MÁRCIA APARECIDA DE FARIA PÁDUA

**Terapia hormonal em mulheres na
pós-menopausa com hepatite crônica pelo vírus C**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca
Co-orientador: Prof. Dr. Flair José Carrilho

São Paulo

2007

À minha mãe e ao meu pai (in memoriam),
meu respeito e gratidão pelos valores passados

Ao Beto, companheiro desta jornada;
aos meus filhos Gustavo e Henrique,
alicerce da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Angela Maggio da Fonseca pelo exemplo de dedicação à medicina e pela oportunidade dada a mim em tornar esta tese uma realidade.

Ao Professor Doutor Flair José Carrilho pela sua orientação e auxílio na concretização desta pesquisa, nos disponibilizando o serviço de Gastroenterologia

Ao Professor Doutor Edmund Chada Baracat, pela importante colaboração na elaboração e revisão deste trabalho

À Doutora Marta Mitiko Deguti pela importante colaboração e auxílio na execução desta tese

Ao Doutor Alberto Queiroz Farias pelo incentivo na realização deste estudo

Ao Professor Doutor Vicente R. Bagnoli pela amizade e estímulo durante a confecção deste trabalho

Ao Professor Doutor Nilo Bozzini pela colaboração e opiniões fornecidas na qualificação desta pesquisa

À secretária Cláudia Vieira pela atenção dada durante a realização deste estudo

Aos colegas do departamento pela amizade e colaboração durante a execução deste estudo

Às pacientes, meu carinho e sinceros agradecimentos por colaborarem nessa pesquisa

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS / ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Climatério.....	1
1.2 Terapia Hormonal.....	3
1.3 Fígado e o metabolismo dos hormônios.....	10
1.4 Fígado e hemostasia.....	10
1.5 Fígado - diagnóstico laboratorial e morfológico.....	11
1.6 Hepatite C.....	14
2. PROPOSIÇÃO.....	22
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	23
3.1 Pacientes.....	23
3.2 Métodos.....	27
3.3 Análise estatística.....	29
4. RESULTADOS.....	30
4.1 Características clínicas dos grupos estudados.....	30
4.2 Avaliação da sintomatologia climatérica.....	31
4.3 Avaliação da função hepática e da hemostasia.....	38
4.4 Avaliação da alfafetoproteína.....	43
5. DISCUSSÃO.....	44
6. CONCLUSÕES.....	50
7. ANEXOS.....	51
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

LISTA DE SIGLAS / ABREVIATURAS

VHC	Vírus da hepatite C crônica
MDA	Malondialdeído
FKB	Fator de transcrição nuclear
HCC	Hepatite C crônica
RIBA	Recombinant Immunoblot Assay
Elisa	Enzyme-Linked Immunosorbant Assay
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
WHI	Women Health Initiative
MWS	Estudo de Milhão de Mulheres
TH	Terapia hormonal
IMS	Sociedade Internacional de Menopausa
IGF1	Fator insulina-símile
VTE	Tromboembolismo venoso
t-PA	Ativador do plasminogênio do tipo tecidual
PAI-1	Inibidor da ativação do plasminogênio
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
FA	Fosfatase alcalina
FSH	Hormônio folículo-estimulante
LH	Hormônio luteinizante
GGT	Gama glutamiltransferase

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resultado das análises de variâncias dos sintomas avaliados pelo índice menopausal de Kupperman.....	32
Tabela 2	Resultado dos contrastes para comparação do escore dos sintomas vasomotores.....	33
Tabela 3	Resultado dos contrastes para comparação do escore de fraqueza.....	34
Tabela 4	Resultado dos contrastes para comparação do escore de palpitação.....	35
Tabela 5	Resultado dos contrastes para comparação do índice menopausal de Kupperman.....	36
Tabela 6	Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para o escore de nervosismo.....	37
Tabela 7	Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para o escore de cefaléia.....	37
Tabela 8	Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para o escore de melancolia.....	38
Tabela 9	Análises de variâncias com medidas repetidas para cada exame laboratorial.....	39
Tabela 10	Análises através de contrastes para comparação da fosfatase alcalina.....	40
Tabela 11	Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para a alanina aminotransferase.....	41
Tabela 12	Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para o fator V.....	41
Tabela 13	Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para o fibrinogênio.....	42
Tabela 14	Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para a albumina.....	42

RESUMO

Pádua MAF. *Terapia hormonal em mulheres na pós-menopausa com hepatite crônica pelo vírus C* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 94p.

OBJETIVO: Analisar a sintomatologia climatérica, a função hepática e a hemostasia das pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, durante o uso da terapia hormonal. **METODOLOGIA:** As pacientes foram divididas em dois grupos: Grupo TH (Grupo caso) - 25 pacientes com terapia hormonal transdérmica (50mcg de estradiol e 170 mcg de noretisterona/dia) por 9 meses, e Grupo NT (Grupo controle) - 25 pacientes sem terapia hormonal, ambos com sintomas climatéricos. A menopausa foi confirmada pela dosagem do FSH, LH e estradiol, e a hepatite C foi diagnosticada pela sorologia, PCR (reação em cadeia de polimerase) e biópsia hepática (grau histológico variando de I-IV). Os dois grupos foram avaliados no mês 0, 1,4,7 e 9; sendo a sintomatologia climatérica mensurada através do Índice Menopausal de Kupperman, a função hepática e a hemostasia pelos exames: alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas, albumina, tempo de protrombina, fator V, fibrinogênio e plaquetas. **ANÁLISE ESTATÍSTICA:** realizada através do teste t de Student, teste de Mann Whitney e análises de variâncias com medidas repetidas com dois fatores. Após a realização das análises de variâncias, para os efeitos estatisticamente significantes foram realizadas comparações múltiplas através de contrastes ou do método de Dunnett. **RESULTADOS:** A média da idade das pacientes foi de 53,72 e a da menopausa foi de 47,3 anos. Os escores médios dos sintomas vasomotores, fraqueza, palpitação e a somatória dos valores atribuídos ao índice menopausal de Kupperman sofreram alteração no comportamento ao longo do tempo ($p<0,05$). Os valores da fosfatase alcalina apresentaram alteração no comportamento ao longo do tempo ($p<0,05$), entretanto, as demais medidas da função hepática e hemostasia, não apresentaram diferença entre os grupos. **CONCLUSÕES:** Houve melhora da sintomatologia climatérica. Não houve alteração na hemostasia e na função hepática, exceção feita à fosfatase alcalina que apresentou melhora significativa no Grupo TH a partir do 4º mês; portanto, houve melhora na qualidade de vida, sem interferência na função hepática e na hemostasia.

