ALTAMIRO RIBEIRO DIAS JUNIOR

Efeitos das terapêuticas com estrogênios eqüinos conjugados ou raloxifeno sobre a rigidez arterial em mulheres na pós-menopausa

Tese apresentada ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Prof. Dr. Nilson Roberto de Melo

SÃO PAULO

2005

Dedicatória

Dedico esta tese a meus pais, ***Vânia*** *e* ***Altamiro****, que, em cada fase de minha vida e da vida de meus irmãos, nos forneceram os instrumentos necessários e ensinaram como utilizá-los. No entanto, tiveram a sabedoria e coragem de nunca manejá-los por nós, e sim permitir que o fizéssemos por nós mesmos, para que desta forma pudéssemos construir nossa própria identidade.*

A meus irmãos ***Ricardo****,* ***Álvaro****,* ***Valéria*** *e* ***Deborah,*** *com quem divido amor intenso — o qual se renova a cada dia, e há de ser, concretizando meus sonhos, o mesmo sentimento que moverá o relacionamento de nossos futuros filhos.*

À minha avó ***Dulce,*** *que me ensinou e ensina como devemos nos adaptar ao dinamismo e às mudanças da vida.*

A meu avô ***Aniello,*** *cuja lembrança me traz alegria e a certeza de que sua alma sempre estará a zelar por mim, como ele fez em vida.*

*Às minhas cunhadas **Karin** e **Carol**, e aos meus cunhados **André** e **Scott**, o agradecimento por amarem meus irmãos, e por também se tornarem meus irmãos.*

*À minha querida e quase esposa **Patrícia,** o orgulho de ter alguém tão grandiosa a meu lado, a qual, com seus gestos e atitudes, exuberantemente me demonstra o que é o amor.*

Agradecimentos

Ao Dr. ***Amit Nussbacher,*** *pela oportunidade de conviver com alguém tão nobre e capaz.*

Ao Prof. ***Nilson Roberto de Melo,*** *meu orientador e amigo, pelas valiosas e oportunas considerações.*

Ao Dr. ***Otávio Celso Eluf Gebara****, por seu entusiasmo contagiante.*

Ao Prof. Dr. ***Maurício Wanjgarten,*** *pelo carinho e permissão de realizar este trabalho junto a seus assistentes do Departamento de Cardiogeriatria do Instituto do Coração da FMUSP.*

À srta. ***Adriana Quadros,*** *pelo auxílio na formatação desta tese.*

À estimada Dona ***Nívia Gomes Basile,*** *pela correção ortográfica.*

Às ***participantes*** *deste estudo, pela confiança e seriedade adotadas no transcorrer do mesmo.*

Sumário

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Resumo

Summary

página

1. INTRODUÇÃO 1

1.1. Mecanismos de ação dos estrogênios no sistema cardiovascular 4

1.1.1. Perfil lipídico 4

1.1.2. Fatores Hemostáticos 4

1.1.2.1. Coagulação 4

1.1.2.2. Fibrinólise 5

1.1.3. Efeitos Hemodinâmicos 6

1.2. Estudos observacionais e experimentais *versus* estudos duplo-cegos e randomizados: a ação dos estrogênios no sistema cardiovascular é de fato benéfica? 7

1.3. Drogas alternativas 11

1.4. Mecanismos de ação do raloxifeno 13

1.4.1. Perfil lipídico 13

1.4.2. Coagulação 13

1.4.3. Fibrinólise 13

1.4.4. Hemodinâmica 14

1.5. Importância da rigidez arterial como fator de risco cardiovascular 15

1.6. Envelhecimento vascular bem sucedido: os hormônios femininos têm papel protetor? 19

2. PROPOSIÇÃO 22

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 24

3.1. Desenho do estudo, critérios de inclusão e exclusão das participantes 25

3.2. Protocolo de investigação clínica 29

3.3. Variáveis analisadas 31

3.3.1. Mensuração das velocidades de onda de pulso carótida-femoral e fêmoro-pediosa 31

3.3.2. Registro do índice de amplificação através da tonometria 35

3.4. Análise estatística 39

4. RESULTADOS 40

4.1. Características da população do estudo 41

4.1.1. Idade e tempo de menopausa 41

4.1.1.1. Idade 41

4.1.1.2. Tempo de menopausa 43

4.1.2. Variáveis hemodinâmicas na condição basal: Pressão arterial e freqüência cardíaca 43

4.1.3. Índices de rigidez arterial na condição basal 45

4.2. Efeito das intervenções farmacológicas 46

4.2.1. Hemodinâmica 46

4.2.2. Índices de rigidez arterial 49

4.3. Correlação entre os índices de rigidez arterial com a idade e as variáveis hemodinâmicas 53

4.4. Correlação entre a rigidez arterial basal e o efeito da intervenção farmacológica sobre os índices de rigidez 55

4.4.1. Velocidade de onda de pulso carótida-femoral 55

4.4.2. Velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa 58

4.4.3. Índice de amplificação 60

5. DISCUSSÃO 62

6. CONCLUSÕES 77

7. ANEXOS 79

8. REFERÊNCIAS 87

Lista de Tabelas

		página
Tabela 1	Idade das participantes	42
Tabela 2	Pressão arterial sistólica na condição basal	44
Tabela 3	Pressão arterial diastólica na condição basal	44
Tabela 4	Freqüência cardíaca na condição basal	44
Tabela 5	Velocidade de onda de pulso carótida-femoral na condição basal	45
Tabela 6	Velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa na condição basal	45
Tabela 7	Índice de amplificação na condição basal	45
Tabela 8	Efeito do placebo sobre a pressão arterial e freqüência cardíaca	46
Tabela 9	Efeito dos EEC sobre a pressão arterial e freqüência cardíaca	47
Tabela 10	Efeitos do raloxifeno sobre a pressão arterial e freqüência cardíaca	47
Tabela 11	Efeito do placebo sobre a VOP CF, VOP FP e IA	49
Tabela 12	Efeito do EEC sobre a VOP CF, VOP FP e IA	49
Tabela 13	Efeito do raloxifeno sobre a VOP CF, VOP FP e IA	50
Tabela 14	Correlação entre os índices de rigidez arterial com a idade e as variáveis hemodinâmicas	53
Tabela 15	Correlação entre o IA basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica nos grupos de estudo	56
Tabela 16	Correlação entre a VOP CF basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica nos grupos de estudo	58
Tabela 17	Correlação entre a VOP FP basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica nos grupos de estudo	60
Tabela 18	Resumo dos estudos que analisaram a rigidez arterial	70

Lista de Figuras

		página
Figura 1	Esquema do enrijecimento arterial	18
Figura 2	Representação esquemática das conseqüências da rigidez arterial e disfunção endotelial	20
Figura 3	Monitor de vídeo, aparelho de eletrocardiograma, Doppler	31
Figura 4	Doppler para as medidas das velocidade de onda de pulso ..	32
Figura 5	Representação gráfica das variações de distâncias (ΔS) das velocidades de onda de pulso	34
Figura 6	Representação gráfica da variações de tempo (Δt) velocidades de onda de pulso	34
Figura 7	Tonômetro	35
Figura 8	Foto ilustrativa do contato do tonômetro com a artéria	36
Figura 9	Representação gráfica do elemento piezoelétrico	37
Figura 10	Representação gráfica do cálculo do índice de amplificação .	38
Figura 11	Distribuição de idade das participantes	42
Figura 12	Distribuição das pacientes por tempo de menopausa	43
Figura 13	Efeitos das intervenções farmacológicas sobre as variáveis hemodinâmicas	48
Figura 14	Efeitos do placebo, EEC e raloxifeno sobre a VOP CF, VOP FP	51
Figura 15	Efeitos do placebo, EEC e raloxifeno sobre o IA	52
Figura 16	Correlação entre a VOP CF e idade das pacientes (basal)	54
Figura 17	Correlação entre a VOP CF e PAS basal	54
Figura 18	Correlação entre o IA basal e a sua variação percentual no grupo geral após a intervenção farmacológica	57
Figura 19	Correlação entre o IA basal e a sua variação percentual no grupo dos EEC após a intervenção farmacológica	57
Figura 20	Correlação entre a VOP CF basal e a sua variação percentual no grupo geral após a intervenção farmacológica	59
Figura 21	Correlação entre a VOP CF basal e a sua variação percentual no grupo dos EEC após a intervenção farmacológica	59

Figura 22 Correlação entre a VOP FP basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica no grupo geral 61

Figura 23 Correlação entre a VOP FP basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica no grupo dos EEC 61

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AMP	Acetato de Medroxiprogesterona
AVC	Acidente Vascular Cerebral
EEC	Estrogênios Eqüinos Conjugados
FC	Freqüência Cardíaca
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HDL-C	Lipoproteína de Alta Densidade- Colesterol
IA	Índice de Amplificação
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL-C	Lipoproteína de Baixa Densidade – Colesterol
LH	Hormônio Luteinizante
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SERMs	Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrogênios
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TH	Terapêutica Hormonal
t-PA	Ativador do Plasminogênio Tecidual
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
VOP CF	Velocidade de Onda de Pulso Carótida-Femoral
VOP FP	Velocidade de Onda de Pulso Fêmoro-Pediosa
ΔS	Variação de Distância
ΔT	Variação de Tempo

Resumo

Resumo

Dias Jr. AR. *Efeitos das terapêuticas com estrogênios eqüinos conjugados ou raloxifeno sobre a rigidez arterial em mulheres na pós-menopausa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 102p.

INTRODUÇÃO: A rigidez arterial é fator de risco cardiovascular pouco estudado e importante determinante de sobrecarga cardiovascular, estando associada ao envelhecimento. Analisou-se a ação das terapêuticas com estrogênios eqüinos conjugados (EEC) ou raloxifeno sobre os índices de rigidez, com o intuito de se observar a influência destas medicações na rigidez arterial, bem como se as mesmas são capazes de influenciar o envelhecimento vascular bem sucedido. MÉTODOS: Realizou-se estudo duplo cego, randomizado, placebo-controlado, que envolveu sessenta e sete mulheres saudáveis, normotensas e com 1 a 10 anos de menopausa, divididas em três grupos de 24, 25 e 18 mulheres. Estas receberam placebo, 0,625 mg EEC ou 60 mg de raloxifeno, respectivamente, 1 comprimido por dia, por 4 meses consecutivos. Analisou-se a rigidez arterial, através da avaliação das velocidades de onda de pulso carótida-femoral (VOP CF), fêmoro-pediosa (VOP FP), e do índice de amplificação (IA) da pressão sistólica na artéria carótida. RESULTADOS: Não se observou qualquer alteração dos índices de rigidez arterial associada às intervenções farmacológicas no grupo placebo (VOP CF pré *x* pós: 644 *x* 626 cm/s, p= 0,09; VOP FP pré *x* pós: 1006 *x* 1012 cm/s, p= 0,77; IA pré *x* pós = 30 *x* 29%, p= 0,55), no grupo EEC (VOP CF pré *x* pós: 642 *x* 600 cm/s, p= 0,11; VOP FP pré *x* pós: 952 *x* 971 cm/s, p= 0,66; IA pré *x* pós: 25 *x* 32%, p= 0,82) e no grupo raloxifeno (VOP CF pré *x* pós: 636 *x* 601 cm/s, p= 0,12; VOP FP pré *x* pós: 964 *x* 941 cm/s, p= 0,62; IA pré *x* pós:25 *x* 25%, p= 0,65). Apesar da ausência de ação das drogas sobre a rigidez arterial, houve uma correlação significativa entre o grau de rigidez arterial basal e a resposta à intervenção farmacológica, particularmente no grupo EEC, de tal maneira que a redução dos índices de rigidez neste grupo foi proporcional ao nível de rigidez basal, apresentando as seguintes relações: VOP CF (r= -0,602, p= 0,001); VOP FP (r= -0,455, p= 0,022); IA (r= -0,410, p= 0,042). CONCLUSÃO: EEC e raloxifeno não parecem afetar a rigidez arterial de mulheres sadias e normotensas com menos de 10 anos de menopausa.

Descritores: 1. Pós-menopausa/ efeitos de drogas 2. Terapia de reposição hormonal/ métodos 3. Raloxifeno/ uso terapêutico 4. Terapia de reposição hormonal/ efeitos adversos 5. Complacência 6. Transtornos cerebrovasculares/ patologia.

Summary

DIAS JR, A. R. *Effects of therapies with conjugated equine estrogens or raloxifene on arterial stiffiness in post menopausal women* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 102p.

INTRODUCTION: Arterial stiffness has been recognized as a cardiovascular risk factor, an important determinant of the left ventricular overload and a marker of cardiovascular aging. However, the clinical impact of arterial stiffness and how it is affected by hormone therapy has not been fully investigated. This study analyzed the influence of conjugated equine estrogens (CEE) or raloxifene on arterial stiffness and how the may influence successful cardiovascular aging. METHODS: Sixty-seven healthy and normotensive women with 1 to 10 years of menopause were randomly assigned to one of three groups, with 24, 25, and 18 participants. They were given oral placebo, 0,625 mg of conjugated equine estrogen, or 60 mg of raloxifene, respectively, for 4 consecutive months. Arterial stiffness was evaluated by measurement of the carotid-femoral pulse wave velocity (PWV CF) and femoral-dorsalis pedis pulse wave velocity (PWV FP), and the systolic pressure augmentation index (AI) at the carotid artery obtained by applanation tonometry. RESULTS: None of the treatment regimens affected arterial stiffness: placebo (PWV CF before *x* after: 644 *x* 626 cm/s, p= 0.09; PWV FP before *x* after : 1006 *x* 1012 cm/s, p= 0.77; AI before *x* after = 30 *x* 29%, p= 0.55), CEE (PWV CF before *x* after: 642 *x* 600 cm/s, p= 0.11; PWV FP before *x* after: 952 *x* 971 cm/s, p= 0.66; AI before *x* after: 25 *x* 32%, p= 0.82) and raloxifene (PWV CF before *x* after: 636 *x* 601 cm/s, p= 0.12; PWV FP before *x* after: 964 *x* 941 cm/s, p= 0.62; AI before *x* afer:25 *x* 25%, p= 0.65). Despite the absence of statistically significant reduction in arterial stiffness with treatment, there was a significant correlation between basal stiffness and the degree of reduction in the indexes measured, indicating that the higher the basal stiffness, the greater the degree of reduction, particularly in the CEE group: PWV CF (r= -0.602, p= 0.001); PWV FP (r= -0.455, p= 0.022); AI (r= -0.410, p= 0.042). CONCLUSIONS: Conjugated equine estrogen and raloxifene do not seem to affect arterial stiffness of healthy normotensive women with less than 10 years of menopause.

Key words: 1. Post-menopause/ drugs effects 2. Hormone Replacement Therapy/ methods 3. Raloxifene/ therapeutic use 4. Hormone Replacement Therapy / adverse effects 5. Complacence 6. Cerebrovascular disease/ pathology.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam a maior causa de morbiletalidade na população feminina no período de pós-menopausa, verificando-se elevação da sua freqüência à medida que aumenta o tempo decorrido neste período.[1]

Até a idade da menopausa, a incidência de doenças cardiovasculares em mulheres é menor do que nos homens. Após esta fase de transição, constata-se grande ascensão na curva de incidência destas afecções nas mulheres, de tal sorte que a ocorrência de eventos cardiovasculares neste último grupo tende a se aproximar cada vez mais do grupo masculino. Tal fato já fez pensar que os esteróides femininos fossem os responsáveis por esta proteção.[2]

As modificações endócrinas observadas no climatério parecem ter importância significativa. Verifica-se nesse período menor nível estrogênico, além do fato de a estrona passar a ser o esteróide sexual predominante, com menor potência biológica do que o estradiol.[3]

Segundo SOULES e cols.[4], o climatério divide-se em: fase de *transição da menopausa*, que compreende o intervalo de tempo que antecede a última menstruação, caracterizado por variações do ciclo menstrual; a *perimenopausa,* período em que se inicia a variação no comprimento do ciclo menstrual maior do que 7 dias, e que se estende por até 12 meses após a menopausa; e a fase de *pós-menopausa,* que se inicia com a menopausa, postergando-se até o final da vida da mulher.

A terapêutica de reposição hormonal (TRH), administrada principalmente a partir de 1960, visa a corrigir as disfunções menstruais na perimenopausa, assim como reduzir os sintomas neurovegetativos e psicogênicos.[5,6] Outros benefícios são o de prevenir e tratar as alterações urogenitais[7], prevenção e tratamento da osteoporose[8] e prevenção da Síndrome de Alzheimer.[9]

Já os progestógenos têm a finalidade de proteger o endométrio de lesões hiperplásicas e neoplásicas.[10]

Com relação ao sistema cardiovascular, tradicionalmente se atribuia ao estrogênio ação benéfica sobre o mesmo. Isto se devia a forma de ação deste hormônio sobre fatores de risco cardiovascular, particularmente em relação aos lípides séricos, aos fatores hemostáticos e ao endotélio vascular.[11,12]

Revisaremos, a seguir, o conhecimento da ação dos estrogênios sobre o sistema cardiovascular.

