente estudo.

Os critérios de exclusão foram: uso de estrogênio ou progestágenos nos 3 meses anteriores ao estudo (*washout*), sangramento anormal, efeitos adversos com uso de estrogênio ou progestágenos, uso prévio de medicação que pudesse interferir com os níveis lipídicos, doença de pele, histórico de progressos ou distúrbios tromboembólicos atuais, doença imunológica, anormalidades clinicamente relevantes da função hemostática, hepática ou endócrina, câncer de mama ou câncer hormônio-dependente. Consentimento informado foi obtido de cada paciente antes da sua inclusão no estudo, tendo sido este aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

### Protocolo do estudo

Mulheres elegíveis foram tratadas com uma aplicação diária de estradiol em gel transdérmico contendo 1 mg de estradiol em 1 g de gel hidroalcoólico. Para evitar hiperplasia endometrial, 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA) oral foram administrados em 12 dias consecutivos durante cada mês. A terapia hormonal foi dada por um período de 6 meses.

Amostras de sangue venoso foram colhidas entre 8 e 10h da manhã, após um período de jejum noturno. As pacientes permaneceram sentadas por 10 minutos antes de venopunção. As amostras de sangue foram centrifugadas por 20 minutos a 2.500 rpm. As amostras de sangue venoso foram coletadas das voluntárias antes do tratamento e após 6 ciclos consecutivos de tratamento.

### Ensaio laboratoriais

Parâmetros Lipídicos: colesterol total [BE-PAK Colesterol (Fast Color), Bayer], HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidade) [HDL READS, Labetest Diagnostica], triglicérides [BE-PAK Triglicérides (Fast Color), Bayer]. Esses parâmetros foram determinados através de métodos enzimáticos e colorimétricos em um auto-analisador opeRA® Bayer. Níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) foram calculados pela fórmula de Friedewald: [LDL-colesterol] = [colesterol total] - [HDL-colesterol] - [triglicérides]/5. Níveis de VLDL-colesterol (lipoproteína de muito baixa densidade) foram

calculados pela fórmula: [VLDL-colesterol] = [triglicérides]/5<sup>20</sup>. Parâmetros bioquímicos: glicose [BE-PAK Glicose, Bayer], AST (aspartato aminotransferase) [T01-1746-85, Bayer], ALT (alanina aminotransferase) [T01-1756-85, Bayer], GGT (gama glutamil-transferase) [T01-1913-01, Bayer]. Todos os parâmetros acima foram determinados por métodos enzimáticos e colorimétricos em um auto-analisador opeRA® Bayer. Os níveis de FSH (hormônio folículo-estimulante) [Immulate FSH, DPC Medlab], foram determinados pelo método quimioluminescente no auto-analisador Immulate-1®DPCMedline. As análises laboratoriais pré e pós-tratamento foram realizadas concomitantemente, a fim de minimizar variações interensaio.

### Análise estatística

Todos os dados estatísticos são expressos como média ± DP. A comparação entre valores pré e pós-tratamento foi realizada pelo teste *t* de Student paramétrico para dados pareados. Valores de *p* < 0,05 foram considerados significantes.

### Resultados

A Tabela 1 mostra as características físicas e clínicas das 30 mulheres que foram selecionadas para o estudo. Durante o período de tratamento, nenhuma alteração significativa foi encontrada em relação à IMC, pressão diastólica e pressão sistólica.

Quatro pacientes eram fumantes. Nenhuma paciente usava medicação que pudesse interferir com os ensaios lipídicos e bioquímicos.

A Tabela 2 mostra o perfil lipídico e os parâmetros bioquímicos de 30 pacientes que receberam uma administração diária de 1 mg de estradiol em gel transdérmico, combinado com 5 mg de MPA oral durante 12 dias consecutivos cada mês. Todos os parâmetros foram determinados antes do tratamento (T0) e ao fim do período de tratamento de 6 meses (T1).