Descritores: terapia de reposição hormonal; pós-menopausa; estrogênio; hepatite C; fígado.

SUMMARY

Pádua MAF. *Hormone therapy in postmenopausal women with chronic viral hepatitis C* [thesis]. São Paulo: Medical School, University of São Paulo; 2007. 94p.

OBJECTIVE: To analyze climacteric symptoms, liver function, hemostasis in patients with chronic viral hepatitis C, during hormone therapy. **DESIGN:** Patients were divided in two groups: Group TH (Case Group) - 25 patients on transdermal hormone therapy (50mcg of estradiol and 170 mcg of norethisterone/day) for 9 months, and Group NT (Control Group) - 25 hormone-untreated patients, both with climacteric symptoms. Menopause was confirmed by measuring FSH, LH and estradiol, and hepatitis C was diagnosed by serology, PCR (Polymerase Chain Reaction) and liver biopsy (histological type stages I to IV). Both groups were evaluated in the months 0, 1, 4, 7 and 9; and the climacteric symptoms measured by using Kupperman menopausal index, liver function and hemostasis by the following laboratory tests: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase, alkaline phosphatase, bilirubin, albumin, prothrombin time (PT), factor V, fibrinogen and platelets. **STATISTICAL ANALYSIS:** Student's "t" test, Mann-Whitney test and two-factor analysis of variance with repeated measures were applied. After analysis of variance, multi-factor analysis of variance was applied for the statistically significant effects using contrasts or Dunnett's test. **RESULTS:** The mean age of patients was 53.72 and the mean age of menopause was 47.3 years. The total mean scores for vasomotor symptoms, fatigue, palpitations and the sum of the values attributed to Kupperman menopausal index do change throughout time ($p < 0.05$). Levels of alkaline phosphatase show alteration throughout time ($p < 0.05$), although, other measures for liver function and hemostasis present no mean difference between the groups. **CONCLUSION:** There was an improvement in climacteric symptoms. No change was found in hemostasis levels or liver function. However, alkaline phosphatase levels significantly improved in Group TH starting in month 4; therefore, an increase in quality of life was observed.

Descriptors: hormone therapy; postmenopause; estrogen; hepatitis C; liver.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Climatério

É o período do ciclo biológico da mulher situado entre o final da fase reprodutora e o início da senilidade. Nele ocorre a menopausa, em que se tem a interrupção definitiva da menstruação. A menopausa é confirmada após 12 meses consecutivos de amenorréia (World Health Organization, 1981; NIH State-of-Science Panel, 2005).

Estudo epidemiológico realizado por Halbe et al., 1990, mostrou que, entre mulheres brasileiras, a média etária da menopausa é de 47,7 anos. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2004, a expectativa de vida da mulher brasileira está alcançando 76,3 anos, o que proporciona 28,6 anos de vida no período da pós-menopausa.

No período da pós-menopausa, os estrogênios não desaparecem de maneira linear. A sua diminuição através do tempo leva à perda progressiva de todas as funções estrógeno-dependentes. Os sintomas observados com frequência são: sintomas vasomotores, distúrbios psicológicos, alterações cognitivas, mudanças tróficas, perdas ósseas e doenças cardiovasculares (Speroff, Fritz, 2005).

Os sintomas vasomotores são representados por ondas de calor e sudorese. Podem ocorrer na pré-menopausa (40%), porém são mais característicos da pós-menopausa (85%). Aparentemente, a origem desse

sintoma é hipotalâmica e ocorre depois do declínio do estrogênio (Rödström et al., 2002).

Em relação às alterações psíquicas (fadiga, cefaléia, nervosismo, insônia, irritabilidade, palpitação e outros), estudos têm avaliado esses sintomas e concluído que o humor é afetado pelos sintomas vasomotores e distúrbios do sono; havendo efeito dominó, em que a redução dos sintomas vasomotores reduz a freqüência dos outros sintomas. Está bem estabelecido que sintomas vasomotores interferem na qualidade de vida das pacientes e que o uso da terapia estrogênica causa expressiva melhora de tais sintomas (Dennerstein et al., 2001; Avis et al., 2001).

A redução da taxa de estrogênio na pós-menopausa leva à atrofia da mucosa uretral e vaginal, sendo acompanhada de vaginite, prurido vaginal, dispareunia, atrofia genito-urinária, uretrite com disúria, o que afeta a qualidade de vida dessas mulheres; sintomas efetivamente prevenidos na pós-menopausa com aplicação intra-vaginal de estrógenos (Raz, Stamn, 1993).

Estrógenos protegem também a função do sistema nervoso central por múltiplos mecanismos: diminuem a neuronal citotoxicidade induzida pela oxidação; reduz a concentração do componente P amilóide (aumentado na doença de Alzheimer) e aumentam também as sinapses nervosas (Steffens et al., 1999). Terapia hormonal (TH) previne em 41% o risco de desenvolver doença de Alzheimer, sendo que há 83% de redução com 10 anos ou mais de uso; porém, deve-se iniciar a TH precocemente (Rhodin et al., 2003)

Hormônios sistêmicos, incluindo hormônio da paratiróide, metabólitos da

vitamina D e calcitonina, regulam o nível de cálcio no sangue e contribuem para o equilíbrio do cálcio no corpo. Osteoporose é resultado da perturbação nesse mecanismo regulatório (Russel et al., 2006). Prevenção de fraturas e cuidados pós-fraturas são necessários na pós-menopausa e em qualquer idade, pois esses problemas interferem na qualidade da vida das pessoas (Brenneman et al., 2006). Terapia hormonal administrada precocemente e por período limitado pode ser considerada dentro das estratégias de prevenção da osteoporose (Ribot, Trémollières, 2006).

1.2. Terapia Hormonal

Na atualidade, pode-se inferir que a TH utilizada de forma criteriosa e individualizada traz benefícios no alívio dos sintomas vasomotores, na proteção das mucosas, pele e anexos, no aparelho genital e urinário e nos ossos (Fonseca et al., 2005). Para que esses benefícios ocorram, é necessária uma seleção adequada das pacientes, observar as vias de administração, os tipos e doses de hormônios e os esquemas terapêuticos.

Várias são as vias de administração: oral, transdérmica, percutânea, vaginal, implante subcutâneo, nasal e intramuscular (Speroff, Fritz, 2005).

As vias mais utilizadas são a oral e a transdérmica.

A via oral tem como vantagens diminuir a lipase hepática, a qual inativa a lipoproteína de alta densidade e, portanto, leva ao seu aumento, possui praticidade posológica, na presença de efeitos colaterais é de fácil interrupção, sendo mais acessível do ponto de vista econômico.