1.1 MECANISMOS DE AÇÃO DOS ESTROGÊNIOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

1.1.1. Perfil lipídico

Estudos tanto em animais quanto em humanos têm mostrado mecanismos de ação pelos quais os estrogênios possam agir no sistema cardiovascular. A nível das lipoproteínas, os estrogênios provocam diminuição nos níveis do colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e elevação nos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), ações estas que resultam em perfil lipídico não aterogênico.[13,14,15,16]

1.1.2. Fatores Hemostáticos

1.1.2.1. Coagulação

Em relação à coagulação, o efeito dos estrogênios é menos claro. Algumas de suas ações resultam em maior tendência pró-trombótica, enquanto outras em tendência anti-trombótica.[17]

Por ocasião da fase de climatério pós-menopausa, o hipoestrogenismo propicia o aumento nos níveis de vários fatores de coagulação, tais como os fatores VII, VIII e o fibrinogênio.[18] O efeito da

idade, independente do hipoestrogenismo, também contribui para estas mudanças.[19]

A TH estrogênica reduz os níveis de fibrinogênio e antitrombina III (anticoagulante endógeno), com predomínio de tendência pró-trombótica, principalmente a nível venoso, onde verifica-se estase sangüínea, estando presentes células vermelhas, grande camada de fibrina e poucas plaquetas, condições estas que favorecem a formação de trombos, implicando aumento do risco de tromboembolismo.[20,21,22] Por outro lado, verifica-se aumento da Proteína C, efeito este que aponta no sentido antitrombótico.[23]

1.1.2.2. Fibrinólise

Assim como na coagulação, o efeito dos estrogênios na fibrinólise não é claro.

O nível do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) eleva-se por ocasião do climatério, fase pós-menopausa, podendo adversamente afetar a atividade fibrinolítica.[24]

O mecanismo pelo qual os estrogênios agem na fibrinólise ainda é controverso. A redução nos níveis plasmáticos do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) pode ser visto como efeito antifibrinolítico, por ser o t-PA o principal ativador da fibrinólise. No entanto, é importante considerar que a maioria dos antígenos de t-PA mensurados formam complexos com PAI-1, estando desta forma inativos. Estudos têm mostrado que antígenos de t-PA estão correlacionados aos níveis dos antígenos de PAI-1, fato este não

relacionado com a atividade de t-PA. Desta forma, o antígeno de t-PA representa primariamente os níveis do complexo t-PA- PAI-1, mais do que a atividade de t-PA propriamente dita. Assim sendo, a redução nos níveis do antígeno de t-PA representa incremento do potencial fibrinolítico.[25]

1.1.3. Efeitos Hemodinâmicos

Têm-se acumulado evidências de que a maior parte dos efeitos benéficos dos estrogênios decorra de sua ação direta a nível endovascular. O endotélio e as células da musculatura lisa expressam os dois receptores dos estrogênios, o *alfa* e o *beta*. Os estrogênios apresentam tanto o efeito vasodilatador rápido, através da via de canais iônicos e do óxido nítrico, quanto a ação de longo prazo, que previne lesão vascular e aterosclerose. Estes efeitos são mediados pela ação direta dos mesmos nas células endoteliais vasculares e nas da musculatura lisa. Acredita-se que a ação rápida dos estrogênios no vaso sanguíneo ocorra sem que haja nenhuma mudança na expressão gênica, portanto efeito não genômico; enquanto os efeitos de longo prazo envolvam mudanças na expressão gênica, constituíndo o efeito genômico.[26,27]

1.2 ESTUDOS OBSERVACIONAIS E EXPERIMENTAIS *VERSUS* ESTUDOS DUPLO CEGOS RANDOMIZADOS: A AÇÃO DOS ESTROGÊNIOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR É DE FATO BENÉFICA?

Baseando-se nos efeitos potencialmente protetores dos estrogênios sobre os fatores de risco cardiovascular, estudos observacionais vieram a corroborar os mecanismos de ação supostamente benéficos dos mesmos a este nível, como *o Nurse's Health Study.* Stampfer e colaboradores[28] acompanharam durante 10 anos 48.470 mulheres em pós-menopausa, com 30 a 63 anos. Observou-se que o risco de doenças coronarianas ou morte por doença cardiovascular foi quase 50% menor entre as usuárias de TH quando comparada às não usuárias.

Estudo experimental realizado em macacas demonstrou ação benéfica da TH quando administrada no início da fase de pós-menopausa. Constataram que em primatas castradas em uso de dieta saudável, submetidas a terapia hormonal imediatamente após a ooforectomia, houve redução da aterogênese. Este fato foi observado mesmo com dieta aterogênica após a castração das macacas. Já no grupo em que se iniciou a referida terapia dois anos após a castração, não se verificou tal benefício.[29]

Estudos observacionais e experimentais[28,29] pareciam, então, corroborar os benefícios da TH no sentido da diminuição de eventos cardiovasculares. No entanto, estudos observacionais são apenas geradores de hipóteses, necessitando de comprovação de seus achados através de

investigações mais rigorosas, como os prospectivos, duplo-cegos, randomizados e placebo-controlados.

Assim sendo, tais estudos foram desenhados com o intuito de se avaliar o papel da terapêutica hormonal na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em mulheres já portadoras de doença cardiovascular[30], bem como para a prevenção primária destes eventos, em mulheres sem afecção cardiovascular prévia.[31,32]

O estudo HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)*[30], idealizado com o intuito de avaliar a proteção secundária nas pacientes com doença coronariana prévia, submeteu 2763 mulheres com média etária de 66,7 anos a 0,625 mg/dia de estrogênios eqüinos conjugados (EEC) associado a 2,5 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona (AMP) continuamente. Observou-se aumento de eventos tromboembólicos, principalmente no primeiro ano de tratamento (22 eventos a cada 10.000 mulheres/ ano), ocorrendo redução nos anos subseqüentes. Ao final de 4,1 anos de pesquisa, não se evidenciou diminuição de eventos cardiovasculares, não se demonstrando, assim, benefício da TH para a prevenção secundária dos mesmos.

Desta forma, seu resultado iniciou um período de questionamento dos reais benefícios conferidos pela TH.

Em termos de prevenção primária, o estudo WHI (*Women's Health Initiative*)[31], grande estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, randomizado e de longa duração, envolveu mulheres predominantemente

saudáveis em dois braços: o primeiro, composto por mulheres não histerectomizadas, com média etária de 63,2 anos (8.506 pacientes), submetidas a 0,625 mg/dia de EEC associado a 2,5 mg/dia de AMP administrados continuamente, comparadas a 8.102 pacientes submetidas a placebo. Este braço foi interrompido em 2002 com 5,2 anos de seguimento, pois verificou-se aumento do risco absoluto para acidente vascular cerebral (8/10.000 mulheres/ ano), elevação na incidência de infarto agudo do miocárdio (7/10.000 mulheres/ ano), ascensão no número de tromboembolismo pulmonar venoso (8/10.000 mulheres/ ano) e aumento de câncer de mama (8/10.000 mulheres/ ano).

No segundo braço dessa mesma investigação, que foi constituída por 10.739 pacientes previamente histerectomizadas[32], submetidas apenas a 0,625 mg/dia de EEC ou placebo durante 6,8 anos , constatou-se aumento no risco absoluto de acidente vascular cerebral (12/10.000 mulheres/ ano), tendência a redução no câncer de mama, não se observando incremento na incidência de doença coronariana e de tromboembolismo pulmonar .

Baseando-se nas evidências do estudo HERS[30] para prevenção secundária, e WHI para prevenção primária[31], as Sociedades Brasileira e Americana de Cardiologia atualmente não recomendam o uso da TH com o intuito de prevenção cardiovascular.[33,34] Nesta mesma linha, o Consenso da Associação Brasileira de Climatério também, diante da ausência de comprovação sobre a ação da TH na prevenção de doenças cardiovasculares, não recomenda a sua administração em suas diferentes modalidades para este fim.[35]

Tendo em vista esta realidade repleta de questionamentos, têm-se procurado drogas alternativas que visem a minimizar os referidos potenciais de efeitos deletérios da TH.

1.3. DROGAS ALTERNATIVAS

Nesse sentido, surgiram opções terapêuticas como os moduladores seletivos dos receptores dos estrogênios (SERMs).

Os de 1ª geração, representados pelo tamoxifeno, são compostos não esteróides, estruturalmente semelhantes ao dietilestilbestrol, que inibem competitivamente a ligação dos estrogênios aos seus receptores. Usados inicialmente com o intuito de prevenir a recorrência do câncer de mama, causaram entusiasmo quando se constatou que conferiam proteção contra a osteoporose e doenças cardiovasculares. No entanto, podem aumentar o risco de câncer de endométrio, uma vez que têm efeito agonista sobre o mesmo.[36]

Dentre os SERMs de 2ª geração, o mais estudado é o raloxifeno, derivado do benzotiofeno. Apresenta ação agonista no tecido ósseo e no metabolismo lipídico. Sua ação antagonista verifica-se no endométrio e mamas, uma vez que não se observa estímulo do mesmo em mulheres na pós-menopausa, não aumentando a incidência de sangramento vaginal e hiperplasia endometrial. No tecido mamário, não produz efeitos proliferativos. Seus efeitos colaterais traduzem-se pelo aumento de fenômenos tromboembólicos, fogachos e cãimbras em membros inferiores.[37]

Por conferirem proteção mamária e endometrial, passaram a ser alternativa terapêutica para mulheres com fatores de risco para câncer

nestas duas topografias, além de serem opção terapêutica para situações em que se verificam outras contra-indicações à TH.

Pouco se sabe sobre os efeitos do raloxifeno sobre o sistema cardiovascular, bem como seu mecanismo de ação neste aparelho. Os benefícios da terapêutica com raloxifeno estão sob avaliação em grande estudo multicêntrico envolvendo mulheres em climatério na fase de pós-menopausa (*Raloxifene Use to Heart trial*).[38]

O uso do raloxifeno após a menopausa está associado à complexa alteração nos marcadores de risco cardiovascular, conforme discutiremos a seguir.

1.4. MECANISMOS DE AÇÃO DO RALOXIFENO

1.4.1. Perfil lipídico

O raloxifeno promove a diminuição nos níveis de LDL-C, sem alterar a concentração de HDL-C e triglicérides.[39]

1.4.2. Coagulação

Verifica-se redução na concentração sérica de fibrinogênio, importante fator de risco cardiovascular, e da homocisteína, atualmente também considerada fator de risco cardiovascular.[40]

1.4.3. Fibrinólise

Em termos de fibrinólise, o raloxifeno não interfere nos níveis plasmáticos dos antígeno de t-PA e PAI-1.[41]

1.4.4. Hemodinâmica

Do ponto de vista hemodinâmico, estudos recentes mostraram que o raloxifeno aumenta concentração de óxido nítrico, propiciando desta forma vasodilatação em mulheres saudáveis na pós-menopausa.[42,43]

1.5. IMPORTÂNCIA DA RIGIDEZ ARTERIAL COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

Trata-se de tópico pouco estudado e importante determinante de sobrecarga ventricular. Este evento independe do processo aterosclerótico e resulta do desgaste físico acumulado ao longo dos anos na parede de artérias de grande e médio calibre.[44]

A rigidez arterial está associada ao envelhecimento. Seus efeitos deletérios resultam no aumento da pós-carga vascular, com diminuição da reserva cardíaca e maior propensão a insuficiência cardíaca, a um aumento na pressão arterial (PA) e maior possibilidade de acidente vascular cerebral. Provocam também alterações endoteliais que aumentam a vulnerabilidade a eventos isquêmicos cardíacos ou cerebrais.[44]

O aumento na pós-carga decorrente da elevação do enrijecimento arterial diz respeito à dificuldade imposta pelo sistema vascular à ejeção de sangue pelo coração. Quanto maior a pós-carga, maior é a pressão gerada para que se obtenha um determinado fluxo sangüíneo.[45]

Diversos são os fatores relacionados ao sistema vascular que contribuem para a determinação da pós-carga. Na prática clínica, só é mensurado um componente, a resistência vascular sistêmica, por ser o principal elemento da pós-carga vascular, e por serem os outros de difícil mensuração. A resistência vascular sistêmica representa o componente não pulsátil da pós-carga, já que relaciona os elementos não pulsáteis de

pressão (pressão arterial média) e fluxo (fluxo sangüíneo médio, ou seja, débito cardíaco).[45]

Os componentes pulsáteis da pós-carga vascular são a rigidez das artérias de grande calibre e o impacto do retorno precoce à raiz da aorta de ondas refletidas, geradas na periferia do sistema vascular. São determinados pela natureza pulsátil com que tanto a pressão como o fluxo ocorrem no sistema cardiovascular, oscilando ao longo do ciclo cardíaco. A rigidez arterial faz com que para um determinado volume de sangue ejetado pelo coração seja gerada uma pressão maior, ao passo que o retorno precoce das ondas refletidas amplifica a pressão sistólica na raiz da aorta.[46]

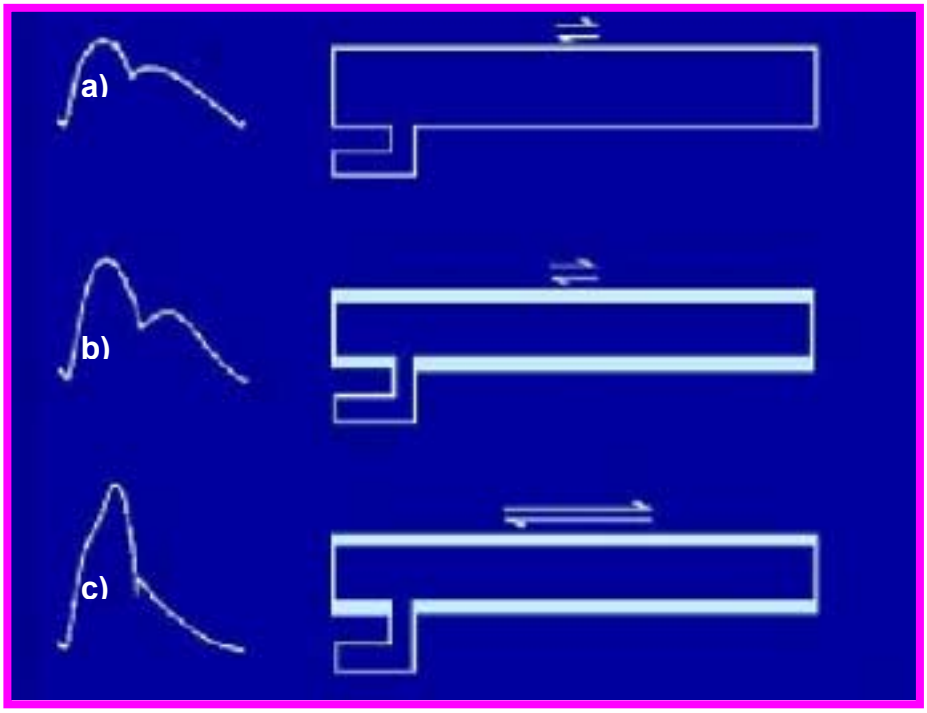
Estes componentes são os que mais se elevam com o envelhecimento. Enquanto a resistência vascular sistêmica (componente não pulsátil da pós-carga vascular) aumenta em torno de 20% da segunda à sexta década de vida, a pós-carga pulsátil se eleva 140%. Isto ocorre devido ao enrijecimento das paredes das artérias de grande e médio calibre. Este processo é próprio do envelhecimento, independe da doença aterosclerótica e resulta do desgaste das fibras de elastina acumulado aos longos dos anos, levando à sua ruptura nas paredes arteriais. Verifica-se então, substituição destas por fibras menos distensíveis, como as de colágeno.[46]

Apesar de sua enorme importância como substrato a doenças cardiovasculares, o fato de a rigidez arterial ter sido pouco estudada decorre da dificuldade em avaliá-la. Até recentemente, esta só podia ser analisada de maneira invasiva, através da cateterização arterial e medida da impedância da aorta.[47] Atualmente, dois métodos não invasivos têm sido

empregados para a avaliação da rigidez arterial: a velocidade de onda de pulso (VOP) e o índice de amplificação (IA).[47]

O enrijecimento arterial, além de elevar a pós-carga diretamente pela diminuição da complacência arterial, também a aumenta por um mecanismo indireto, qual seja, a aceleração da velocidade de propagação de ondas pelo sistema vascular e conseqüente retorno precoce de ondas refletidas da periferia à raiz da aorta. Quando o coração ejeta sangue na raiz da aorta, são geradas ondas de pressão e fluxo, as quais se propagam em direção à periferia. Como o sistema vascular não é homogêneo, o calibre arterial diminui do centro para a periferia, ao passo que o tônus vascular aumenta. Estas alterações de calibre e tônus fazem com que a frente de onda que está propagando para a periferia seja refletida e retorne à origem do sistema, ou seja, à raiz da aorta.[48]

Esse enrijecimento arterial, que resulta em uma menor amortização das ondas, faz com que a velocidade de propagação destas se acelere, e as ondas refletidas oriundas da periferia dos diversos leitos vasculares retornem precocemente à raiz da aorta, ainda no período sistólico, a ponto de se somarem à elevação de pressão originada pela ejeção de sangue, amplificando desta maneira a pressão arterial sistólica. O retorno precoce das ondas refletidas é responsável pelo pico tardio de pressão sistólica observado nas artérias centrais de indivíduos idosos, o mesmo não de observando na população mais jovem.[49] Estas alterações estão ilustradas na figura 1.



a) Curva de pressão para artéria normal; **b)** Aumento da curva de pressão à medida que a artéria se torna mais rígida; **c)** Aumento da curva de pressão pelo aumento da rigidez, associado ao retorno precoce da referida curva, ainda na sístole.