Não houve uma diminuição significativa em nenhum dos parâmetros do perfil lipídico. A diminuição dos níveis séricos do colesterol total foi de 4,6%, triglicérides, 8,3%, LDL, 2,6%, VLDL, 11,3% e HDL, 5,0% em comparação com T0.

Após o tratamento, nenhuma mudança significativa foi observada nos níveis de glicose, AST e ALT. Entretanto, os níveis de GGT e FSH apresentaram diminuição significativa, de 34,2% (*p*=0,0170) e 36,6% (*p*<0,0001) respectivamente.

### Discussão

Os resultados mostraram que todos os parâmetros do perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicérides), apresentaram uma redução; entretanto, essa redução não foi estatisticamente significativa, então o tratamento não resultou em um efeito benéfico nos marcadores de doença cardiovascular. Entretanto, houve uma diminuição significativa nas enzimas hepáticas; esses resultados sugerem que, a despeito da dose e da via de administração, o estradiol tem um impacto no fígado.

Tabela 1 - Características dos Indivíduos

Parâmetro	Média ± DP	Varição
Idade (anos)	49,07 ± 4,7	39 - 61
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,01 ± 4,0	22 - 31
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120 ± 15,0	100 - 160
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80 ± 11,0	60 - 100

IMC - índice de massa corporal; Dados são expressos como média ± desvio padrão (DP).

Tabela 2 - Alterações em parâmetros lipídicos e bioquímicos

Parâmetros	Basal (T0) n = 30	Após 6 Meses (T1) n = 30	Valor de <i>p</i> *	Valor de Referência
Colesterol total (mg/dl)	213,80 ± 39,46	203,87 ± 36,81	0,1013	< 200
Triglicérides (mg/dl)	123,80 ± 59,13	113,47 ± 45,60	0,3735	< 150
LDL (mg/dl)	126,73 ± 36,40	123,37 ± 31,76	0,5666	< 130
VLDL (mg/dl)	25,39 ± 14,34	22,51 ± 8,94	0,2765	< 30
HDL (mg/dl)	60,43 ± 12,69	57,43 ± 11,12	0,1037	> 45
Glicose (mg/dl)	80,47 ± 11,14	83,03 ± 11,08	0,1905	70 - 110
AST (U/l)	19,43 ± 11,00	17,37 ± 7,50	0,3447	5 - 40
ALT (U/l)	24,90 ± 19,60	24,50 ± 12,71	0,3055	5 - 40
GGT (U/l)	37,23 ± 26,10	24,50 ± 12,71	0,0170**	13 - 47
FSH (mUI/ml)	63,52 ± 36,71	40,28 ± 30,21	< 0,0001**	42-126

LDL - lipoproteína de baixa densidade; VLDL - lipoproteína de muito baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade; Aspartato Aminotransferase (AST); Alanina Aminotransferase (ALT); Gama Glutamil Transferase (GGT); Hormônio Folículo Estimulante (FSH). Dados são expressos como média ± desvio padrão (DP) \*Determinado por teste *t* pareado. \*\**p* < 0,05.

Vários estudos mostraram que a proteção cardiovascular promovida pela TRH deve-se a um efeito do estrogênio sobre o perfil lipídico. O estrogênio diminui os níveis de colesterol total e LDL e aumenta os níveis de HDL, tornando o perfil lipídico menos aterogênico, revertendo suas alterações durante a menopausa<sup>14-16</sup>. Entretanto, esse efeito benéfico depende de dois principais fatores na TRH: via de administração e progestágenos.