Em certas situações clínicas, a administração transdérmica pode ser opção melhor do que a via oral (Potts, Lobo., 2005). A via transdérmica foi introduzida nos Estados Unidos há mais de 20 anos como alternativa de administração.

TH transdérmica diminui os triglicérides do plasma, podendo não diminuir o tamanho das partículas de LDL, que são resistentes à oxidação e isso pode preservar o efeito antioxidante dos estrogênios (Wakatsuki et al., 2002). Estudos comparativos têm confirmado a superioridade da TH transdérmica em relação à TH oral em relação aos distúrbios da coagulação em mulheres fumantes, hipertensas, diabéticas (Nachtigall, 1995) e hepatopatas (Rinaldi et al., 2005; Pádua et al., 2005 a,b).

Há evidências de que a menopausa está associada ao processo de envelhecimento, levando à redução da secreção pancreática de insulina e sua eliminação, sem exercer ação na sua resistência (Bagnoli et al., 2001).

A administração de estrogênios por via oral em doses mais altas às habituais pode levar ao aumento da resistência e diminuir a sensibilidade à insulina, enquanto que a via transdérmica pode apresentar poucos efeitos no metabolismo da insulina (Nachtigall, 1995). Em 2001, Cardim et al., descrevem que os estrogênios por via oral diminuem o IgF1 (fator insulina-símile) no fígado, com o aumento do hormônio de crescimento, o qual é hiperglicemiante.

A terapia oral estrogênica ativa a coagulação do sangue e aumenta o risco de tromboembolismo venoso (VTE) em mulheres na pós-menopausa (Nabulsi et al., 1993; De Lignieres et al., 1986). Baixas doses de terapia oral

estrogênica foram associadas ao aumento na fibrinólise e decréscimo nas variáveis de pró-coagulação. TH oral também foi associada ao aumento da ativação da protrombina e decréscimo da atividade da antitrombina, do t-PA (ativador do plasminogênio do tipo tecidual), responsável pela concentração e inibição da ativação do plasminogênio (PAI-1). A terapia transdérmica teve menor efeito neste aspecto (Callejon et al., 2005; Scarabin et al., 1997; Teede, 2000; Oger et al., 2003). Trabalhos sugerem que TH transdérmica tem pouco ou nenhum efeito na hemostasia (Hoibraaten et al., 2001; Taner et al., 2006).

O estrogênio, usualmente dado por via oral, devido à primeira passagem hepática, conduz a maior concentração de hormônio no fígado e promove a síntese de proteínas hepáticas. Os transdérmicos mantêm fisiologicamente os estrogênios do sangue, sem expor o fígado às altas concentrações de conjugados estrogênicos (O'Donohue, Willians, 1997; De Lignieres et al., 1986).

Mulheres com doença crônica do fígado, recebem estrogênio por via transdérmica, por não ter primeira passagem hepática (Rinaldi et al., 2005; Pádua et al., 2002; Pádua et al., 2003b) permitem uso de baixas doses (Richman et al., 2006); sendo também indicação nas pacientes de risco para doenças tromboembólicas (Scarabian et al., 2003).

1.2.1. Terapia hormonal (TH): controvérsias

Há trinta anos iniciaram as controvérsias sobre a segurança das

diferentes terapias hormonais aplicadas na pós-menopausa, que atingiram seu pico em 2002, depois da publicação dos resultados do Women Health Initiative (WHI) pelo Writing Group e o estudo de milhão de mulheres (MWS) por Beral V, em 2003. Riscos e benefícios dos estrogênios mais derivados progestogênicos em mulheres saudáveis na pós-menopausa foram avaliados. Não está claro e é questionável a extensão desses resultados para outros regimes de TH, que diferem em dose, composição e vias de administração (Modena et al., 2005).

Grodstein et al., 2003, discorrem sobre as possíveis causas das divergências da TH na pós-menopausa. Eles referem que há numerosas explicações plausíveis para as divergências encontradas com respeito às doenças coronarianas. Algumas discrepâncias são certamente resultado das diferentes metodologias, preconceitos, limitada habilidade para avaliar a variedade de tratamentos hormonais ou para estudar os efeitos da TH em mulheres mais jovens.

Em busca de um consenso, o Comitê Executivo da Sociedade Internacional de Menopausa (IMS) resolveu estipular as seguintes diretrizes para o tratamento hormonal em mulheres na menopausa (Wright et al., 2004):

? Em relação à acelerada taxa de eventos cardiovasculares, após a menopausa precoce (Joakimsen et al., 2000), o Comitê recomenda que cada paciente deve ser orientada sobre os riscos e benefícios da TH e esta, por sua vez, poderá tomar a decisão de continuar ou interromper o

tratamento.

- ? Embora o risco de complicações da TH permaneça uma questão clínica importante, não existem diretrizes gerais relacionadas, exceto que o uso da TH, especialmente o uso de estrogênios + derivados progestogênicos, pode estar associado a um pequeno aumento de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, discreto aumento de câncer de mama, redução no risco de câncer colo retal e também de fraturas ósseas (Rossouw et al., 2002 e Chlebowski et al., 2003). Entretanto câncer, doenças metabólicas, doenças cardiovasculares e distrofia cerebral não dizem respeito apenas às mulheres que fazem uso da TH, mas a todas aquelas que já estão na menopausa.
- ? Não há evidência de que a TH seja benéfica às doenças cardiovasculares ou demência já existentes, mas o início da prescrição de hormônios durante a transição da menopausa parece dar proteção contra as complicações do climatério, tais como fraturas e doenças cardiovasculares (Mack et al., 2003).
- ? O efeito da via de administração permanece em aberto.
- ? Os derivados progestogênicos são somente necessários para proteção do endométrio.

- ? Evidências de estudos populacionais não podem ser generalizadas. Cada paciente deve ser avaliada individualmente.

- ? De acordo com Comitê Executivo da IMS, é necessário que se expandam as pesquisas sobre os efeitos dos hormônios no sistema vascular, músculo esquelético e nervoso, assim como sobre o papel do hormônio na carcinogênese e sua prevenção. Faz-se necessárias, também mudança no estilo de vida e alterações na dieta. A TH permanece como a principal ferramenta na prevenção de doenças e na manutenção da qualidade de vida; devendo esta, por sua vez, ser objeto de contínua investigação científica (Wright et al., 2004; Skouby, 2004; Pinkerton, Zion, 2006).