Figura 1: Esquema do enrijecimento arterial.

A VOP registra a velocidade com que as ondas de pressão e fluxo se propagam pelo sistema cardiovascular, podendo ser registradas na artéria carótida, artéria femoral e artéria pediosa, através de transdutor de Doppler transcutâneo não direcional.[49]

O IA da pressão sistólica nas artérias centrais quantifica a contribuição do retorno de ondas de pressão refletidas da periferia do sistema vascular à raiz da aorta, sendo mensurado através da tonometria.[50]

1.6. ENVELHECIMENTO VASCULAR BEM SUCEDIDO: OS HORMÔNIOS FEMININOS TÊM PAPEL PROTETOR?

Deve-se salientar que a modificação fundamental que ocorre no sistema cardiovascular relacionada ao envelhecimento, dá-se justamente a nível dos vasos sangüíneos. Dois processos relevantes, citados anteriormente, ocorrem nos mesmos: o enrijecimento arterial e a disfunção endotelial. As alterações cardiovasculares decorrem basicamente das conseqüências destas modificações vasculares.[51]

O enrijecimento arterial predispõe a aumento da pressão arterial, que resulta no aumento de massa e conseqüente hipertrofia do ventrículo esquerdo. A elevação da pressão arterial e a hipertrofia ventricular esquerda, aumentam a vulnerabilidade ao acidente vascular cerebral (AVC) e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[51]

A disfunção endotelial, por sua vez, aumenta a vulnerabilidade à aterosclerose e ao desenvolvimento de isquemia miocárdica e cerebral.[51] Estes fenômenos estão ilustrados na figura 2.

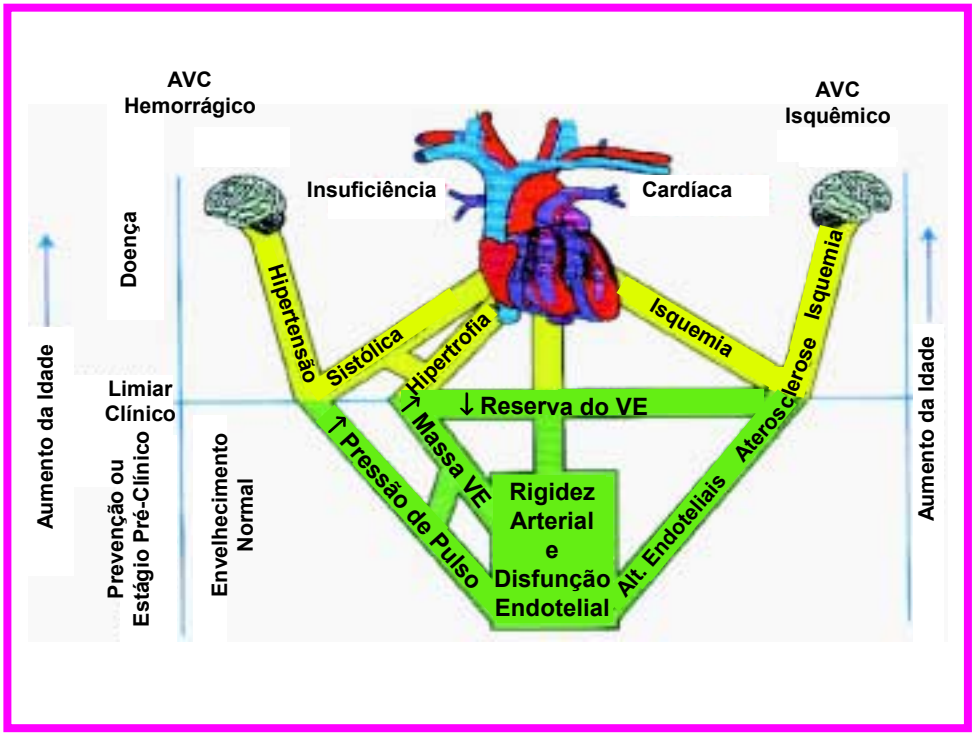


Figura 2: Representação esquemática das conseqüências da rigidez arterial e disfunção endotelial [51]

O enrijecimento arterial e as mudanças nas células endoteliais ocorrem tanto no sexo feminino quanto no masculino, à medida que se envelhece.

Trata-se de fenômeno universal e inevitável. No entanto, a velocidade e a intensidade com que estas alterações ocorrem variam substancialmente. Acredita-se que em indivíduos nos quais este processo é lento e pouco intenso, o envelhecimento vascular é bem-sucedido, ao passo que naqueles em que o referido processo é rápido e muito intenso, o que se verifica é um envelhecimento vascular malsucedido. Estes indíviduos estão mais vulneráveis ao desenvolvimento de hipertensão arterial, hipertrofia

ventricular esquerda, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, isquemia coronária e cerebral.[51]

O fato de as mulheres manifestarem doenças cardiovasculares em idade superior à dos homens sugere que os hormônios femininos possam desempenhar papel protetor no sentido de postergar a instalação das alterações vasculares relacionadas ao envelhecimento.[52,53]

Estudos experimentais têm mostrado a ação antiproliferativa do estrogênio e de seus metabólitos na musculatura lisa vascular e ventricular.[54,55]

Analogamente ao que acontece com o tecido ósseo, em que os estrogêneos promovem a diminuição da perda de massa óssea, postergando ou impedindo desta forma o surgimento da osteoporose [56], é possível que os hormônios femininos possam contribuir para a manutenção da saúde vascular ao longo do envelhecimento.

Assim sendo, pode-se formular que o hipoestrogenismo seja fator relevante no processo de enrijecimento arterial durante o período de climatério na fase pós-menopausa. Desta forma, as terapêuticas com EEC ou com raloxifeno via oral poderiam postergar este processo. Tal fato motivou a realização desta pesquisa.

2. PROPOSIÇÃO

O presente estudo propõe-se a analisar:

Os efeitos das terapêuticas com 0,625 mg/dia via oral de estrogênios eqüinos conjugados ou 60 mg/dia via oral de raloxifeno sobre a rigidez arterial, em mulheres na fase de pós-menopausa, saudáveis e normotensas, durante 4 meses consecutivos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS PARTICIPANTES

Realizou-se estudo prospectivo, duplo cego, randomizado e unicêntrico com 67 mulheres climatéricas na fase de pós-menopausa, com idades entre 44 e 65 anos (média de 54,2 $\pm$ 5,1 anos), no Ambulatório de Ginecologia Endócrina e Climatério da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Estas foram selecionadas no período de janeiro a dezembro de 2000, adotando-se como critério de inclusão somente aquelas mulheres com intervalo de menopausa entre 1 a 10 anos, saudáveis e normotensas (níveis pressóricos menores do que 140 milímetros de mercúrio para a pressão sistólica e menores do que 90 mm de Hg para a diastólica [57]).

O diagnóstico clínico de menopausa obedeceu ao conceito emitido pela Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION)[58], sendo caracterizada pela interrupção permanente da menstruação, resultante da perda de atividade folicular ovariana.

Obedeceu-se aos seguintes critérios de exclusão:

- hiperplasia mamária atípica e câncer de mama;
- câncer genital;
- hiperplasia endometrial;
- sangramento uterino de causa desconhecida;
- endometriose;
- histerectomia total ou sub-total;
- síndromes hiperandrogênicas;
- câncer não genital;
- tromboembolismo presente ou prévio;
- hepatopatia;
- nefropatia;
- cardiopatia;
- hipertensão arterial sistêmica
- acidente vascular cerebral;
- diabete melito;
- hiperlipidemia;
- tabagismo;
- etilismo;
- uso de terapêutica hormonal ou raloxifeno até 6 meses antes do início do estudo.

Após detalhada anamnese, as mulheres foram submetidas a exame físico geral e ginecológico, bem como a exames de imagem, exames de análises clínicas e de anatomia patológica, conforme especificado abaixo.

Realizou-se ultra-sonografia transvaginal, pélvica e abdominal, através de aparelho Toshiba Sonolayer-SSA-250A, com transdutores vaginal de 5,0 mhz, pélvico e abdominal de 3,75 mhz. Avaliou-se a espessura endometrial, bem como excluíram-se neoplasias pélvicas e abdominais. A execução da mamografia foi feita com aparelho da General Eletric modelo GE 600. Estes exames de imagem foram executados no Setor de Ultra-sonografia e de Radiologia do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Efetuou-se o esfregaço cérvico-vaginal com o propósito da realização da colpocitologia oncológica, que foi analisada pela Seção de Citologia Oncótica do Serviço de Laboratório da Divisão de Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da FMUSP e Divisão de Anatomia Patológica do Instituto Central da mesma instituição.

Para a avaliação da função hepática, dosaram-se os níveis plasmáticos da transaminase glutâmico oxalacética (TGO), da transaminase glutâmico pirúvica (TGP), da gama glumatil transferase (γ GT) e da fosfatase alcalina.

A função renal foi avaliada através das dosagens de uréia e creatinina sérica.

As dosagens de FSH, LH, prolactina, 17 beta estradiol, testosterona livre e total, androstenediona e sulfato de deidroepiandrosterona foram analisadas no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP.

No que tange à complacência arterial, foram avaliados os seguintes parâmetros: tonometria arterial carotídea e velocidade de onda de pulso carótida-femoral e fêmoro-pediosa.

As mulheres mantiveram os mesmos hábitos de atividade física e alimentar durante todo o período da investigação.

O estudo foi realizado com consentimento livre e esclarecido, estando todas as participantes concordantes com as etapas do mesmo (Anexo 1).

As pacientes foram orientadas de uma só vez pelo pesquisador no início e ao final do estudo, sendo para tal agrupadas simultaneamente no Anfiteatro de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

3.2. PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

O protocolo de investigação clínica foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração, bem como pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) (Anexos 2 e 3).

Aprovado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 99/12470-2).

As 67 pacientes selecionadas foram aleatoriamente divididas em três grupos constituídos por 24, 25 e 18 mulheres. Receberam as drogas A, B ou C, que ao final do estudo mostraram tratar-se respectivamente de placebo, EEC e raloxifeno (Anexo 4).

A Divisão de Farmácia do Hospital das Clínicas da FMUSP incumbiu-se de “mascarar” os comprimidos de placebo, EEC 0,625 mg e raloxifeno 60 mg. Para tanto, utilizaram-se cápsulas gelatinosas duras número 0, com lactose M 200 NF-19 monoidratada, encapsulador semi-automático Tepron com capacidade de 120 cápsulas por procedimento. As cápsulas eram a seguir depositadas em potes de plástico de 50g previamente esterilizados, cobertas por algodão estéril, sendo os potes lacrados e fechados com tampa padronizada. Logo após, identificavam-se

estes com etiquetas contendo o número da paciente, data de validade e lote do produto manipulado.

Para a confecção do placebo, enchiam-se totalmente as cápsulas com lactose. Com relação ao raloxifeno 60 mg e aos EEC 0,625 mg, forrava-se apenas o fundo das cápsulas com lactose. O restante era ocupado respectivamente por um comprimido de raloxifeno ou de estrogênios eqüinos conjugados.

Todas as cápsulas possuíam a mesma cor, verde e branca, não sendo possível às pacientes notar qualquer diferença com relação ao seu conteúdo.

A distribuição das medicações ocorreu de forma mensal durante quatro meses consecutivos, realizada sempre e exclusivamente pelo pesquisador, que transmitia e reforçava todas as orientações pertinentes, bem como anotava eventuais efeitos colaterais. As mulheres fizeram uso das referidas medicações na posologia de um comprimido por dia.

3.3. VARIÁVEIS ANALISADAS

As variáveis analisadas foram a pressão arterial sistólica, diastólica, freqüência cardíaca, peso, altura, tempo de menopausa, e três índices de rigidez arterial: índice de amplificação, a velocidade de onda de pulso carótida-femoral e fêmoro-pediosa. Todas as variáveis foram analisadas no período imediatamente antes do início do estudo e ao final do 4º mês das medicações. A figura 3 ilustra os aparelhos utilizados para a digitalização dos sinais biológicos.

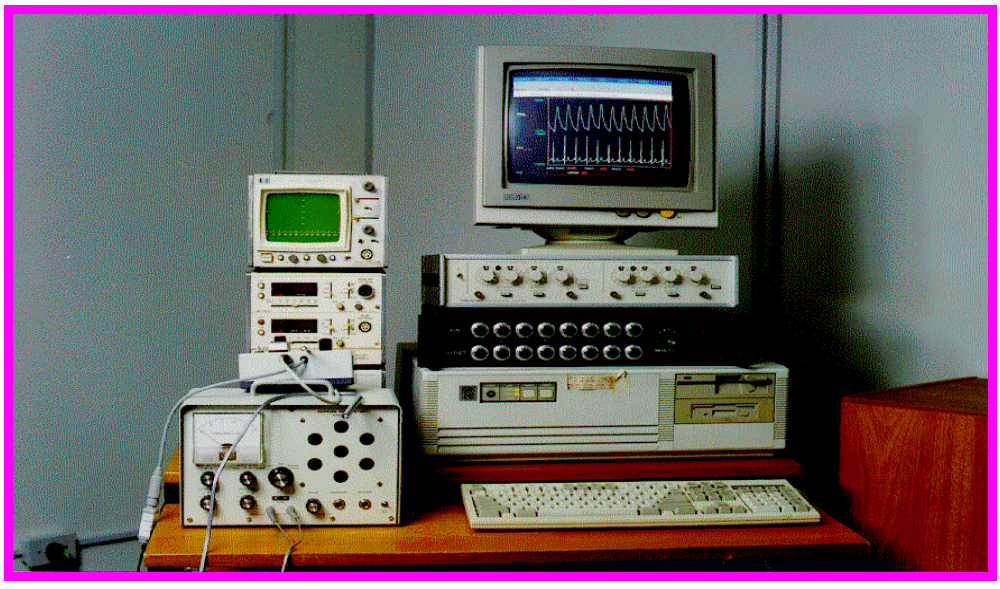


Figura 3: Monitor de vídeo, aparelho de eletrocardiograma, Doppler

3.3.1. Mensuração das velocidades de onda de pulso carótida-femoral e fêmoro-pediosa

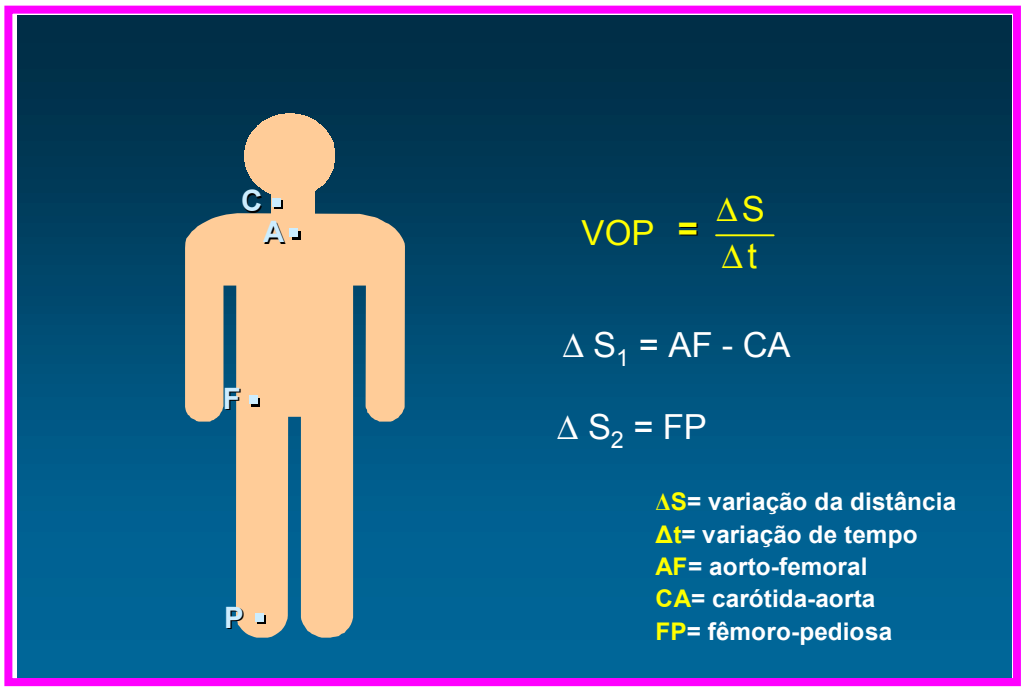
Ondas de fluxo foram registradas na artéria carótida comum direita, artéria femoral direita e artéria pediosa direita, utilizando-se transdutor de Doppler transcutâneo não direcional, modelo 810-A, 10 MHZ, Parks Medical Electronics Inc., Aloha, OR (Figura 4). As medidas foram realizadas com as participantes em posição supina, em ambiente tranqüilo e com temperatura controlada entre 23^{0}C a 24^{0}C, após um período de repouso de pelo menos 15 minutos.