Alguns estudos mostraram que a via de administração oral do estrogênio tem um grande impacto sobre o perfil lipídico, por que ela utiliza altos níveis de estrogênio em comparação com outras vias, devido à problemas de biodisponibilidade, tais como a transformação de estrogênio em estrona no intestino e o efeito da primeira passagem hepática. Esses níveis de estrogênio aumentam a atividade das enzimas hepáticas lipases e consequentemente, os níveis do colesterol total e LDL diminuem e a síntese de HDL, principalmente a fração HDL<sub>2</sub>, é estimulada, dessa forma diminuindo o risco de DCV<sup>21,22</sup>. Na via transdérmica, a dose de estrogênio é menor do que na via oral, evitando o efeito da primeira passagem hepática, de forma que o efeito da via transdérmica no perfil lipídico é atrasado e, de certa forma, atenuado<sup>23-25</sup>. Assim, os efeitos da via transdérmica no perfil lipídico somente se tornam aparentes após terapia prolongada.

Contudo, o principal efeito colateral da TRH, que é o tromboembolismo venoso (TEV), tem menor incidência pela via transdérmica. Estudos têm mostrado que o risco de TEV é maior entre usuárias de TRH por via oral do que em não-usuárias, ou usuárias de TRH via transdérmica<sup>19,26</sup>. Dessa forma, a via transdérmica promove o efeito benéfico sobre o perfil lipídico com menor risco de TEV.

No presente estudo, mostramos que o estradiol em gel transdérmico não teve um efeito significativo no perfil lipídico, embora tenha havido uma diminuição de todos os parâmetros analisados. Esses resultados estão provavelmente associados à fatores como a via transdérmica de administração, a curta duração da terapia e os progestágenos.

Hirvonen e cols.<sup>27</sup> comparou o efeito do uso de estradiol transdérmico com o uso oral associado com MPA, sobre o perfil lipídico em mulheres pós-menopausadas. Os resultados mostraram que a TRH oral resultou em uma redução significativa nos níveis de colesterol total após 12 meses de tratamento. A TRH por via transdérmica com 1 mg de estradiol mostrou uma pequena, mas estatisticamente significativa diminuição nos níveis de colesterol total e triglicérides durante a fase progestagênica após 12 meses, enquanto que o grupo recebendo 2 mg de estradiol em gel não mostrou alterações significativas nos níveis lipídicos. Karjalainen e cols.<sup>28</sup> compararam o efeito da TRH com estradiol transdérmico (estradiol em gel 1,0 mg) e oral (valerato de estradiol 2,0 mg) sobre o perfil lipídico. A terapia transdérmica era constituída de estradiol em gel e a terapia oral por valerato de estradiol. As mulheres hysterectomizadas, pós-menopausadas, receberam tratamento por 6 meses e os resultados mostraram que ambos os tratamentos induziram a mudanças antiaterogênicas no perfil lipídico, demonstradas por uma diminuição nos níveis de colesterol total e LDL; entretanto, a TRH via oral resultou em aumento dos níveis de triglicérides e HDL.

Em nosso estudo, observamos resultados similares àqueles de Hirvonen e cols.<sup>27</sup>, apesar do fato que estes<sup>27</sup> tiveram um período de tratamento mais longo do que o utilizado em nosso estudo. Por sua vez, Karjalainen e cols.<sup>28</sup> verificaram um efeito benéfico sobre o perfil lipídico usando estradiol conjugado. Portanto, o estudo sugere que o progestágeno pode interferir com os efeitos do estrogênio sobre o perfil lipídico, diminuindo os efeitos benéficos que este último pode gerar sobre o perfil lipídico, principalmente com a TRH via transdérmica, cujo efeito benéfico é muito atenuado.

A interferência dos progestágenos nos efeitos dos estrogênios sobre o perfil lipídico depende da androgenicidade dos primeiros progestágenos. Os progestágenos que são derivados da testosterona exercem uma grande interferência sobre os efeitos do estrogênio no perfil lipídico, anulando seus efeitos benéficos<sup>29</sup>. Entretanto, os progestágenos derivados da progesterona exercem uma menor interferência no perfil lipídico<sup>30</sup>.

Em nosso estudo, não foi possível verificar o efeito da MPA sobre o perfil lipídico por que não havia um grupo de tratamento recebendo estradiol conjugado. Entretanto, é necessário dizer que a MPA pode ter interferido com as mudanças induzidas pelo estrogênio no perfil lipídico.