1.2.2. Individualização da terapia hormonal

Com as perspectivas fornecidas por estudos epidemiológicos, com novas composições, incluindo baixas doses e uma gama de oportunidades dos derivados progestogênicos, possibilitando o balanço clínico de benefícios e riscos, podemos individualizar o tipo de terapia hormonal e em geral apropriar a dose à idade da paciente, obtendo menos efeitos colaterais (Manson et al., 2006; Reuse et al., 2006).

Observam-se mudanças nas condutas quanto a TH depois do WHI em diferentes países. Os médicos coreanos continuam prescrevendo TH; porém mudaram sua prescrição: trocaram os estrogênios conjugados eqüinos e o

acetato de medroxiprogesterona para baixas doses e diminuíram o tempo de uso da TH (Kang et al., 2006).

Estudo conduzido no Chile concluiu que 65% dos médicos modificaram suas prescrições depois do WHI, prescrevendo baixas doses, usando estrogênio transdérmico, tibolona ou outras alternativas e diminuindo o tempo da TH (Blumel et al., 2004). Conclusões equivalentes foram observadas em pesquisas na Bélgica (Ena, Rozenberg, 2003) e no Líbano (Nassar et al., 2005).

Na Holanda, após a publicação do WHI, houve modesto declínio da prescrição da TH, porém, após a publicação do MWS em 2003, houve diminuição drástica da prescrição dessa terapia (Faber et al., 2005).

No Brasil, pesquisas com médicas ginecologistas em 2001 revelaram que as que estavam na menopausa relataram o uso freqüente de TH, sendo que o combinado estrogênio/derivados progestogênicos foi o mais usado pelas médicas com útero; isso provavelmente deve influenciar na prescrição e na opção da população geral (Pereira Filho et al., 2005).

Fonseca et al., 2003, referem que tanto o WHI como o MWS demonstram cada vez mais a importância da individualização das mulheres a serem selecionadas para TH.

A evolução dos métodos propedêuticos, o melhor conhecimento das doenças e os novos hormônios permitem cada vez mais o uso da TH nas pacientes no climatério, quando sintomáticas; inclusive em situações especiais, como nas mulheres com doença do fígado (Fonseca et al., 2001).

1.3 Fígado e o metabolismo dos hormônios

Os hormônios esteróides são metabolizados no fígado e excretados pela bile ou pela urina, através da circulação êntero-hepática (Adlercrueuta, 1974).

As principais causas que podem afetar o metabolismo hepático de hormônios na cirrose hepática estão relacionadas à diminuição do fluxo sangüíneo hepático, com passagem direta do sangue para a circulação geral, com exclusão do fígado, ou ao aumento das globulinas fixadoras dos hormônios sexuais (SHBG), levando à diminuição da fração dos hormônios circulantes (Curran et al., 1991).

As reações induzidas pelos medicamentos no fígado podem ser hepatocelular, colestática ou mista. Na maioria das vezes, quando danificam o fígado, os hormônios determinam colestase ou disfunção dos hepatócitos (Diestag, Isselbacher, 1994). Toxidade hepática é rara. O fígado tem grande reserva funcional, sendo preciso agressão atingindo 90% do órgão para aparecer icterícia por colestase intra-hepática (Rubin, Faiber, 1994).

1.4 Fígado e hemostasia

O fígado, através da capacidade de síntese dos hepatócitos, desempenha papel relevante no processo de coagulação sangüínea. Tanto os fatores pró-coagulantes como os inibidores da coagulação são, em sua maioria, formados no fígado (Ichinose, Davie, 1994).

Os fatores de coagulação sangüínea têm meia vida bastante variável. Através dessa característica, pode-se avaliar a função hepática; tendo especial importância no caso da cirrose hepática. De modo indireto, as alterações hepáticas podem influenciar em outro componente da hemostasia, que são as plaquetas (Mann et al., 1995).

As causas de deficiência na síntese de fatores hemostáticos podem ser desde a falta da vitamina K, uso de anticoagulantes orais, falência hepática por destruição dos hepatócitos (Manucci, Giangrande, 1994).

Na insuficiência hepatocelular, a primeira alteração laboratorial será o prolongamento do tempo de protrombina; o fator V e o fibrinogênio também apresentam meia vida mais longa e suas atividades poderão estar normais nas fases iniciais da doença (Green, 1995).

Em relação às plaquetas, devemos considerar que a plaquetopenia é complicação comum nas hepatopatias, principalmente nos cirróticos, numa freqüência de 37 a 77%; na doença hepática crônica pode ser observada em 50% dos pacientes, sendo proporcional à lesão hepática. As possíveis causas etiológicas são: esplenomegalia, coagulação vascular disseminada, insuficiência hepatocelular, álcool e destruição imunológica (Páramo, Rocha, 1993; Capel, 1984).

1.5 Fígado - diagnóstico laboratorial e morfológico

O diagnóstico das doenças do fígado, sugerido através de dados

clínicos, da história e exame físico, muitas vezes só pode ser confirmado pelo exame histológico. Entretanto, os exames laboratoriais ocupam relevante papel não apenas na avaliação da gravidade da hepatopatia, seu prognóstico, monitorização de conduta terapêutica, e mas também como critério de cura e remissão da doença hepática (Strauss, 1986). A capacidade da célula hepática para eliminar da circulação substâncias estranhas e excretá-las até o trato biliar tem sido utilizada como medida da função hepática e avaliada através de vários exames.

Alanina aminotransferase (ALT)

É a enzima mais utilizada para medir processo inflamatório ou necrótico do fígado. É uma enzima citoplasmática que é liberada facilmente quando existe alguma alteração do hepatócito. A ALT se eleva discretamente no infarto do miocárdio e intensamente se existe estase hepática por insuficiência cardíaca (De Rittis et al., 1955).

Aspartato aminotransferase (AST)

Enzima útil para avaliar doenças hepáticas crônicas em atividade, encontra-se elevada no infarto do miocárdio, nefropatias, pancreatites e cirroses (Panteghini et al., 1983).

Fosfatase alcalina (FA)

O aumento da fosfatase alcalina na enfermidade hepática pode ser tanto devido ao aumento da sua produção como também devido à deficiência de sua excreção (Schaffner, Schaffner, 1991).

Gama glutamiltransferase (GGT)

Os valores muito elevados confirmam doença hepatobiliar. Também está elevada no consumo excessivo do álcool, de algumas drogas, podendo observar-se aumento inespecífico (Schiele et al., 1977).

Albumina

Por ser sintetizada exclusivamente pelo fígado, a diminuição dos níveis séricos da albumina é uma característica de fases mais avançadas da cirrose, nas hepatites agudas e crônicas os níveis de albumina sérica permanecem normais (Ferenci, 1999).