Figura 4: Aparelho de doppler, para a medida da velocidade da onda de pulso

A VOP carótida-femoral foi obtida pelo quociente de medidas de distância e tempo. A medida da distância foi calculada entre o ponto médio do manúbrio esternal (usado como referência para a raiz da aorta) e o pulso femoral subtraído da distância entre o ponto médio do manúbrio e o pulso carotídeo. A medida do tempo é a duração da onda R do eletrocardiograma ao início do registro da onda de fluxo na artéria femoral subtraído do tempo da onda R do eletrocardiograma ao início do registro do fluxo de onda na artéria carótida.[59]

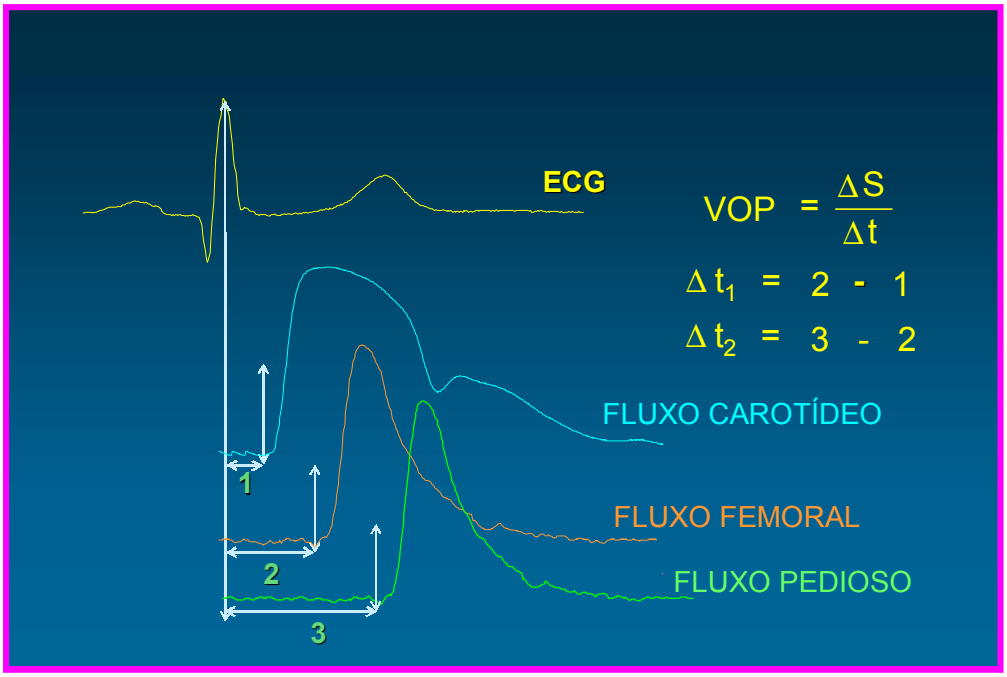
A VOP fêmoro-pediosa foi obtida pelo quociente de medida de distância e tempo. A medida da distância foi estabelecida entre o pulso femoral e o pulso pedioso. A medida de tempo é o tempo da onda R do eletrocardiograma ao início do registro da onda de fluxo na artéria pediosa subtraído do tempo da onda R do eletrocardiograma ao início do registro de fluxo na artéria femoral.[59]

As medições de variação de distância (ΔS) e variação de tempo (Δt) estão demonstradas graficamente nas figuras 5 e 6, respectivamente.



VOP: velocidade de onda de pulso

Figura 5: Representação gráfica das variações de distâncias (ΔS) das VOP



VOP: velocidade de onda de pulso; ΔS: variação de distância; Δt: variação de tempo; ECG: eletrocardiograma

Figura 6: Representação gráfica da variações de tempo (Δt) das VOP

3.3.2. Registro do índice de amplificação através da tonometria

Registros não invasivos da curva de pressão da artéria carótida comum direita foram obtidos pelo método de tonometria de aplanação, utilizando-se transdutor na forma de lápis (tonômetro, modelo SPR-428, Millar Instruments Inc., Houston, TX) sobre o pulso carotídeo e aplicando-se leve pressão suficiente para aplanar a superfície da parede arterial. A figura 7 ilustra o tonômetro.

Figura 7: Tonômetro

O tonômetro possui um micromanômetro em sua ponta, sendo que ao se aplanar a parede do vaso com a ponta do transdutor, a pressão no interior da artéria provoca deslocamento no elemento piezoelétrico no

micromanômetro proporcional à pressão. Este deslocamento gera uma voltagem. O sinal analógico (voltagem) gerado pelo tonômetro é transmitido a um microcomputador e convertido em sinal digital através de uma placa de conversão analógico-digital instalada no interior do computador.[60]

Da mesma maneira, esta placa de conversão também digitaliza os sinais analógicos transmitidos do eletrocardiograma e Doppler, assim, podem-se exibir em tempo real na tela do computador as curvas do eletrocardiograma, pressão arterial da artéria carótida e fluxo carotídeo e femoral através de um programa de aquisição de sinais biológicos especialmente desenvolvido para capturar e exibir estes sinais. A figura 8 ilustra o contato do tonômetro com a artéria, e a figura 9 representa graficamente o elemento piezoelétrico.

Figura 8: Foto ilustrativa do contato do tonômetro com a artéria

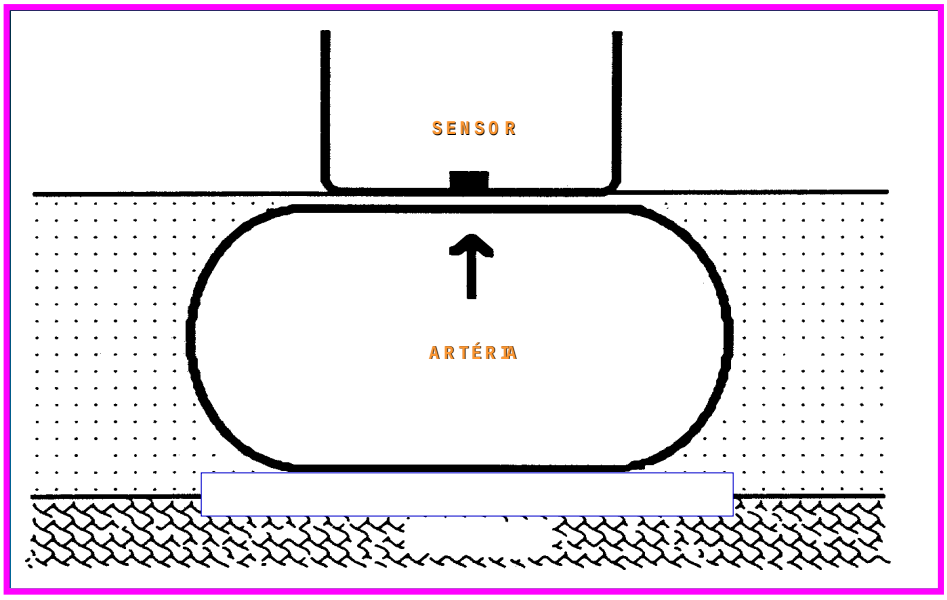


Figura 9: Representação gráfica do elemento piezoelétrico

O índice de amplificação da pressão arterial na artéria carótida (IA) é utilizado para quantificar o aumento da pressão sistólica nas artérias centrais decorrente do retorno precoce das ondas refletidas oriundas da periferia do sistema vascular à raiz da aorta. Este retorno das ondas refletidas durante o período sistólico causa inflexão na porção ascendente da curva de pressão arterial das artérias centrais e é responsável pelo aumento da pressão deste ponto de inflexão até o pico de pressão sistólica.

Empregou-se um programa de análise especialmente desenvolvido para se determinar o ponto de inflexão e avaliação do índice de amplificação. Um algoritmo utilizando as três derivadas da curva de pressão arterial foi utilizado para se estabelecer o tempo (em relação à onda R do complexo QRS do eletrocardiograma, utilizada como referencial de

tempo) e amplitude do pé (início), ponto de inflexão, e pico da curva de pressão. Para calcular o índice de amplificação, foi realizada a média de no mínimo 10 batimentos, utilizando-se o pico da onda R do eletrocardiograma como marcador de tempo para gerar uma curva de pressão média para análise.

O índice de amplificação é definido para cada curva de pressão assim obtida como a altura (amplitude) do ponto de inflexão até o pico de pressão, dividido pela altura total do pé ao pico de pressão e expresso como porcentagem da pressão de pulso total. A utilização do índice de amplificação, obtido a partir de curvas de pressão arterial registradas não invasivamente da artéria carótida como índice da contribuição das ondas refletidas para amplificação tardia da pressão sistólica nas artérias centrais, foi previamente validado.[60] A figura 10 representa graficamente o cálculo do índice de amplificação.

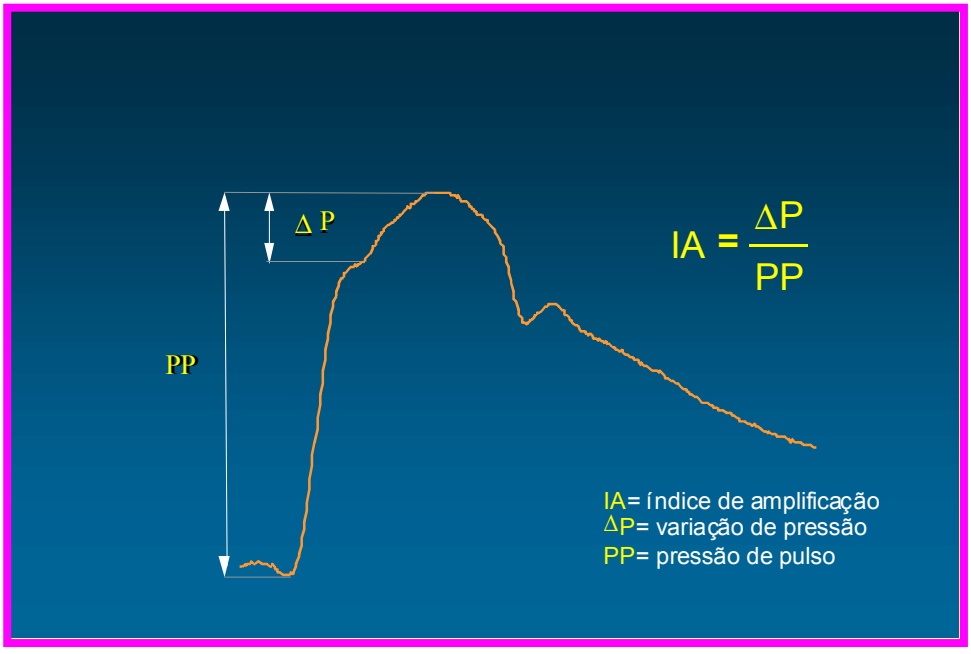


Figura 10: Representação gráfica do cálculo do índice de amplificação

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se análise da amostra, no que diz respeito à média, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana.

Comparou-se o perfil inicial das participantes dos grupos placebo, EEC e raloxifeno através do teste não paramétrico de Kruskal- Wallis.

Avaliou-se o efeito das drogas sobre as variáveis estudadas através do teste não paramétrico de Wilcoxon.

Analisaram-se as diferenças das variáveis estudadas entre os grupos, utilizando-se o teste de Kruskal- Wallis.

Utilizou-se o teste de Spearman para analisar correlações.

Consideraram-se resultados com significância estatística aqueles que apresentaram $p \leq 0,05$.[61]

4. RESULTADOS

As mulheres participantes do estudo foram randomizadas para os três grupos: placebo, EEC e raloxifeno, com 24, 25 e 18 mulheres respectivamente.

4.1. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

4.1.1. Idade e tempo de menopausa

4.1.1.1. Idade

A tabela 1 mostra a distribuição etária nos três grupos estudados. Nota-se que não houve diferença de idade entre os grupos (p= 0,24). A média etária situou-se entre 53 e 55 anos, apresentando pouca variação (desvio padrão de 4 a 5 anos).

Tabela 1: Idade das participantes

Grupo	n	Média ± DP	Nível Descritivo (p)
Placebo	24	55 ± 5	0,241
EEC	25	53 ± 5	
Raloxifeno	18	55 ± 4	

n: número de participantes; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

A pequena variação na distribuição de idade nos três grupos estudados está ilustrada na figura 11. Pode-se observar que a idade das participantes se concentrou entre 51 e 59 anos (percentis 25 a 75).

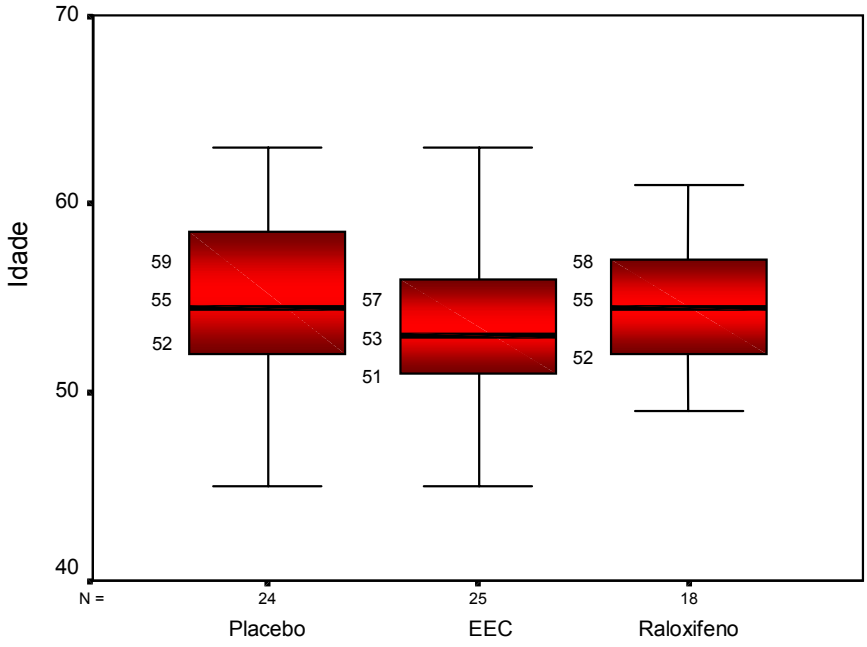


Figura 11: Distribuição de idade das participantes

4.1.1.2. Tempo de menopausa

Conforme os critérios de inclusão do estudo, as participantes tinham de 1 a 10 anos de menopausa. Pode-se observar, na figura 12, que o tempo de menopausa variou de 1,75 a 9 anos (percentis 25 a 75).

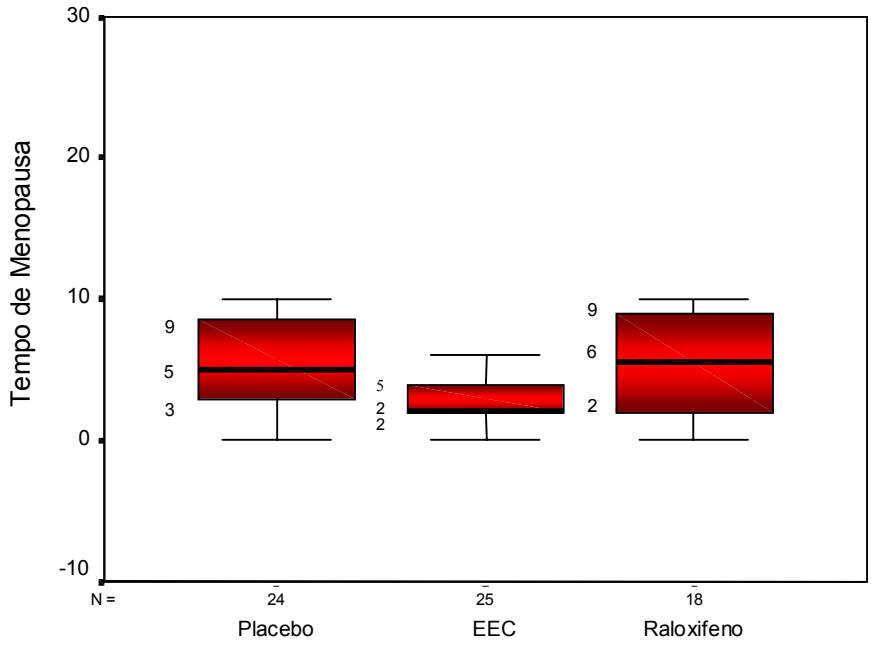


Figura 12: Distribuição das pacientes por tempo de menopausa

4.1.2. Variáveis hemodinâmicas na condição basal: Pressão arterial e freqüência cardíaca

As tabelas 2, 3 e 4 mostram as pressões arteriais sistólica e diastólica, além da freqüência cardíaca. Nota-se que, conforme desenho do

estudo, as participantes eram normotensas. Além disto, salienta-se a grande homogeneidade da pressão arterial entre os grupos, com a diferença estatística (“p”) próxima da unidade.