Pang e cols.<sup>31</sup> compararam tratamentos com estradiol em gel transdérmico conjugado e associado com MPA por 2 anos. Os resultados mostraram que os níveis de colesterol total diminuíram de forma significativa com os dois tipos de tratamento, os níveis de LDL diminuíram de forma significativa no grupo que usou MPA e os níveis de HDL e triglicérides não mostraram mudança significativa em nenhum dos dois tipos de tratamento.

Portanto, o tratamento com MPA teve um impacto mais positivo do que o tratamento com estradiol conjugado. O estudo PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions)<sup>15</sup> comparou o tratamento com EEC associado com MPA e com progesterona micronizada durante 3 anos de tratamento. Os resultados mostraram que os níveis de HDL aumentaram significativamente no grupo que usou EEC conjugado e EEC associado com progesterona micronizada em relação aos outros grupos; os níveis de LDL diminuíram, mas essa diferença não foi significativa. Os níveis de triglicérides aumentaram em todos os grupos tratados com TRH e os níveis de colesterol total diminuíram nos grupos tratados com EEC associado com MPA. Portanto, o tratamento com estrogênio conjugado e associado com progestágenos pode ter induzido uma melhora no perfil lipídico; entretanto, o EEC conjugado e associado com progesterona micronizada apresentou melhores resultados em relação aos níveis de HDL.

Sendo assim, podemos sugerir que o tratamento com estradiol em gel transdérmico pode induzir um efeito benéfico sobre o perfil lipídico, considerando que dois fatores importantes foram observados: o tempo de tratamento e a associação com progestógenos.

Os níveis de glicose e insulina estão associados com o risco de DCV. Os estudos com contraceptivos orais (CO) mostraram um efeito negativo sobre a tolerância a carboidratos; entretanto, o progestágeno dos CO é o responsável por esse efeito. Estudos verificaram um efeito benéfico da TRH sobre

o metabolismo de carboidratos, representado pela diminuição da glicemia e insulinemia<sup>14,32</sup>; essa redução pode contribuir para a diminuição das DCV, mas estudos adicionais são necessários para estabelecer esse possível efeito positivo da TRH sobre o metabolismo de carboidratos.

O perfil enzimático hepático constituído pelas enzimas ALT, AST e GGT mostrou uma diminuição em todas as enzimas, mas os níveis de GGT apresentaram uma diminuição significativa.

Esses resultados sugerem que o efeito de primeira passagem hepática é menor na rota transdérnica, quando comparado ao efeito pela via oral, além de ter um efeito benéfico sobre a diminuição da GGT. Lox e cols.<sup>33</sup> mostraram que o tratamento com tamoxifeno para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa aumentava de maneira significativa os níveis de AST, ALT e GGT. Entretanto, esse aumento estava dentro da variação normal, sugerindo que o tratamento não havia induzido à insuficiência hepática. Perry e Wisemen<sup>34</sup> verificaram o efeito do valerato de estradiol combinado com noretisterona em mulheres na pós-menopausa. Os resultados mostraram que após 3 anos de tratamento, os níveis de AST e ALT diminuiram significativamente, mas essas mudanças foram pequenas e seu significado clínico era incerto.

Dessa forma, no presente estudo, demonstramos que o tratamento com gel de estradiol transdérnico não teve um

grande impacto nos marcadores de doenças cardiovasculares de perfil lipídico, sugerindo que a dose e o tempo de tratamento foram responsáveis por esses resultados. Os efeitos hepáticos desse tratamento mostraram um impacto no fígado a despeito da pequena dose do estradiol e da rota de administração via transdérnica, mas esse impacto tem significância clínica incerta.

### Agradecimentos

Agradecemos a Márcia Rodrigues Fernandes, Luisa Helena Dias Costa e Marlise Bonetti Agostinho Montes por sua ajuda.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Daniel Callejon pela Universidade de São Paulo.