Bilirrubinas

A determinação sérica das bilirrubinas total e frações costuma ser rotineiramente solicitada como prova da função hepática. Os aumentos das bilirrubinas séricas ocorrem tanto nas doenças colestáticas como nas hepatocelulares. Nos casos crônicos e na cirrose, níveis elevados

(>20mg/dl) costumam ser índice de mau prognóstico (Bloomer et al., 1971).

Biópsia hepática

É importante na caracterização morfológica da doença hepática, sendo instrumento de diagnóstico, avaliação prognóstica e monitorização terapêutica da paciente. A classificação da hepatite crônica é morfológica e a biópsia é mandatória. Esta servirá para a determinação do estadiamento da doença, do grau de atividade da mesma e, sempre que possível, traz contribuições para sua etiologia (Perrilo et al., 1997; Gayotto, 1988).

Nas hepatites crônicas, com grau histológico mais avançado, utiliza-se a classificação de Child-Pugh, que serve para avaliação prognóstica da cirrose. Ela gradua os parâmetros clínicos ascite e encefalopatia hepática e dados laboratoriais como níveis de bilirrubina total, albumina e atividade de protrombina. O somatório das pontuações divide a cirrose em três categorias - A (5-6), B (7-9) e C (10-15) - as quais auxiliam no prognóstico, permitem comparar e ajudam na pesquisa clínica (Kim et al., 1999).

1.6 Hepatite C

No mundo, cerca de 175 milhões de pessoas estão infectadas pelo vírus da hepatite C, o que gera grande impacto na saúde pública. Ainda não existe vacina para esse vírus, a terapia antiviral tem eficácia limitada, custo alto e vários efeitos colaterais (Barth et al., 2006). Imigração e globalização,

contribuíram para o aumento no número de pessoas acometidas pelo vírus da hepatite C (Williams, 2006).

O vírus é responsável por 20% das hepatites agudas, 70% das hepatites crônicas, 40% das cirroses em fase terminal e 60% dos hepatocarcinomas. Após o contato com o vírus da hepatite C (VHC), o período de incubação é entre seis a sete semanas e 75 a 80% das pessoas não eliminam o vírus e evoluem para infecção crônica (Forton et al., 2002). A infecção pelo VHC tem levado a conclusões discordantes: algumas indicando evolução inexorável para a hepatite crônica ativa, cirrose e até para o hepatocarcinoma e outros estudos mostrando que apenas pequeno percentual evolui para as formas mais graves (Dickson, 1997; Kenny-Walsh, 1999).

O vírus da hepatite C (VHC) é um dos cinco vírus (A, B, C, D, E) responsáveis pela maioria dos casos de infecção viral (Fang et al., 1997). Conhece-se atualmente a organização do genoma do vírus da hepatite C. Os principais genótipos do VHC são: 1a, 1b, 1c; 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 3c, 4, 5 e 6a (Forton et al., 2002).

O teste sorológico para detecção de anticorpos anti-VHC é o imunoenzimático (ELISA), sendo o de terceira geração o mais sensível e específico. O ensaio imunoblot recombinante (RIBA) apresenta três gerações, sendo RIBA III o de maior sensibilidade. É exame complementar para confirmar ELISA positivo e seu emprego tem diminuído bastante, devido aos testes virológicos moleculares.

A detecção do RNA do VHC pela reação em cadeia de polimerase (RNA

VHC por PCR) consiste na ampliação de parte do genoma viral, apresenta limite inferior de detecção abaixo de 100 cópias virais/ml e tem sido a técnica utilizada para confirmar infecção e avaliar resposta terapêutica. Entretanto, verificou-se que pode existir hepatite C sem anti-VHC e RNA no soro (Mincis R, Mincis M, 2004).

A biópsia hepática é considerada o padrão ouro para a determinação da atividade da hepatite C crônica e está indicada para pacientes com marcadores positivos, independente das elevações das enzimas transaminases (Castilho et al., 2004).

As hepatites crônicas são atualmente classificadas segundo o grau de inflamação e o estágio de fibrose. A maioria dos pacientes com hepatite aguda e infecção crônica é também assintomática ou apresentam sintomas inespecíficos, até que apareçam as complicações da cirrose. Os principais sintomas são: fadiga, anorexia, náusea, desconforto abdominal, prurido e perda de peso. Em 28% dos casos, há acentuada depressão e quadro obsessivo compulsivo (National Institute of Health, 2002).

A transmissão ocorre principalmente pela via parenteral após transfusão de sangue e derivados; com frequência em usuários de drogas ilícitas, intravenosa ou por inalação. A transmissão materno-fetal ou vertical não é frequente. A via sexual não é causa significativa e seu papel é controverso. As transmissões perinatal e sexual podem ter alguma importância na disseminação intra-familiar do VHC, mas, possivelmente, a disseminação do VHC ocorre via parenteral inaparente, como exposição percutânea, ato de compartilhar aparelhos de barbear e escovas de dente, entre outros. A

prevalência do VHC é de 4% entre contatos domiciliares (Ackerman et al., 2000).

A síndrome da imunodeficiência adquirida aumenta a possibilidade de transmissão do VHC por via sexual. Em 30% dos casos, a origem é desconhecida (Forton et al., 2002).

A resposta imune à infecção pelo VHC inclui mecanismos não específicos, como a produção de interferon, a atividade das células natural Killer e mecanismos específicos, com participação humoral e celular.

Resposta imune humoral: na maioria dos pacientes infectados com VHC, formam-se numerosos anticorpos contra polipeptídios estruturais e não estruturais. Os anticorpos podem contribuir para lesão hepatocelular através da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (Reiser et al., 1997).

Resposta imune celular: Os mecanismos pelos quais as células efectoras CD4+ e CD8+ agem sobre a infecção viral e produzem lesão hepatocelular na hepatite C ainda não estão bem esclarecidos, mas parece existir citólise direta e a secreção de fatores antivirais como fator de necrose tumoral alfa e o interferon gama, por ação de linfócitos CD4+ e CD8+ (Nelson, Lau, 1997). Os linfócitos T citotóxicos CD8+ parecem ser importantes não somente para o controle da infecção pelo VHC, mas também na patogênese da lesão hepática, na tentativa de eliminar células infectadas (Patel, Goes, 1995).

Segundo o Consenso Internacional Sobre o Tratamento da Hepatite C, realizado em 2002, nos Estados Unidos, todos os pacientes com infecção

são potenciais candidatos ao tratamento antiviral (Mincis R, Mincis M, 2004).

Entretanto, os riscos e benefícios do tratamento devem ser avaliados individualmente (Mincis, 2002). Prevenir a transmissão, evitar a progressão da doença, assegurar apropriada terapia anti-viral, controlando os efeitos colaterais podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes, melhorar a aderência ao tratamento e seus resultados (Yee et al., 2006).