Tabela 2: Pressão arterial sistólica na condição basal

PAS (mm Hg)	**Grupo**	**n**	**Média ± DP**	**Nível Descritivo (p)**
	Placebo	24	129 ± 10	0,980
	EEC	25	129 ± 11	
	Raloxifeno	18	129 ± 11	

PAS: pressão arterial sistólica; mm Hg: milímetros de mercúrio; n: número de participantes; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

Tabela 3: Pressão arterial diastólica na condição basal

PAD (mmHg)	**Grupo**	**n**	**Média ± DP**	**Nível Descritivo (p)**
	Placebo	24	75 ± 9	0,997
	EEC	25	75 ± 7	
	Raloxifeno	18	75 ± 10	

PAD: pressão arterial diastólica; mm Hg: milímetros de mercúrio; n: número de participantes; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

Tabela 4: Freqüência cardíaca na condição basal

FC (bpm)	**Grupo**	**n**	**Média ± DP**	**Nível Descritivo (p)**
	Placebo	24	68 ± 8	0,521
	EEC	25	66 ± 10	
	Raloxifeno	17	69 ± 10	

FC: freqüência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; n: número de participantes; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

4.1.3. Índices de rigidez arterial na condição basal

As tabelas 5, 6 e 7 mostram VOP CF, VOP FP e IA na condição basal. Não houve diferença estatística entre os grupos para nenhum destes índices.

Tabela 5: Velocidade de onda de pulso carótida-femoral na condição basal

VPO CF (cm/s)	Grupo	n	Média ± DP	Nível Descritivo (p)
	Placebo	24	644 ± 138	0,985
	EEC	25	642 ± 154	
	Raloxifeno	18	636 ± 121	

VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; cm/s: centímetros/ segundo; n: número de participantes; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

Tabela 6: Velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa na condição basal

VOP FP (cm/s)	Grupo	n	Média ± DP	Nível Descritivo (p)
	Placebo	24	1.006 ± 170	0,380
	EEC	25	952 ± 136	
	Raloxifeno	18	964 ± 211	

VPO FP: velocidade de onda de pressão fêmoro-pediosa; cm/s: centímetros/ segundo; n: número de participantes; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

Tabela 7: Índice de amplificação na condição basal

IA (%)	Grupo	n	Média ± DP	Nível Descritivo (p)
	Placebo	24	30 ± 10	0,283
	EEC	25	32 ± 8	
	Raloxifeno	18	25 ± 12	

IA: Índice de amplificação; n: número de participantes; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

4.2. EFEITO DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

4.2.1. Hemodinâmica

As tabelas 8, 9 e 10 mostram o efeito do placebo, EEC e raloxifeno sobre a pressão arterial e freqüência cardíaca. Nota-se que não houve alteração significativa de nenhuma das variáveis com placebo e EEC. O raloxifeno não alterou significativamente a PAS e a FC, mas reduziu a PAD em 3 mm de Hg (p= 0,005).

Tabela 8: Efeito do placebo sobre a pressão arterial e freqüência cardíaca

Variáveis		**n**	**Média ± DP**	**Nível Descritivo (p)**
PAS pré	(mmHg)	24	129 ± 10	0,267
PAS pós			128 ± 10	
PAD pré	(mmHg)	24	75 ± 9	0,627
PAD pós			75 ± 10	
FC pré	(bpm)	24	68 ± 8	0,465
FC pós			67 ± 6	

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mm Hg: milímetros de mercúrio; FC: freqüência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; pré: condição basal; pós: no 4º mês de placebo; n: número de participantes; DP: desvio padrão

Tabela 9: Efeito do EEC sobre a pressão arterial e freqüência cardíaca

Variáveis		**n**	**Média ± DP**	**Nível Descritivo (p)**
PAS pré	(mmHg)	25	129 ± 11	0,315
PAS pós			127 ± 12	
PAD pré	(mmHg)	25	75± 7	0,141
PAD pós			73 ± 10	
FC pré	(bpm)	25	66 ± 10	0,075
FC pós			69 ± 7	

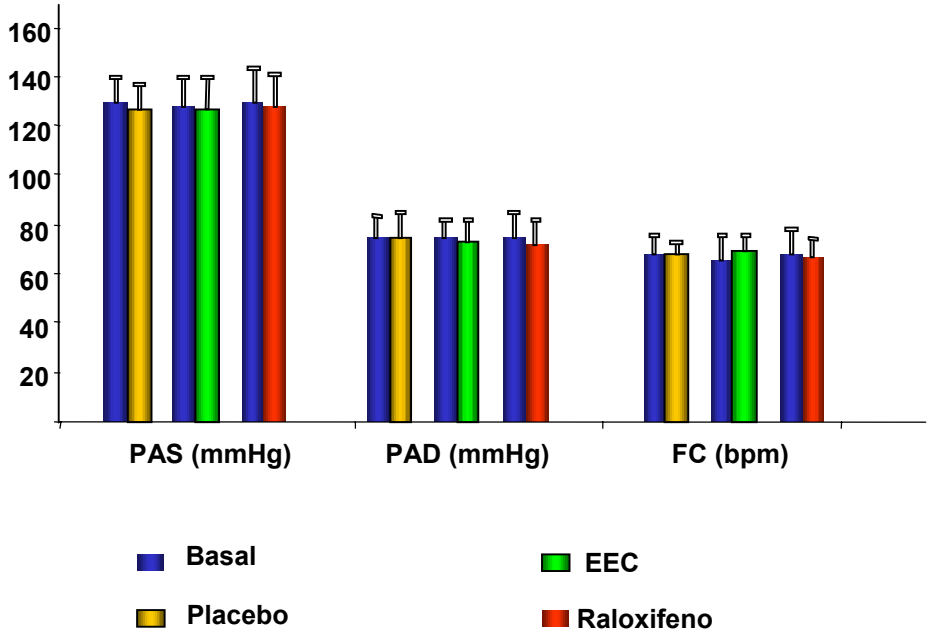
EEC: estrogênios eqüinos conjugados; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mm Hg: milímetros de mercúrio; FC: freqüência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; pré: condição basal; pós: no 4º mês de EEC; n: número de participantes; DP: desvio padrão

Tabela 10: Efeitos do raloxifeno sobre a pressão arterial e freqüência cardíaca

Variáveis		**n**	**Média ± DP**	**Nível Descritivo (p)**
PAS pré	(mmHg)	18	129 ±15	0,319
PAS pós			128 ±13	
PAD pré	(mmHg)	18	75±10	0,005
PAD pós			72±10	
FC pré	(bpm)	17	69±10	0,477
FC pós			67± 8	

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mm Hg: milímetros de mercúrio; FC: freqüência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; pré: condição basal; pós: no 4º mês de raloxifeno; n: número de participantes; DP: desvio padrão

O efeito do placebo, EEC e raloxifeno sobre as variáveis hemodinâmicas pode ser visualizado graficamente na figura 13.



PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mm Hg: milímetros de mercúrio; FC: freqüência cardíaca; bpm: batimentos por minuto.

	p Placebo	p EEC	p Raloxifeno
PAS	0,267	0,315	0,319
PAD	0,627	0,141	0,005
FC	0,465	0,07	0,477

p: nível descritivo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: freqüência cardíaca; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

Figura 13: Efeitos das intervenções farmacológicas sobre as variáveis hemodinâmicas

4.2.2. Índices de rigidez arterial

As tabelas 11, 12 e 13 mostram os efeitos do placebo, EEC e raloxifeno sobre a VOP CF, VOP FP e IA. Nota-se que placebo, EEC e raloxifeno não alteraram significativamente nenhum dos índices de rigidez arterial avaliados.

Tabela 11: Efeito do placebo sobre a VOP CF, VOP FP e IA

Índices de rigidez		n	Média ± DP	Nível Descritivo (p)
VOP CP pré	(cm/s)	24	644 ± 138	0,094
VOP CF pós			626 ± 135	
VOP FP pré	(cm/s)	24	1.006 ± 170	0,775
VOP FP pós			1.012 ± 175	
IA pré	(%)	24	30 ± 10	0,548
IA pós			29 ± 10	

VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa; IA: índice de amplificação; pré: condição basal; pós: no 4º mês de placebo; n: número de participantes; DP: desvio padrão

Tabela 12: Efeito do EEC sobre a VOP CF, VOP FP e IA

Índices de rigidez		n	Média ± DP	Nível Descritivo (p)
VOP CP pré	(cm/s)	25	642 ± 154	0,115
VOP CF pós			600 ± 119	
VOP FP pré	(cm/s)	25	952 ± 136	0,657
VOP FP pós			971 ± 153	
IA pré	(%)	25	32 ± 8	0,819
IA pós			32 ± 9	

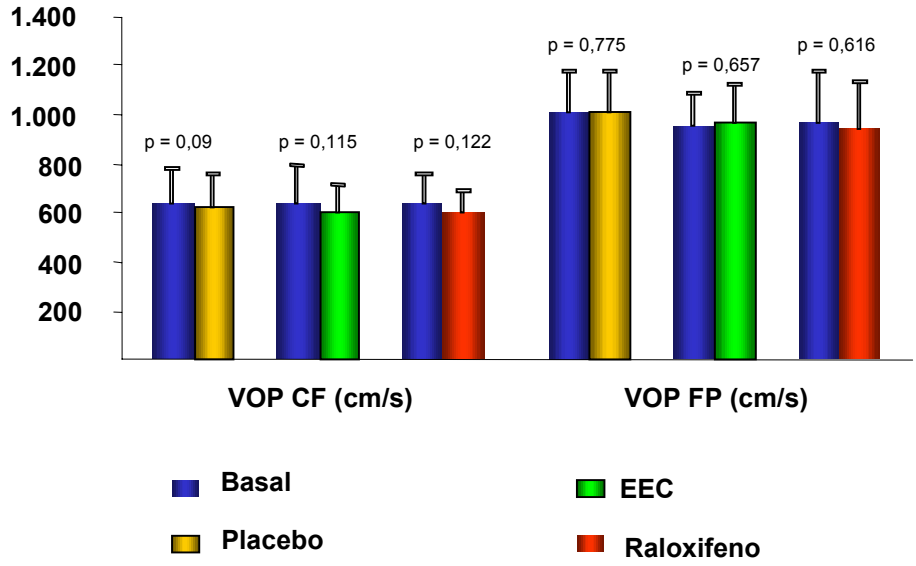
EEC: estrogênio eqüino conjugado; VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa; IA: índice de amplificação; pré: condição basal; pós: no 4º mês de EEC; n: número de participantes; DP: desvio padrão

Tabela 13: Efeito do raloxifeno sobre a VOP CF, VOP FP e IA

Índices de rigidez		**n**	**Média ± DP**	**Nível Descritivo (p)**
VOP CP pré	(cm/s)	18	636 ± 121	0,122
VOP CF pós			601 ± 94	
VOP FP pré	(cm/s)	18	964 ± 211	0,616
VOP FP pós			941 ± 188	
IA pré	(%)	18	25 ± 12	0,653
IA pós			25 ± 13	

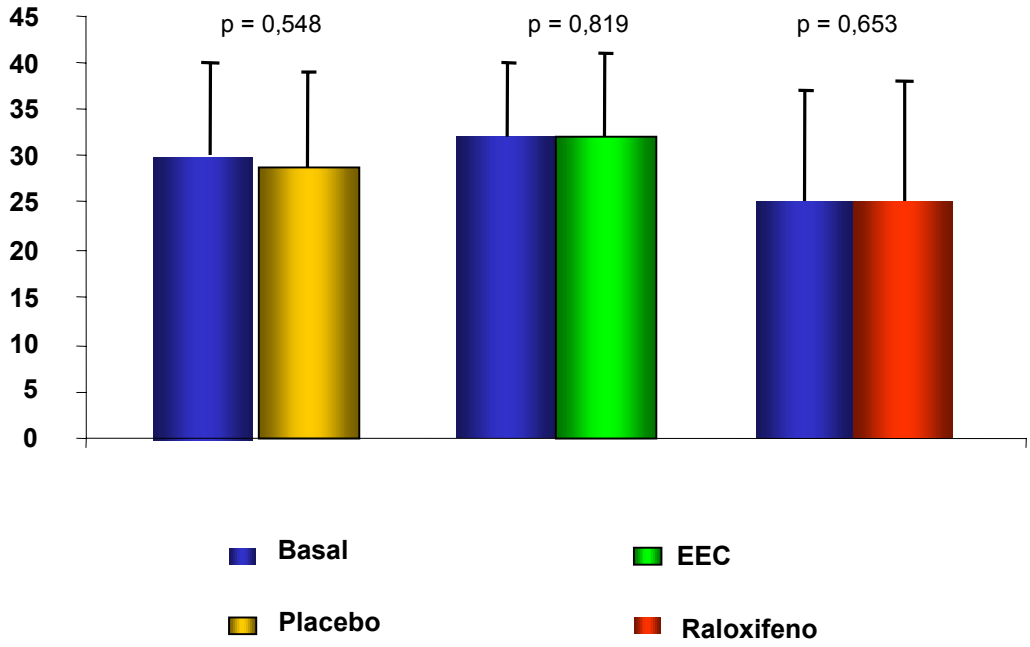
VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa; IA: índice de amplificação; pré: condição basal; pós: no 4º mês de raloxifeno; n: número de participantes; DP: desvio padrão

O efeitos das intervenções farmacológicas sobre os índices de rigidez arterial pode ser visualizado graficamente nas figuras 14 e 15.



VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa

Figura 14. Efeitos do placebo, EEC e raloxifeno sobre a VOP CF, VOP FP



IA: índice de amplificação

Figura 15: Efeitos do placebo, EEC e raloxifeno sobre o IA

4.3. CORRELAÇÃO ENTRE OS ÍNDICES DE RIGIDEZ ARTERIAL COM A IDADE E VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

A influência da idade e das variáveis hemodinâmicas sobre os índices de rigidez arterial foi avaliada através da correlação de Spearman, analisando-se todas as participantes na condição basal (Tabela 14).

Nota-se que a idade não se correlacionou com nenhum dos três índices de rigidez arterial. A PAS correlacionou-se positivamente com todos os índices de rigidez. A PAD correlacionou-se positivamente com a VOP FP e IA. A FC correlacionou-se positivamente com a VOP FP e negativamente com o IA.