## Referências

1. Burkman RT, Collins JA, Greene RA. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185 (Suppl 2): S13-S23.
2. Kenemans P, Van Unnik GA, Mijatovic V, Van der Mooren MJ. Perspectives in hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2001; 38 (Suppl.1): S41-S48.
3. Al-Azzawi F. The menopause and its treatment in perspective. *Postgrad Med.* 2001; 77: 292-304.
4. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol.* 2002; 100: 1209-18.
5. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1105-10.
6. Gensini GF, Micheli S, Prisco D, Abbate R. Menopause and risk cardiovascular disease. *Thromb Res.* 1996; 84: 1-19.
7. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas.* 1990; 12: 321-31.
8. Lee AJ, Lowe GDO, Smith WCS, Tunstall-Peda H. Plasma fibrinogen in women: relationship with oral contraception, the menopause and HRT. *Br J Haematol.* 1993; 83: 616-21.
9. Meade TW, Haines AP, Imerson JD, Stirling Y, Thompson SG. Menopausal status and haemostatic variables. *Lancet.* 1983; 1: 22-4.
10. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheny T, Xu P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 1995; 91: 1952-8.
11. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and clonidine in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest.* 1993; 23: 466-73.
12. Hulley S, Grady D, Bush, T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998; 7: 605-13.
13. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002; 288: 321-33.
14. Nalbusi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1069-75.
15. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factor in postmenopausal women. *JAMA.* 1995; 273: 199-208.
16. Cökmen O, Eyi EGY. Hormone replacement therapy and lipid-lipoprotein concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 85: 31-41.
17. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet.* 1996; 348: 977-80.
18. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet.* 1996; 348: 981-3.
19. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003; 362: 428-32.
20. Bachorik PS, Rifkind BM, Kwiterovich PO. Lipids and dyslipoproteinemia In: Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods.* 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 208-36.
21. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoprotein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 925-30.

22. Wash BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 1994; 35: 2083-93.
23. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, De Lognieres B, Cusan L, Dupont P, et al. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or cyclic association with utrogestran in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 373-9.
24. Lindgren R, Berg G, Hammar M, Larsson-Cohn U, Olsson AG. Plasma lipid and lipoprotein effects of transdermal administration of estradiol and estradiol/norethisterone acetate. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol.* 1992; 47: 213-21.
25. Mattsson LA, Samsioe G, von Schoultz B, Uvebrandt M, Wilklund I. Transdermally administered oestradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate: the effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *Br J Obstetr Gynecol.* 1993; 100 (5): 450-3.
26. Callejon DR, Franceschini SA, Montes MBA, Toloí MRT. Hormone replacement therapy and hemostasis: effects in Brazilian postmenopausal women. *Maturitas.* 2005; 52: 249-55.
27. Hirvonen E, Lamberg-Allardt C, Lankinen KS, Geurts P, Wilén-Rosenqvist G. Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104 (Suppl.16): 19-25.
28. Karjalainen A, Heikkinen J, Savolainen MJ, Bäckström AC, Salinto M, Kesäniemi YA. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiol gel therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104 (Suppl.16): 38-43.
29. Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 950-5.
30. Crook D, Godsland IF, Hull J, Stevenson JC. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and oestradiol -17b: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance. *Br J Obstet Gyneacol.* 1997; 104: 298-304.
31. Pang SC, Greendale GA, Cedars MI, Gambone JC, Lozano K, Eggena P, et al. Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 1993; 59: 76-82.
32. Barrett-Connor E, Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis.* 1990; 10: 531-4.
33. Lox C, Ronaghan C, Cobos E. Blood chemistry profile in menopausal women administered tamoxifen for breast cancer. *Gen Pharmac.* 1998; 30: 121-4.
34. Perry W, Wiseman RA. Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over 3 years in postmenopausal women: effects on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. *Maturitas.* 2002; 42: 157-64.