1.6.1. Hepatite crônica pelo vírus C

A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C é definida pela persistência de agressão hepática, associada à elevação de aminotransferases ou marcadores virais positivos por períodos superiores a seis meses (Scheuer et al., 1992). As hepatites crônicas são atualmente classificadas segundo o grau de inflamação e estágio de fibrose. Considerando os portadores crônicos, a maioria desenvolve inflamação hepática leve ou moderada e fibrose mínima, enquanto 20% a 40% desenvolvem doença hepática potencialmente grave.

A história natural e o prognóstico ao longo do tempo da hepatite crônica pelo vírus C são difíceis de definir; 30% das pacientes com doença crônica do fígado podem desenvolver cirrose; nenhum fator individual que determine aumento da fibrose e progressão da doença é conhecido (Poynard et al., 1997).

Cirrose hepática é definida anatomicamente como um processo difuso de fibrose e formação de nódulos. Representa as conseqüências de uma

resposta cicatricial sustentada à lesão hepática crônica, caracterizada por fibrose, regeneração nodular e destruição da arquitetura do fígado, podendo apresentar variadas causas, como toxinas, infecções virais crônicas e colestase (Goldmann, Bennett, 2000; Sherlock, Dooley, 1997).

A formação da cicatriz fibrosa é resultado do aumento da produção da matriz extracelular e da redução da sua degradação. A célula estrelada hepática (célula de Ito) é a principal célula envolvida na fibrogênese. Localizada no espaço de Disse, entre as células endoteliais e os sinusóides, ela armazena vitamina A e retinóides nos fígados normais. Seguindo a lesão hepática, essa célula é ativada e passa a apresentar características de músculo liso, sendo denominada “miofibroblasto” (Sherlock, Dooley, 1997).

Tsukamoto et al., 1995, relatam que a peroxidação lipídica deve ser um fator causal no desenvolvimento da fibrose hepática e que malondialdeído (MDA), um produto da peroxidação lipídica, pode aumentar a produção de colágeno e ativar as células estreladas (Lee et al., 1995; Baroni et al., 1998). Bernarek et al., 2005, referem que o estrogênio contribui para o decréscimo da peroxidação lipídica, diminuindo a produção de radicais livres após o uso em mulheres na menopausa.

O estresse oxidativo tem sido sugerido como uma das principais causas de lesão tecidual, tendo papel fundamental na ativação da célula estrelada hepática, através da indução do NFkB (fator de transcrição nuclear). Antioxidantes podem bloquear a ativação da célula estrelada hepática e, conseqüentemente, a fibrogênese hepática (Lee et al., 2001).

Os antioxidantes são compostos que funcionam como bloqueadores dos

processos óxido-redutivos desencadeados pelos radicais livres. Portanto, funcionam em vários tipos de processos degenerativos (Packer, Cadenas, 1997).

Yokol et al., 1984, compararam machos e fêmeas de ratos, de várias formas: reduzindo o estrogênio endógeno com anti-estrogênio ou através da ooforectomia; aumentaram o estrogênio, com administração de hormônio exógeno e observaram que o aumento do estrogênio foi associado com o decréscimo da fibrose. Eles também conduziram estudo com células estreladas hepáticas em culturas primárias, mostrando que o estrogênio bloqueou a proliferação e a fibrogênese dessas células.

Outros estudos também observaram que o estradiol suprime a fibrose hepática em modelos de fibrose, inibindo a ação do ativador de proteína 1 e o fator nuclear k beta em culturas de células de hepatócitos de rato, causado pelo estresse oxidativo (Shimizu et al., 1999; Yamisuda et al., 1999; Kwan et al., 1996).

Análises multivariantes indicam que a diminuição dos receptores estrogênicos é fator importante independente dos riscos associados com a hepatite crônica pelo vírus C. Além disso, receptores estrogênicos mostraram positiva correlação com a função de enzimas antioxidantes e inversa correlação com a geração de peroxidação lipídica. Esses resultados sugerem que a diminuição no número de receptores estrogênicos contribui para o desenvolvimento da cirrose e do hepatocarcinoma (Villa et al., 1995).

Diminuição dos receptores estrogênicos foi demonstrada em mulheres na pós-menopausa e em pacientes cirróticos do sexo masculino. Hepatite C

crônica parece progredir mais rapidamente em homens do que em mulheres, sendo a cirrose predominantemente uma doença de homens e de mulheres na pós-menopausa (Shimizu et al., 2001; Fontaine et al., 2000). Isso poderia ser avaliado como sendo o estrogênio potente antioxidante endógeno (Shimizu, 2003). A menopausa, aparentemente, pode estar associada com a progressão acelerada da fibrose no fígado em mulheres infectadas com o vírus C, efeito que pode ser prevenido pela terapia hormonal, mostrando que o estrogênio deve ter efeito protetor no curso da hepatite crônica pelo vírus C em mulheres (Poynard et al., 2001).

As pesquisas enfatizando a ação do estrogênio como agente antioxidante, diminuindo a fibrose do fígado de animais em cultura, contrapondo-se às divergências existentes na literatura quanto à utilização da terapia hormonal em mulheres na pós-menopausa, com hepatopatia, motivaram-nos a desenvolver este estudo.

2. PROPOSIÇÃO

Em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, na pós-menopausa, utilizando terapia hormonal transdérmica, propusemo-nos a avaliar:

- ◆ a sintomatologia climatérica;
- ◆ a função hepática e a hemostasia.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Pacientes

3.1.1. Local e período do estudo

Durante o período de outubro de 2003 a julho de 2006, no Serviço de Ginecologia Endócrina e Climatério da Clínica Ginecológica e no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), foi realizado este estudo, o qual foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (Protocolo 572/02) e todas as pacientes leram e assinaram o termo de consentimento pós-informação (Anexos A e B, respectivamente).

3.1.2 Critérios de inclusão

1. Idade entre 40 e 60 anos.
2. Na pós-menopausa.
3. Com útero.
4. Não ooforectomizadas.
5. Antecedente de hepatite crônica pelo vírus C e sem tratamento no momento da pesquisa para a hepatopatia.

6. Com sintomas climatéricos.
7. Consentimento por escrito para participar deste estudo.

3.1.3. Critérios de exclusão

1. Antecedentes de processos tromboembólicos.
2. Presença de anormalidades endometriais.
3. Doenças crônicas com comprometimento sistêmico, tais como: insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica (HAS) grave, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras.
4. Hipertireoidismo.
5. Uso de terapia hormonal nos últimos 12 meses.
6. Colpocitologia oncótica vaginal classes III, IV ou V.
7. Tumores malignos com diagnóstico estabelecido ou mesmo sob suspeita.
8. Antecedentes de tumor maligno hormônio dependente.
9. Tabagismo ativo ou abstinência menor que 5 anos.
10. Antecedentes pessoais de outras doenças hepáticas.