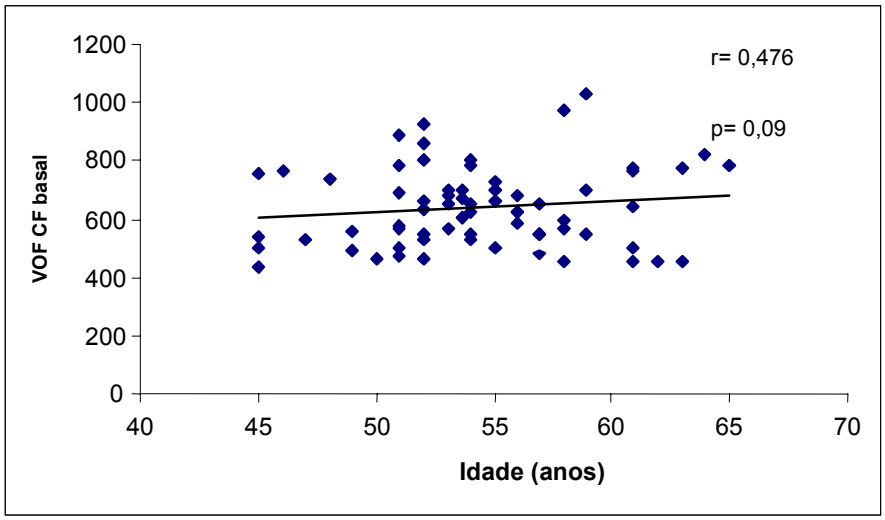
Tabela 14: Correlação entre os índices de rigidez arterial com a idade e as variáveis hemodinâmicas

Variável		Idade	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (bpm)
VOP CF	n	67	67	67	66
(cm/s)	r	0,473	0,302	0,238	0,234
	p	0,089	0,013	0,052	0,059
VOP FP	n	67	67	67	66
(cm/s)	r	0,112	0,283	0,276	0,439
	p	0,368	0,02	0,024	<0,001
IA (%)	n	67	67	67	66
	r	0,109	0,423	0,331	-0,276
	p	0,379	<0,001	0,006	0,025

n: número de participantes; r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mm Hg: milímetros de mercúrio; FC: freqüência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa; IA: índice de amplificação

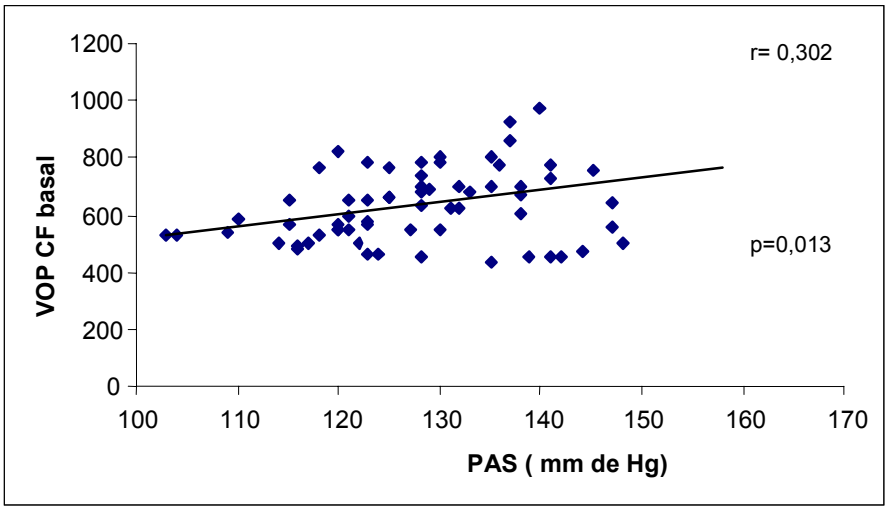
A figura 16 ilustra a relação entre a VOP CF e a idade. Pode-se observar que a maioria das participantes tinham idade entre 50 e 60 anos, e que a idade não se correlacionou significativamente com este índice (p=0,09).

A figura 17 ilustra a correlação positiva entre a PAS e VOP CF (p=0,013).



r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; PAS: pressão arterial sistólica; VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral.

Figura 16: Correlação entre a VOP CF e idade das pacientes (basal)



r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; PAS: pressão arterial sistólica; VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral.

Figura 17: Correlação entre a VOP CF e PAS basal

4.4. CORRELAÇÃO ENTRE A RIGIDEZ ARTERIAL BASAL E O EFEITO DA INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA SOBRE OS ÍNDICES DE RIGIDEZ (VOP CF, VOP FP e IA)

Com o intuito de avaliar se o grau de rigidez arterial basal influencia o efeito da intervenção farmacológica sobre os índices de rigidez, correlacionou-se a variação percentual destes índices (ao final do medicamento x basal) com a rigidez arterial basal.

Para tal, analisou-se a correlação entre os três índices de rigidez arterial (VOP CF, VOP FP e IA) basal e a variação percentual exercida pela intervenção farmacológica (valor pós-droga – valor basal/ valor basal x 100). A análise foi realizada observando-se os três grupos conjuntamente (placebo, EEC e raloxifeno) e cada grupo em separado.

4.4.1. Velocidade de onda de pulso carótida-femoral

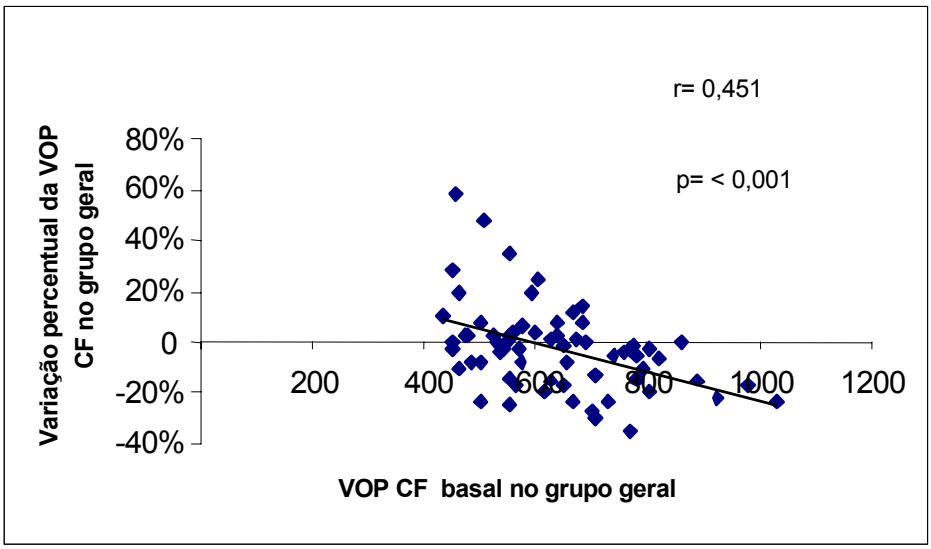
A tabela 15 mostra a correlação entre a VOP CF basal e o efeito das intervenções farmacológicas sobre este índice. Nota-se que tanto para o grupo geral (placebo, EEC e raloxifeno) quanto para o grupo envolvendo apenas EEC, houve correlação significativa entre a VOP CF basal e a variação percentual pós-droga deste índice.

Tabela 15: Correlação entre VOP CF basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica nos grupos de estudo

VOP CF	r	p	n
Geral	-0,451	< 0,001	67
Placebo	-0,148	0,491	24
EEC	-0,602	0,001	25
Raloxifeno	-0,463	0,053	18

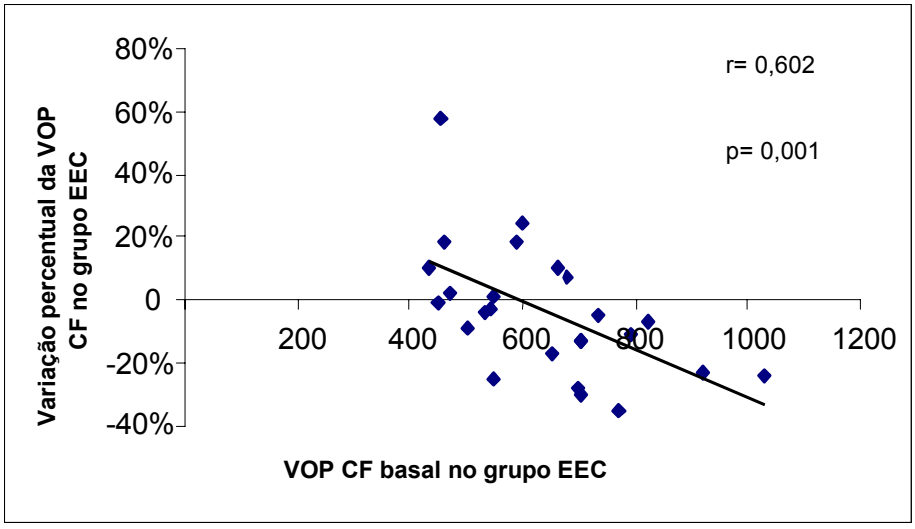
r: correlação de Spearman; p: significância estatística; n: número de participantes; VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; Geral: placebo + EEC + raloxifeno; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

As figuras 18 e 19 ilustram as correlações entre a VOP CF basal e o impacto da intervenção farmacológica no grupo geral (placebo, EEC e raloxifeno) e no grupo EEC, respectivamente. Observa-se que a redução da VOP CF relacionada à intervenção farmacológica é proporcional a VOP CF basal.



r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; geral: placebo + EEC + raloxifeno

Figura 18: Correlação entre a VOP CF basal e a sua variação percentual no grupo geral após a intervenção farmacológica



r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; VOP CF: velocidade de onda de pulso carótida-femoral; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

Figura 19: Correlação entre a VOP CF basal e a sua variação percentual no grupo EEC após a intervenção farmacológica

4.4.2. Velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa

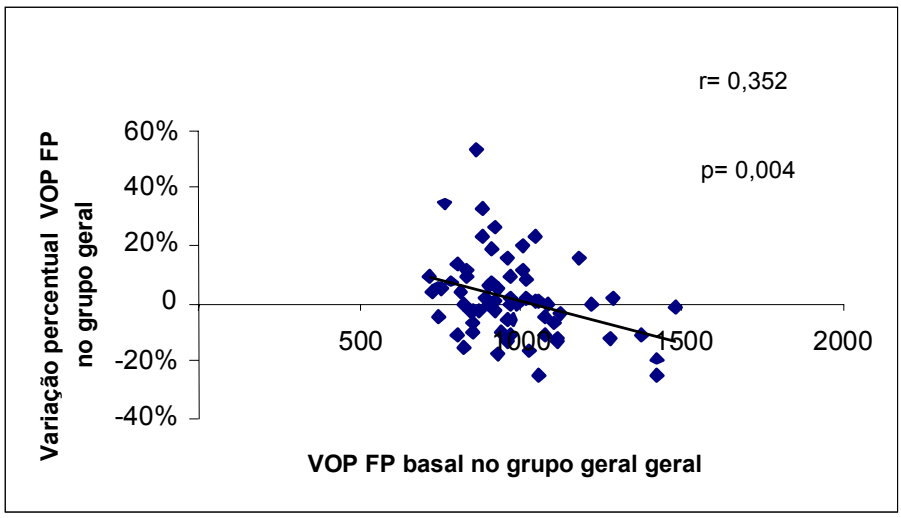
A tabela 16 mostra a correlação entre a VOP FP basal e o efeito das intervenções farmacológicas sobre este índice. Nota-se que tanto para o grupo geral (placebo, EEC e raloxifeno) quanto para o grupo envolvendo apenas EEC, houve correlação significativa entre a VOP FP basal e a variação percentual pós-droga deste índice.

Tabela 16: Correlação entre VOP FP basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica nos grupos de estudo

VOP FP	r	p	N
Geral	-0,352	0,004	67
Placebo	-0,240	0,259	24
EEC	-0,455	0,022	25
Raloxifeno	-0,387	0,113	18

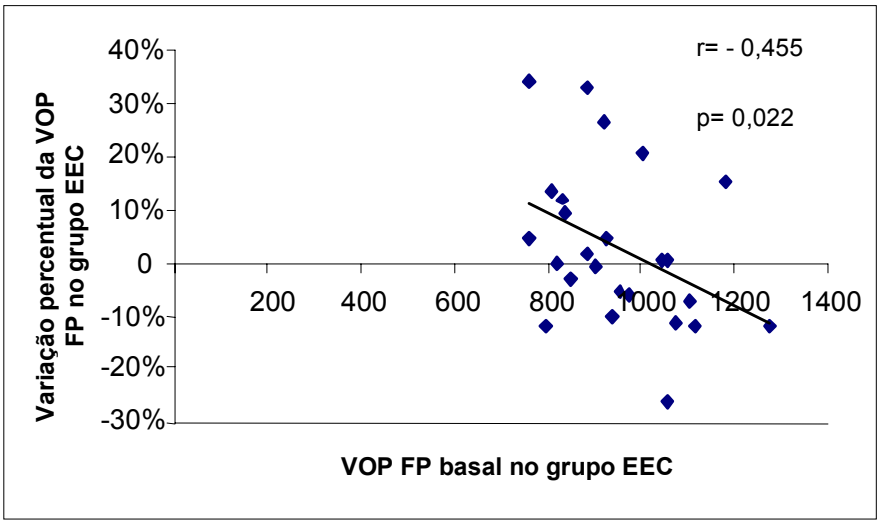
r: correlação de Spearman; p: significância estatística; n: número de participantes; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro- pediosa; Geral: placebo + EEC + raloxifeno; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

As figuras 20 e 21 ilustram as correlações entre a VOP FP basal e o impacto da intervenção farmacológica no grupo geral (placebo, EEC e raloxifeno) e no grupo EEC, respectivamente. Observa-se que a redução da VOP FP relacionada à intervenção farmacológica é proporcional a VOP FP basal.



r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa; geral: placebo + EEC + raloxifeno

Figura 20: Correlação entre a VOP FP basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica no grupo geral



r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

Figura 21: Correlação entre a VOP FP basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica no grupo EEC

4.4.3. Índice de amplificação

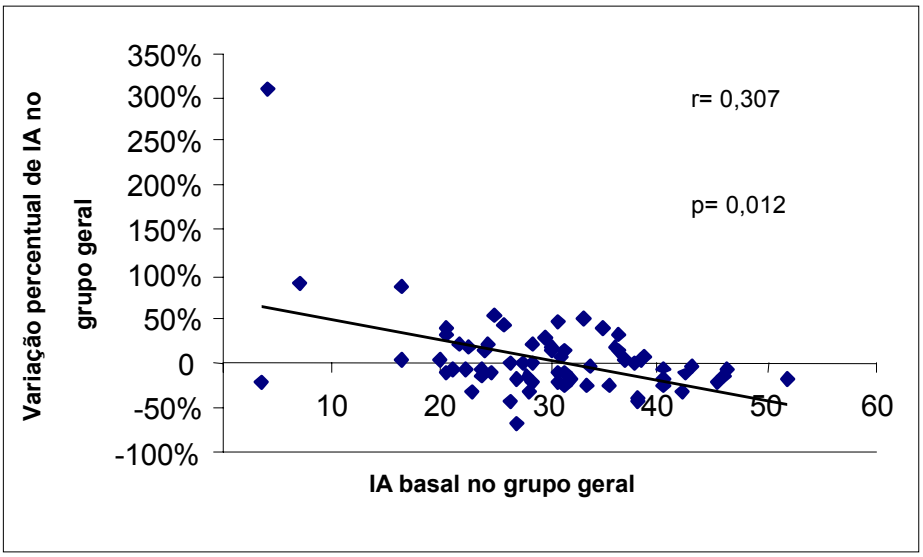
A tabela 17 mostra a correlação entre o IA basal e o efeito das intervenções farmacológicas sobre este índice. Nota-se que tanto para o grupo geral (placebo, EEC e raloxifeno) quanto para o grupo envolvendo apenas EEC, houve correlação negativa significativa entre o IA basal e a variação percentual pós-droga deste índice.

Tabela 17: Correlação entre o IA basal e a sua variação percentual após a intervenção farmacológica nos grupos de estudo

IA (%)	r	p	n
Geral	-0,307	0,012	66
Placebo	0,254	0,231	24
EEC	0,410	0,042	25
Raloxifeno	0,346	0,174	17

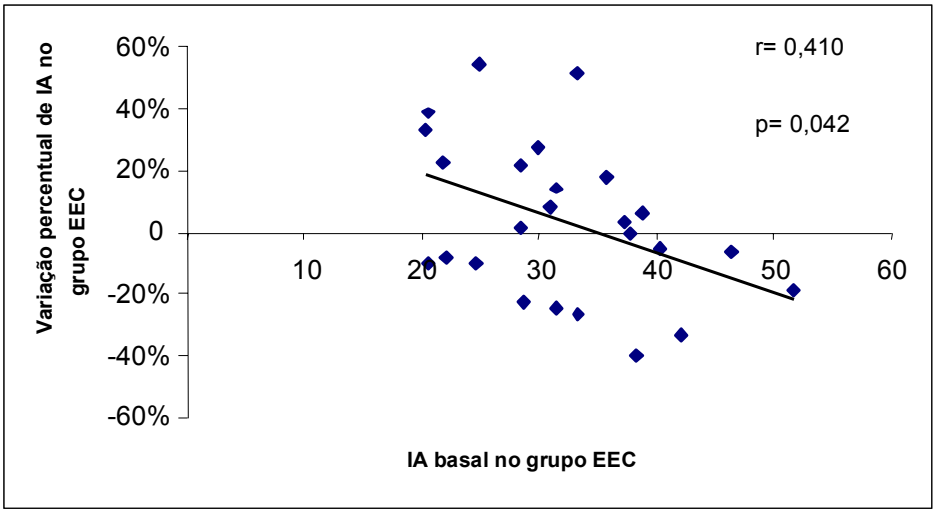
r: correlação de Spearman; p: significância estatística; n: número de participantes; EEC: estrogênios eqüinos conjugados; Geral: placebo + EEC + raloxifeno

As figuras 22 e 23 ilustram as correlações entre o IA basal e o impacto da intervenção farmacológica no grupo geral (placebo, EEC e raloxifeno) e no grupo EEC, respectivamente. Observa-se que a redução do IA relacionada à intervenção farmacológica é proporcional ao IA basal.



r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; IA: índice de amplificação; geral: placebo + EEC + raloxifeno

Figura 22: Correlação entre o IA basal e a sua variação percentual no grupo geral após a intervenção farmacológica



r: índice de correlação de Spearman; p: significância estatística; IA: índice de amplificação; EEC: estrogênios eqüinos conjugados

Figura 23: Correlação entre o IA basal e a sua variação percentual no grupo EEC após a intervenção farmacológica

5. DISCUSSÃO

Este estudo não evidenciou alteração significativa da terapêutica com estrogênios equinos conjugados e raloxifeno sobre os índices de rigidez arterial, quer seja nas velocidades de onda de pulso carótida-femoral e fêmoro pediosa, bem como no índice de amplificação.

Caracterização da população de nosso estudo

A homogeneidade entre os grupos placebo, EEC e raloxifeno pôde ser constatada ao verificarmos a não existência de diferença significativa de nenhuma das variáveis, tais como a idade, tempo de menopausa, fatores hemodinâmicos e rigidez arterial basal entre os grupos, conforme evidenciado pelos níveis descritivos (p), situados nas últimas colunas das tabelas 1 a 7.

Alguns pontos merecem análise mais detalhada. Em relação à idade, verificamos grande concentração na faixa etárea entre 51 a 59 anos, que engloba os percentis 25 a 75 de toda a população estudada (figura 11).

Quanto à pressão arterial basal, destaca-se que, de acordo com o desenho do estudo, as participantes dos três grupos eram normotensas (tabelas 2 e 3).

No tocante à rigidez arterial basal, notamos serem as participantes possuidoras de artérias complacentes (VOP CF, VOP FP baixos, conforme tabelas 5, 6), quando comparadas a estudo populacional de Avolio e cols.[59]

Efeitos das intervenções farmacológicas sobre parâmetros hemodinâmicos e rigidez arterial

Ao se analisar o efeito das intervenções farmacológicas, nota-se que não houve alteração nos parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD e FC), à exceção de discreta redução da PAD em 3 mm de Hg, verificada no grupo em que se administrou raloxifeno (tabelas 8, 9 e 10).

De forma análoga, placebo, EEC e raloxifeno não provocaram qualquer alteração nos índices de rigidez arterial, VOP CF, VOP FP e IA (tabelas 11,12 e 13).

Discutiremos, a seguir, como os achados deste estudo se inserem na literatura.

Inicialmente, os estudos que avaliaram o impacto da TH sobre a rigidez arterial foram os observacionais, os transversais e os retrospectivos, realizados ao final da década de 90. Estes reportaram que mulheres menopausadas submetidas à TH apresentavam índices de rigidez arterial mais favoráveis do que as não usuárias.

Rajkumar e cols.[62], em estudo transversal, analisaram 78 mulheres saudáveis, sendo 26 das participantes mulheres na fase de pré-menopausa, com média etária de 23 anos; e 52 na pós-menopausa, com média etária de 58 anos . Constatou-se que a rigidez arterial elevou-se com a progressão da idade, e que para as participantes usuárias de TH estro-progestativa, os índices de rigidez foram menores.

Hayward e cols.[63] desenvolveram estudo transversal em 70 mulheres na pós-menopausa, sendo que 38 participantes com idade variando entre 46 a 72 anos (grupo A) não fizeram uso de TH. As 32 restantes, na faixa etárea de 49 a 67 anos (grupo B), fizeram uso da TH estro-progestativa contínua, salientado-se que 9 pacientes do grupo A e 9 do grupo B eram hipertensas. A rigidez arterial foi avaliada através da tonometria arterial carotídea, para determinação do IA, e das VOP CF e FP. Constatou-se que as usuárias de TH apresentaram IA menor, não havendo variação das VOP nos 2 grupos.

Jaszcz e cols.[64] analisaram 76 mulheres hipertensas com 52,5 $\pm$ 5,8 anos, sendo que à 40 delas, possuidoras de níveis hormonais baixos ou sintomas de deficiência estrogênica, administrou-se 50 mcg/dia de 17 β estradiol associado a 0,25 mg/dia de acetato de norestisterona por via

transdérmica, além de tratamento anti-hipertensivo concomitante (beta-bloqueadores, agonistas de cálcio, diuréticos ou agonistas da enzima de conversão) durante 1 ano. As 36 pacientes restantes não fizeram uso da TH. Os autores verificaram diminuição nos índices de rigidez arterial em artérias de maior calibre por métodos não invasivos, através da VOP e do IA. Observaram diminuição da VOP, não se verificando alterações nos níveis pressóricos em ambos os grupos.

Miura e cols.[65] realizaram estudo que envolveu 56 mulheres (de 50 a 70 anos) analisadas retrospectivamente, sendo que 27 pacientes fizeram uso de TH (14 utilizaram apenas EEC 0,625 mg/dia e 13 0,625 mg/dia de EEC associados a 2,5 mg/dia de AMP) durante um período que variou de alguns meses a 6 anos, e 29 mulheres não utilizaram TH (estudo 1). Adicionalmente, 9 pacientes na pós-menopausa (30 a 54 anos) foram submetidas a 0,625 mg/dia de EEC durante 4 semanas (estudo 2). As pacientes pertencentes ao estudo 1 que fizeram uso da TH apresentaram índices de rigidez menores, com velocidade de onda de pulso menor. O mesmo foi notado para as pacientes do estudo 2.

Os estudos supracitados podem ser criticados por não serem prospectivos, placebo-controlados, podendo outras variáveis terem contribuído para os resultados observados. As participantes usuárias de TH poderiam ser mulheres preocupadas com uma boa qualidade de vida, desta forma adeptas a hábitos salutares como dieta balanceada, prática desportiva regular e outros hábitos adequados não avaliados nos estudos. Desta forma,

fica o questionamento se a melhora da rigidez foi devida exclusivamente ao efeito da droga, ou a um conjunto de medidas.

Para testarmos as hipóteses sugeridas pelos estudos observacionais e transversais, analisamos os estudos com desenho ideal: os prospectivos, randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados.

Em nosso meio, Sztejnsznajd e cols.[66], em estudo randomizado e cruzado, estudaram 19 mulheres diabéticas tipo 2 na pós-menopausa, com 48 a 63 anos, sendo 10 das 19 participantes hipertensas. Foram inicialmente submetidas a 4 meses de placebo e, após, a 0,625 mg/dia de EEC pelo mesmo período. Ao final da fase placebo, realizou-se tonometria arterial carotídea e VOP CF e FP, administrando-se a seguir 1,25 mg de EEC endovenoso, e medindo-se novamente os referidos índices de rigidez (fase aguda). Terminada a fase EEC via oral, avaliaram-se novamente os índices de rigidez (fase crônica). Observou-se diminuição da VOP CF tanto na fase aguda ($p<0,05$) quanto na crônica ($p<0,01$).

Costa e cols.[67] constataram diminuição da VOP em estudo randomizado e cruzado. Tratava-se de 30 mulheres idosas e hipertensas (média etárea de 69,1 anos) submetidas a raloxifeno 60 mg ou a TH combinada contínua por via transdérmica, com 50 mcg de 17 β estradiol associado a 250 mcg de acetato de norestisterona por um período de 60 dias, seguido por intervalo de 30 dias sem medicações. A seguir, promoveu-se a troca de medicações entre os grupos. Constataram que em ambos os grupos houve aumento da complacência vascular, embora a redução da pressão arterial tenha sido mais significativa com a TH.

Contrastando com os resultados favoráveis das terapêuticas com estrogênios e raloxifeno em mulheres diabéticas e hipertensas, Teede e cols. [68] avaliaram 59 mulheres na pós-menopausa, saudáveis, com média etária de 62 anos. Administraram 2 mg/dia de 17 β estradiol associado a 1 mg/dia de acetato de norestisterona durante 2 anos. Realizaram medidas dos índices de rigidez arterial através da tonometria, da VOP CF e da VOP FP, nos tempos de 6 semanas, 6,12 e 24 meses após iniciadas as medicações. Não verificaram qualquer alteração nos índices de rigidez, na comparação com o grupo placebo.

Griffith e cols.[69], administrando raloxifeno 60 mg/dia a 33 pacientes com história de doença coronariana prévia e média etária de 66 ± 6 anos durante 8 semanas, não observaram alteração na rigidez arterial quando avaliada pelo IA.

Desta forma, nota-se que os dados na literatura médica são parcos e conflitantes. Os estudos que verificaram melhora na rigidez arterial com TH ou raloxifeno foram os observacionais, os transversais, os não placebo controlados ou os que envolveram mulheres com rigidez arterial elevada, como os das pacientes hipertensas ou diabéticas. O único estudo que avaliou prospectivamente mulheres saudáveis através de análise duplo-cega, randomizada e placebo controlada, não foi capaz de demonstrar efeitos benéficos da TH sobre a rigidez arterial.[68] Com relação ao raloxifeno, o estudo duplo cego, randomizado e placebo controlado, que observou pacientes com história coronariana prévia, também não demonstrou alteração na rigidez arterial.[69]

Pode ser que os achados discordantes entre os estudos decorram das diferenças metodológicas e das populações envolvidas em cada estudo.

Esta pesquisa também não evidenciou qualquer alteração sobre os índices de rigidez arterial quando se analisou as pacientes portadoras de artérias complacentes (maioria), quer seja na utilização de EEC ou raloxifeno. A tabela 18 resume os estudos acima mencionados que analisaram a rigidez arterial.

.

Tabela 18: Resumo dos estudos que analisaram rigidez arterial

Autor	Desenho e tempo de duração do estudo	Número e características das participantes	Média etária	VOP CF, VOP FP e IA basal	Efeito	significância (p)
1. Rajkumar e cols. [62] (1997)	Transversal (6,7 anos)	26 pré-menopausadas (1) 52 pós-menpausadas (2)	23 anos (grupo 1) 58 anos (grupo 2)	VOP1: 600 cm/s VOP2: 890 cm/s	Diminuição do IA. VOP s sem alteração	P= 0,01
2. Hayward e cols.[63] (1997)	Transversal (3 meses)	38 sem TH (1) 32 com TH (2)	Grupo 1: 46 a 72 anos Grupo 2: 49 a 67 anos	IA2: 27 %	diminuição do IA	P= 0,005
3. Jaszcz e cols. [64](2002)	Pré- pós (1 ano)	76 mulheres hipertensas	52,5 ±5,8 anos	VOP CF: 978 cm/s	diminuição das VOPs Δ VOP = -0,65	P= 0,03
4. Miura e cols. [65](2003)	Observacional (1: até 6 anos/ 2: 1 mês)	Estudo 1: 56 mulheres Estudo 2: 9 mulheres	Estudo 1: 50 a 70 anos Estudo 2: 30 a 54 anos	VOP(1): 1382 cm/s	diminuição das VOPs	P1= 0,0001 P2≤0,05
5. Sztejnsznajd e cols. [66] (2001)	Randomizado e Cruzado/ 4 mese	19 diabéticas tipo 2	48 a 63 anos	VOP CF: 936 cm/s	diminuição VOP CF	fase aguda (p<0,05) crônica (p<0,01)
6. Costa e cols. [67] (2004)	Randomizado e Cruzado/ 4 meses	30 hipertensas	69,1 anos	VOP CF: 1360 cm/s	↓ VOP CF (TH): 11,66 ↓ VOP CF (ral): 12,25	P1=0,003 P2= 0,033
7. Teede e cols [68](2001)	Duplo cego e randomizado/ 2 anos	59 mulheres saudáveis	62 anos	VOP CF médio: 960 cm/s	sem efeito	sem significância
8. Griffith e cols. [69] (2003)	Duplo cego e randomizado/ 8 semanas	33 coronarianas	66 + 6 anos	IA: 33 %	sem efeito	sem significância
9. Dias Jr. e col. (2005)	Duplo cego e randomizado/ 4 meses	67 mulheres saudáveis	66 + 6 anos	VOP CF média:640 cm/s IA médio: 29%	sem efeito	sem significância

VOP CF: Velocidade de onda de pulso carótido-femoral; VOP FP: velocidade de onda de pulso fêmoro-pediosa: IA: índice de amplificação: 1: estudo 1; 2: estudo 2: pré: antes do início das medicações; pós: imediatamente após o término das medicações.

Ao se analisar um estudo com resultados negativos, é natural que se questione se a ausência de efeitos das drogas sobre os índices avaliados representam realmente a ausência de ação das mesmas ou se os resultados decorram de limitações metodológicas ou de casuística inadequada. Julgamos haver suficientes argumentos que corroborem nossos achados, e que de fato estes representam a falta de ação biológica dos fármacos sobre a rigidez arterial, conforme discorreremos.

Poder da amostra

O poder da amostra desta pesquisa é semelhante aos estudos que apresentaram alteração nos índices de rigidez.

De acordo com a tabela 18, os estudos 1 a 6 mostraram diminuição nos índices de rigidez arterial, e envolveram número de participantes semelhante ou inferior a nossa amostra.

Tempo de administração das drogas

Poder-se-ia questionar a ausência de resposta sobre a rigidez arterial ser decorrente do tempo insuficiente de administração das drogas. No entanto, nos estudos 2,5 e 6 (tabela 18) foram administrados os fármacos por tempo semelhante ou menor do que o de nossa amostra,

obtendo-se diminuição nos índices de rigidez arterial. O estudo 7, no qual o tempo de administração dos fármacos durou 2 anos, não se observou qualquer alteração nos índices de rigidez.

Adequação do método empregado

Julgamos que, se de fato houvesse efeito das drogas sobre a rigidez arterial, o método empregado poderia detectá-la. Para avaliar a adequação do método utilizado nesta pesquisa, analisou-se a correlação dos índices de rigidez arterial com variáveis que classicamente exercem impacto significativo sobre os mesmos.

É bem estabelecida a correlação positiva entre pressão arterial e rigidez arterial, assim como idade e rigidez arterial. Da mesma forma, também é bem conhecida a correlação inversa entre freqüência cardíaca e IA.[70] No presente estudo pudemos constatar a correlação positiva entre a PA e rigidez arterial, bem como a correlação negativa entre FC e IA (tabela 14).

Não houve, porém, correlação significativa entre a idade e os índices de rigidez arterial. A correlação entre a idade e VOP CF (r= 0, 43) não atingiu significância estatística (p=0,09). Tal achado pode ser explicado pela grande concentração das participantes em faixa etárea relativamente baixa quando comparada a outros estudos (tabela 18 e figura 16), não havendo em nosso estudo grande número de participantes em faixa etária mais elevada.

Uma vez discorrido a respeito dos aspectos metodológicos deste estudo, discutiremos a ausência de ação dos EEC e do raloxifeno sobre os índices de rigidez arterial.

Acreditamos que a rigidez arterial basal seja um dos fatores preponderantes para o resultado do impacto da terapêutica hormonal sobre a complacência arterial. Isto explica os resultados conflitantes entre os estudos que envolveram mulheres com rigidez arterial elevada, nas quais a TH melhorou a complacência arterial, e aqueles que envolveram mulheres cuja complacência arterial não fora afetada pela TH, tal qual esta pesquisa.

Com o intuito de avaliar se a complacência arterial basal de fato interfere na ação farmacológica das drogas sobre os índices de rigidez, correlacionamos a rigidez arterial basal com os efeitos das intervenções farmacológicas sobre estes índices.

Para os três índices de rigidez arterial estudados (VOP CF, VOP FP e IA), verificou-se resposta diferencial conforme o nível basal de rigidez. Avaliou-se o grupo geral como um todo (placebo, EEC e raloxifeno conjuntamente, contendo as 67 mulheres) e o grupo EEC isoladamente. Observou-se que em ambos a resposta à intervenção farmacológica foi proporcional ao grau de rigidez arterial basal, havendo correlação significativa para os três índices de rigidez (figuras 18 a 23).

Tal fato demonstra que a redução na rigidez correlacionou-se ao grau de rigidez arterial basal, ou seja, para as pacientes com artérias mais rígidas, verificou-se diminuição nos índices de rigidez. No entanto, apenas a

minoria das participantes apresentavam rigidez arterial basal elevada, o que resultou, no geral, em efeito negativo das intervenções.

Estes achados podem explicar os dados aparentemente conflitantes da literatura e estão de acordo com os estudos que envolveram participantes com artérias mais rígidas, tais como os de Sztejnsznajd e cols.[66], Costa e cols.[67], às quais a administração de TH propiciou redução nos índices de rigidez.

Em contrapartida, o estudo que envolveu participantes saudáveis,[68] a administração de TH não apresentou qualquer alteração nos índices de rigidez. Nosso estudo está, em termos globais, de acordo com estes achados, uma vez que apresentou resultado geral negativo, provavelmente pelo fato de a maioria das pacientes possuírem artérias complacentes.

No que tange ao raloxifeno, o único estudo que avaliou a administração deste a mulheres coronariopatas [69], não observou alteração no índice de amplificação

Recentemente, têm-se questionado se os resultados dos grandes estudos que mostraram ausência de benefícios ou até risco aumentado de eventos cardiovasculares associados à TH, tais como o estudo HERS [30] e WHI [31,32], não poderiam ter sido influenciados pelo início da TH em idade avançada.