3.1.4. Seleção das pacientes

Inicialmente, partiu-se do cadastro de 668 pacientes portadoras de hepatite crônica pelo vírus C, matriculadas no Serviço de Gastroenterologia

do HCFMUSP. Excluíram-se 332 por faixa etária incompatível. A seguir, foram entrevistadas as 336 pacientes restantes, das quais selecionaram-se 50 (Figura 1).

3.1.5. Características da casuística

Foram estudadas 50 pacientes com idade que variou entre 43 e 60 anos, sendo que 18 pacientes estavam em estágio de cirrose, confirmada pela histologia e classificadas em Child A. A restante encontrava-se no estágio I, II ou III histológico (Anexo C). Duas pacientes já haviam sido tratadas para hepatite crônica pelo vírus C e já haviam negativado.

Figura 1 - Seleção das pacientes

3.1.6. Características da população

Todas as pacientes incluídas no estudo estavam há mais de 12 meses sem menstruar e apresentavam níveis séricos de FSH, LH e estradiol compatíveis com menopausa e possuíam sintomas climatéricos.

A hepatite C foi diagnosticada pela sorologia, usando o método semi-quantitativo Roche Cobas–Core-EIA, todas as pacientes tinham biópsia confirmando o diagnóstico. Na introdução do estudo, apresentavam reação em cadeia de polimerase positiva (PCR+) 48 pacientes; AST (Aspartato amino transferase) e ALT (Alanina aminotransferase) acima da normalidade em 43 pacientes, respectivamente (Anexo C).

O tipo de estudo foi prospectivo, clínico, não randomizado, com duração de 9 meses.

3.2. Métodos

As pacientes foram avaliadas pela história clínica (idade, paridade, antecedentes obstétricos e ginecológicos, antecedentes familiares e pessoais e intercorrências médicas atuais, exames físico e ginecológico e exames complementares (mamografia, ultra-som transvaginal e do fígado e densitometria óssea).

As 50 pacientes foram divididas em dois grupos: 1- Grupo sem Terapia Hormonal (NT) - 25 pacientes (Grupo Controle) e 2- Grupo com Terapia Hormonal (TH) - 25 pacientes (Grupo Caso).

O esquema proposto no Grupo TH foi: terapia hormonal transdérmica, esquema combinado-contínuo, aplicado duas vezes por semana, fornecendo diariamente 50mcg de estradiol e 170 mcg de acetato de noretisterona. A opção para cada grupo foi por escolha das pacientes.

A avaliação dos sintomas climatéricos e da tolerabilidade hepática foram feitos no tempo inicial (0), 1, 4, 7 e 9 meses (Anexo D). Foi realizada, também, pesquisa da alfafetoproteína no tempo inicial (0) e com 9 meses.

3.2.1. Avaliação dos sintomas climatéricos

Foi feita através do índice menopausal de Kupperman (Kupperman et al., 1959). Considerou-se a soma dos valores atribuídos à totalidade dos sintomas climatéricos (Anexo E).

A sintomatologia foi considerada leve, moderada ou acentuada quando a somatória foi de até 19; de 20 a 35 e maior que 35, respectivamente.

3.2.2. Avaliação da função hepática hepática e hemostasia

Efetuaram os seguintes exames:

- Aspartato aminotransferase
- Alanina aminotransferase
- Gama glutamiltransferase
- Fosfatase alcalina
- Fibrinogênio

- Plaquetas
- Fator V
- Tempo de protrombina
- Albumina
- Bilirrubinas

A análise de todos esses exames foi realizada no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. No anexo F, constam os valores de referência e a metodologia padronizada.

3.3. Análise Estatística

Na análise estatística utilizaram os seguintes testes: teste de igualdade da média, t de Student; teste não paramétrico de Mann Whitney e análises de variâncias com medidas repetidas com dois fatores (Singer e Andrade, 2000), sendo o grupo (com hormônio e sem hormônio) o fator fixo e o momento da observação o fator de repetição. Após a realização das análises de variâncias, para os efeitos estatisticamente significantes, foram realizadas comparações múltiplas de contrastes ou através do método de Dunnett (Neter et al., 1996).

Para ilustração das análises, foram criados gráficos de perfis médios com os respectivos erros padrões. Considerou-se nível de significância $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas dos grupos estudados

A média aritmética e o respectivo desvio padrão da idade das 50 pacientes estudadas foi de $53,72 \pm 4,31$ anos, com variação entre 43 e 60 anos. Quanto à idade em que ocorreu a última menstruação, as 50 pacientes apresentaram média aritmética e respectivo desvio padrão de $47,98 \pm 3,64$ anos, com variação entre 43 e 56 anos. Não se observou diferença estatística significativa entre as diversas idades analisadas (teste t: 0,78 ns, Mann-Whitney 0,72 ns).

Grupo NT e TH: as médias e o desvio padrão das idades foram, respectivamente, $53,16 \pm 3,83$ e $54,28 \pm 4,76$ anos. Quando se aplicou o teste paramétrico do t não pareado (Student), não se observou diferença estatística entre estes dois grupos ($p=0,36$ ns), o que foi comprovado também pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney ($p=0,22$ ns).

O índice de massa corpórea (peso em kg/altura em cm^2) das 50 pacientes estudadas apresentou média aritmética de $26,71 \pm 4,07$, com variação entre 17,47 e 34,21. Os testes estatísticos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os diversos valores estudados (teste t Student, $p: 0,20$ ns e Mann Whitney, $p: 0,24$ ns).

A pressão arterial média das 50 pacientes revelou média aritmética e respectivo desvio padrão de $92,91 \pm 12,17$ mm Hg, com variação entre

64,00 e 125,67 mm Hg (teste t Student: 0,95 ns e teste de Mann Whitey $p=0,90$ ns). Não houve diferença estatística entre os diversos valores estudados.

A inexistência de diferença significativa entre os diversos valores médios da idade, da data da última menstruação, do índice de massa corpórea e da pressão arterial média, evidencia ser a casuística homogênea, do ponto de vista estatístico, quanto a essas variáveis gerais estudadas.

Durante o acompanhamento, duas pacientes do Grupo TH abandonaram o estudo com 4 e 7 meses de acompanhamento; uma para receber medicação para tratamento da hepatite C e, a outra, por ter ganho peso com a terapia hormonal. No Grupo NT houve uma desistência, com 7 meses; perdemos o contato com a paciente.