Em contrapartida, postula-se atualmente que a TH iniciada precocemente, já no início da fase de pós-menopausa, poderia na realidade ser benéfica em termos de redução de eventos cardiovasculares.

Neste sentido, meta-análise recente [71] avaliou a mortalidade associada a TH conforme idade de início da referida terapêutica. A análise envolveu 30 estudos com mais de 26.000 participantes. Avaliaram-se separadamente os estudos em que a média etária basal das participantes era menor ou maior que 60 anos. Nos estudos que envolveram mulheres mais jovens, com menos de 60 anos, observou-se redução na mortalidade em 39%, ao passo que para os estudos que envolveram mulheres mais idosas, não houve redução na taxa de mortalidade.

Parece-nos, portanto, que a janela ideal para avaliar os benefícios da TH, seja aquela que contenha mulheres com menos tempo de pós-menopausa. Para as pacientes mais idosas, com mais tempo de menopausa, a rigidez arterial encontra-se mais preponderante, apresentando grande impacto sobre o sistema cardiovascular. Como o processo de rigidez arterial é sub-clínico em seus estágios iniciais [51], acreditamos que se os hormônios femininos desempenhassem papel importante na manutenção da saúde vascular, seu emprego retardaria o processo de enrijecimento arterial, resultando em um processo de envelhecimento vascular melhor sucedido.

Por este motivo, este estudo avaliou mulheres mais jovens e saudáveis, com o intuito de se analisar o impacto dos hormônios femininos sobre o processo de enrijecimento arterial relacionado ao envelhecimento.

Pôde-se observar que em mulheres mais jovens, saudáveis, normotensas e com menos de 10 anos de menopausa, 0,625 mg/dia de EEC e 60 mg/dia de raloxifeno, ambos administrados por via oral, não exerceram impacto significativo sobre a rigidez arterial.

No entanto, os EEC administrados por via oral possuem efeito vasodilatador bem estabelecido.[10] Desta maneira, podem exercer impacto farmacológico em mulheres com artérias mais rígidas, como o sugerido à minoria das pacientes deste estudo, bem como o estudo das hipertensas [66] e o das diabéticas.[65]

Pode ser que outras modalidades de TH administradas por diferentes vias confiram alteração na rigidez arterial em mulheres mais jovens e com artérias complacentes, semelhantes às deste estudo, tais como a via transdérmica, a nasal, a subcutânea e a vaginal.

Desta forma, estudos prospectivos, duplo-cegos, randomizados e placebo-controlados são necessários, a fim de que se avalie tais considerações.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo que envolveu mulheres sadias, normotensas, com 1 a 10 anos de pós-menopausa concluiu-se que:

1. Os estrogênios eqüinos conjugados, administrados na dose de 0,625 mg por via oral não demonstraram, no geral, efeito sobre a rigidez arterial.

2. Raloxifeno administrado na dose de 60 mg/dia por via oral, não causou alteração na rigidez arterial.

3. Os estrogênios eqüinos conjugados administrados na dose de 0,625 mg/dia apresentaram correlação linear e negativa entre a variação dos índices de rigidez e a rigidez arterial basal. Tal fato sugere ação dos EEC dependente do grau de complacência arterial, com provável benefício em mulheres com artérias menos complacentes.

ANEXO 1

ANEXO 2

ANEXO 3

ANEXO 4

Grupo em que se administrou estrogênios eqüinos conjugados.

ID	Nome/ID	RG_HC	GRUPO	Idade
1.	O.P. A.	3296382-E	EEC	57
2.	E.F.C.A.	2288746-A	EEC	53
3.	A. S.A.	3295534-D	EEC	53
4.	M.L.B.	3306704-C	EEC	55
5.	M.E.B.	3312213-B	EEC	51
6.	E.B.	3306707-K	EEC	52
7.	N.C.	3325761-C	EEC	54
8.	M.D.D.	3313259-A	EEC	59
9.	I.R.F.	3322467-B	EEC	51
10.	D.G.S.G.	3130784-D	EEC	53
11.	M.R.L.	3307884-C	EEC	52
12.	M.H.B.M.	3309094-K	EEC	63
13.	M.R.M.	3312132-A	EEC	46
14.	L.M.S.N.	3319389-B	EEC	48
15.	M.E.S.P.	3317980-H	EEC	45
16.	A.M.F.P.A	3310284-A	EEC	50
17.	A.S.R.	3294601-F	EEC	58
18.	M.A.R.S.	2876714-H	EEC	47
19.	A.T.S.	3306726-F	EEC	45
20.	L. S. S.	3300911-C	EEC	59
21.	M.J.G.S.	3296381-F	EEC	52
22.	T.G.F.S.	3277460-E	EEC	64
23.	N.A.S.	3325762-B	EEC	51
24.	M. A. S.	3312131-B	EEC	53
25.	M. A. R. V.	3307885-B	EEC	56

Grupo em que se administrou placebo.

ID	Nome/ID	RG_HC	GRUPO	Idade
1.	A.T. A.	3331032-I	PLACEBO	53
2.	T. R. A.	3321614-F	PLACEBO	52
3.	M. C. A.	3313261-F	PLACEBO	55
4.	A F. A.	3315650-F	PLACEBO	61
5.	M. F. L.	3312215-K	PLACEBO	45
6.	M. A. E. B.	3296377-C	PLACEBO	54
7.	M. A. C.	3317063-C	PLACEBO	51
8.	V. V.	3309117-F	PLACEBO	58
9.	T. M. D.	4073353-B	PLACEBO	59
10.	M. M. G. F.	3295549-G	PLACEBO	63
11.	H. C. F.	3289975-E	PLACEBO	61
12.	T. S.	3299796-K	PLACEBO	58
13.	W. P. G.	2312166-B	PLACEBO	62
14.	M. J. M.	3313264-C	PLACEBO	55
15.	O. A. M.	3317055-D	PLACEBO	61
16.	N. A. N.	3305524-J	PLACEBO	57
17.	A. F. N.	3313255-E	PLACEBO	53
18.	B. R. R.	3298696-I	PLACEBO	53
19.	E. T. S.	3307883-D	PLACEBO	51
20.	M. E. S.	3300880-I	PLACEBO	56
21.	M.J. C. S.	3313256-D	PLACEBO	54
22.	C. C. S	3325765-J	PLACEBO	52
23.	G. B. L. S.	3306727-E	PLACEBO	52
24.	M. A A. X.	3317129-E	PLACEBO	45

Grupo em que se administrou raloxifeno.

ID	Nome/ID	RG_HC	GRUPO	Idade
1.	D.M.A.	3317979-B	RALOXIFENO	54
2.	E. G. A.	3317130-K	RALOXIFENO	51
3.	B. M. A.	3310255-I	RALOXIFENO	61
4.	M. M.	3349114-G	RALOXIFENO	49
5.	C. O.	2280468-A	RALOXIFENO	52
6.	M. A. P. C.	2779528-E	RALOXIFENO	54
7.	N. C.	3303190-H	RALOXIFENO	56
8.	L. S. C.	3331033-H	RALOXIFENO	55
9.	M H. B. G.	2608210-A	RALOXIFENO	57
10.	M. A. S. M.	3300913-A	RALOXIFENO	49
11.	M. B. M.	2781004-J	RALOXIFENO	57
12.	T. M.	3296379-A	RALOXIFENO	54
13.	D. P. M.	3288030-H	RALOXIFENO	61
14.	G. O.	3304398-I	RALOXIFENO	51
15.	M. S. D. P.	3325763-A	RALOXIFENO	58
16.	N. P.	3322468-A	RALOXIFENO	65
17.	M. L. R.	3300879-C	RALOXIFENO	56
18.	M. A. F. S.	3309096-I	RALOXIFENO	52

8. REFERÊNCIAS

1. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340:1801-11.

2. Mosca L, Colllins P, Herrington DM. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104:499-503.

3. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:629-36.

4. Soules MR, Sherman S, Parrot E. Stags of reproductive aging workshop (STRAW). Menopause. 2001;8:402-7.

5. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol.* 1982;59:403-7.

6. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Kelsey SF, Costello EJ, Caggiula AW. Influences of natural menopause on psychological and symptoms of middle-aged health women. *J. Consult. Clin. Psychiatr*. 1990;58:345.

7. Miodrag A, Castleden CM, Vallance TR. Sex hormones and the female urinary tract. *Drugs.* 1988;36:491-504.

8. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;338:736-46.

9. Greene RA. Estrogen and cerebral blood flow: a mechanism to explain the impact of estrogen on the incidence and treatment of Alzheimer's disease. *Int J Fertil.* 2000;45:253-7.

10. Burkman RT, Collins JA, Greene RA. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2001;185:13-23.

11. Dias Jr AR. *Repercussões da terapêutica com estrogênios eqüinos conjugados e raloxifeno sobre o perfil lipídico, fatores de coagulação e fibrinólise em mulheres na pós-menopausa* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.

12. Mendelsohn ME, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med*. 1999;340:1801-11.

13. Colvin PL, Auerbach BJ, Case LD, Hazzard WR, Applebaum-Bowden D. A dose-response relationship between sex hormone-induced change in hepatic triglyceride lipase and high-density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women. *Metabolism.* 1991;40:1052-1056.

14. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu Cr CR, Liu Ch CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. *Ann Intern Med.* 2004;135:939-53.

15. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and the metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med*. 1991;325:1196-204.

16. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, Cannon R. Vascular effects of estrogen and cholesterol-

lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation.* 1999;99:354-60.

17. Teede HJ, Mcgrath BP, Smolich JJ, Mala E, Kotsopoulos D. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000;20:1404-9.

18. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet.* 1996;348:977-80.

19. Scarabbin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in post-menopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997;17:3071-8.

20. Harker LA. Platelets and vascular thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:1006-7.

21. Koh KK, McDonald K, Canonn RO. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women. *Tromb. Haemost.* 1999;82:626-33.

22. Slack SM, Yingwen C, Turitto VC. The effects of flow on blood coagulation and thrombosis. *Thromb. Haemost*. 1993;70:129-34.

23. Saloma V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Jauhiainen M, Vartiainen E, Ehnholm C, Tuomilehto J, Myllylä G. Association of hormone replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1995;15:1549-55.

24. Gebara OCE, Mittleman MA, Walsh BW, Lipinska I, Bellotti G. Fibrinolytic potential is significantly increased by oestrogen treatment in postmenopausal women with mild dyslipidaemia. *Heart.* 1998;80:235-9.

25. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska , Matheney T, Xu P, Welty KF, Wilson PWF, Levy D, Muller JE, Tofler GH. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in Framingham Offspring Study. *Circulation.* 1995;91:1952-8.

26. Simoncini T, Genazzani AR, Liao JK. Nongenomic mechanisms of endothelial nitric oxide synthase activation by the selective estrogen receptor modulator raloxifene. *Circulation*. 2002;105:1368-73.

27. Simoncini T, Varone G, Fornari L, Mannella P, Luisi M, Labrie F, Genazzani AR. Genomic and nongenomic mechanisms of nitric oxide synthesis induction in human endothelial cells by a fourth-generation selective estrogen receptor modulator. *Endocrinology*. 2002;143:2052-61.

28. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med.* 1991;325:756-62.

29. Williams JK, Anthony MS, Honore EK, Herrington DM, Morgan TM, Register TC, Clarkson TB. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:827-36.

30. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA.* 1998;280:605-13.

31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in

healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.

32. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-12.

33. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Diretrizes). *Arq Bras Cardiol*. 2004;Supl. IV:2-86.

34. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK,

Williams CL; American Heart Association; American College of Cardiology; American College of Nurse Practitioners; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Physicians; American Medical Women's Association; Association of Black Cardiologists; Centers for Disease Control and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health; Office of Research on Women's Health; Society of Thoracic Surgeons; World Heart Federation. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. J*. Am Coll Cardiol*. 2004;43:900-21.

35. Fernandes CE, Pereira Filho AS, Machadi RB. Consenso da SOBRAC - Associação Brasileira de Climatério. Terapêutica Hormonal na peri e na Pós-Menopausa. pg 9-39. Triênio 2003-2006.

36. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 1998;351:1451-67.

37. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux,AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med*. 1997;337:1641-7.

38. Mosca L, Barret-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D Kornitzer M, Moscarelli E, Paul S, Wright TJ, Helterbrand JD, Anderson PW. Design and methods of the heart study (RUTH). *Am J. Cardiol*. 2001;88:392-5.

39. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, Huster W, Draper MW, Harper KD, Heath H 3rd, Gennari C, Christiansen C, Arnaud CD, Delmas PD. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2000;160:3444-50.

40. Walsh BW, Lewis HK, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrense JB, Shah AS, Anderson PW. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in health postmenopausal women. *JAMA.* 1998;279:1445-51.

41. Valk-De Roo GW, Stehouwer CDA, Meijer P, Mijatovic V, Kluft C, Kenemans P, Cohen F, Wats S, Netelenbos C. Both ralaxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. A 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 1999;19:2993-3000.

42. Wassmann S, Laufs U, Stamenkovic D, Linz W, Stasch JP, Ahlbory K, Rosen R, Bohm M, Nickenig G. Raloxifene improves endothelial dysfunction in hypertension by reduced oxidative stress and enhanced nitric oxide production. *Circulation.* 2002;105:2083-91.

43. Blumenthal RS, Baranowski B, Dowsett SA. Cardiovascular effects of raloxifene: the arterial and venous systems. *Am Heart J.* 2004;147:783-9.

44. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.

45. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. *J Hypertens*. 2003;21:487-90.

46. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure wave form. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1863-71.

47. Nussbacher A, Gerstenblith G, O'Connor, Becker LC, Kass DA, Schulman SP, Fleg JL, Lakatta EG. Hemodynamic Effects of unloading the Old Heart. *Am J Physiol*. 1999;277:1863-71.

48. Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation.* 1980;62:105-16.

49. Laskey WK, Kussmaul WG. Arterial wave reflection in heart failure. *Circulation.* 1987;75:711-22.

50. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang SP, Chang MS, Yin FC. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension.* 1996;27:168-75.

51. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in cardiovascular disease enterprises (Part II). *Circulation*. 2003;107: 346-354.

52. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003;107:139-46.

53. McCrohon JA, Adams MR, McCredie RJ, Robinson J, Pike A, Abbey M, Keech AC, Celermajer DS. Hormone replacement therapy is associated with improved arterial physiology in healthy post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:435-41.

54. Vargas R, Wreblewska B, Rego A, Hatcht J, Ramwell PW. Oestradiol inhibits smooth muscle cell proliferation of pig coronary artery. *Br J Pharmacol.* 1993;109:612-7.

55. Sullivan TR Jr, Karas RH, Aronovitz M, Faller GT, Ziar JP, Smith JJ, O'Donnell TF Jr, Mendelsohn ME. Estrogen inhibits the response to injury in a mouse carotid artery model. *J Clin Invest.* 1995;96:2482-8.

56. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;338:736-46

57. Chobanian AC, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committe on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA.* 2003, 289:2560-72.

58. World Health Organization. Report of a WHO Scientific Group. Research on the menopause. Genève, 1981. (WHO technical report series, 670).

59. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983;68:50-8.

60. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation.* 1989;80:1652-9.

61. Zar JH. *Bioestatistical analysis*. 3.ed. New York: Prentice Hall; 1996.

62. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, Mehra R, Christophidis N, Komesaroff PA, McGrath B, Jennings GL, Sudhir K, Dart AM Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:350-6.

63. Hayward CS, Knight DC, Kelly RP. Effects or hormone replacement therapy on non-invasive cardiovascular haemodynamics. *J Hypertens*. 1997;15:987-93.

64. Jaszcz KK, Czarnecka D, Olszanecka A, Rajner M, Jankowski P. The effects of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and

vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens.*. 2002;16:509-16.

65. Miura S, Tanaka E, Mori A, Toya M, Takahashi k, Nakahara K, Ohmichi M, Kurachi H. Hormone replacement therapy improves arterial stiffness in normotensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2003;45:293-8.

66. Sztejnsznajd C. *Estudo sobre os efeitos da reposição estrogênica em mulheres diabéticas menopausadas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

67. Costa LS, de Oliveira MA, Rubim VS, Wajngarten M, Aldrighi JM, Rosano GM, Neto CD, Gebara OC. Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in treated hypertensive postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2004;94:1453-6.

68. Teede HJ, Liang YL, Kotsopoulos D, Zougas S, MacGrath BP. A placebo-controlled trial of long-term oral combined continuous hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Clin Endocrinol.* 2001;55:673-82.

69. Griffiths KA, Sader MA, Skilton MR, Harmer JA, Celermajer DS. Effects of raloxifene on endothelium-dependent dilation, lipoproteins, and markers of vascular function in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:698-704.

70. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgo JP, Pepine CJ, Conti CR. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol.* 1985;55:1179-84.

71. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter E. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women- a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19:791-804.