4.2. Avaliação da sintomatologia climatérica

A Tabela 1 ilustra as análises de variância entre os dois grupos. Os escores médios dos sintomas vasomotores, fraqueza, palpitação e a soma dos valores atribuídos à totalidade dos sintomas do índice menopausal de Kupperman sofreram alteração no comportamento entre os grupos ao longo do tempo ($p<0,05$). Os escores médios de melancolia, nervosismo e cefaléia foram diferentes entre os momentos de observação ($p<0,05$) e foram estatisticamente menores no grupo TH ($p=0,001$, $p=0,005$ e $p=0,008$, respectivamente). Quanto aos demais sintomas não houve diferença entre os grupos.

Tabela 1- Resultado das análises de variâncias dos sintomas avaliados pelo índice menopausal de Kupperman

MEDIDA	FATOR	GL num.	GL den.	VALOR F	p
Sintomas vasomotores	Grupo	1	48	7,76	0,008
	Momento	4	188	3,59	0,008
	Grupo Momento (interação)	4	188	5,59	<0,001
Melancolia	Grupo	1	48	12,27	0,001
	Momento	4	188	6,40	<0,001
	Grupo Momento (interação)	4	188	0,97	0,423
Fraqueza	Grupo	1	48	6,88	0,012
	Momento	4	188	0,99	0,414
	Grupo Momento (interação)	4	188	2,94	0,022
Parestesia	Grupo	1	19	0,3	0,591
	Momento	4	10	0,46	0,766
	Grupo Momento (interação)	4	10	1,22	0,362
Insônia	Grupo	1	39	1,19	0,283
	Momento	4	73	1,14	0,342
	Grupo Momento (interação)	4	73	0,95	0,439
Nervosismo	Grupo	1	45	8,66	0,005
	Momento	4	134	3,72	0,007
	Grupo Momento (interação)	4	130	0,66	0,623
Vertigem	Grupo	1	40	6,98	0,012
	Momento	4	74	0,49	0,740
	Grupo Momento (interação)	4	74	0,95	0,442
Artralgia	Grupo	1	46	2,96	0,092
	Momento	4	117	2,25	0,068
	Grupo Momento (interação)	4	113	0,39	0,815
Cefaléia	Grupo	1	37	7,84	0,008
	Momento	4	87	4,98	0,001
	Grupo Momento (interação)	4	83	0,75	0,563
Palpitação	Grupo	1	31	6,79	0,014
	Momento	4	54	1,19	0,327
	Grupo Momento (interação)	4	54	3,93	0,007
Formigamento	Grupo	1	40	4,32	0,044
	Momento	4	60	0,05	0,995
	Grupo Momento (interação)	4	60	0,41	0,802
Total	Grupo	1	48	19,03	<0,001
	Momento	4	188	21,70	<0,001
	Grupo Momento (interação)	4	188	10,78	<0,001

GL = grau de liberdade, num = numerador, den = denominador, F = Fisher

Observa-se pela Tabela 2, que no Grupo TH houve redução no escore médio dos sintomas vasomotores durante o estudo, em comparação ao momento inicial (mês 0) ($p < 0,05$). No Grupo TH o escore médio dos sintomas vasomotores foi estatisticamente menor do que o Grupo NT nos momentos 4, 7 e 9 meses.

Tabela 2 - Resultado dos contrastes para comparação do escore dos sintomas vasomotores

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
TH0 - TH1	2,24	0,77	187	2,90	0,004
TH0 - TH4	3,28	0,77	187	4,25	<0,001
TH0 - TH7	3,98	0,78	187	5,09	<0,001
TH0 - TH9	3,30	0,79	187	4,16	<0,001
NT0 - NT1	0,16	0,77	187	0,21	0,836
NT0 - NT4	-0,32	0,77	187	-0,41	0,679
NT0 - NT7	0,00	0,77	187	0,00	1,000
NT0 - NT9	-1,30	0,78	187	-1,67	0,098
TH0 - NT0	0,40	1,12	187	0,36	0,721
TH1 - NT1	-1,68	1,12	187	-1,50	0,135
TH4 - NT4	-3,20	1,12	187	-2,86	0,005
TH7 - NT7	-3,58	1,12	187	-3,18	0,002
TH9 - NT9	-4,20	1,14	187	-3,69	<0,001

GL = grau de liberdade, t = student

No Grupo TH ocorreu redução do escore médio de fraqueza no decorrer do estudo, comparativamente ao momento inicial (mês 0) ($p < 0,05$). O escore médio da fraqueza foi estatisticamente menor do que o Grupo NT nos momentos 1, 4 e 9 meses (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultado dos contrastes para comparação do escore de fraqueza

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
TH0 - TH1	0,72	0,25	187	2,87	0,005
TH0 - TH4	0,72	0,25	187	2,87	0,005
TH0 - T H7	0,61	0,25	187	2,39	0,018
TH0 - T H9	0,69	0,26	187	2,70	0,008
NT0 - NT1	-0,24	0,25	187	-0,96	0,340
NT0 - NT4	-0,28	0,25	187	-1,12	0,266
NT0 - NT7	0,08	0,25	187	0,32	0,750
NT0 - NT9	-0,27	0,25	187	-1,06	0,290
TH0 - NT0	0,04	0,33	187	0,12	0,905
TH1 - NT1	-0,92	0,33	187	-2,75	0,007
TH4 - NT4	-0,96	0,33	187	-2,87	0,005
TH7 - NT7	-0,49	0,34	187	-1,45	0,148
TH9 - NT9	-0,92	0,34	187	-2,71	0,007

GL = grau de liberdade, t = student

Pela Tabela 4, verifica-se que no Grupo TH houve redução no escore médio de palpitação nos meses 1, 7 e 9 ($p < 0,05$), enquanto o Grupo NT apresentou aumento médio estatisticamente significativo no mês 7 ($p = 0,024$), tempo em que os grupos diferiram entre si ($p = 0,001$).

Tabela 4 - Resultado dos contrastes para comparação do escore de palpitação

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
TH0 - TH1	0,87	0,30	53	2,94	0,005
TH0 - TH4	0,48	0,32	53	1,53	0,133
TH0 - TH7	0,92	0,30	53	3,05	0,004
TH0 - TH9	0,66	0,32	53	2,09	0,042
NT0 - NT1	-0,05	0,32	-53	0,16	0,873
NT0 - NT4	-0,53	0,28	-53	1,88	0,065
NT0 - NT7	-0,68	0,29	-53	2,33	0,024
NT0 - NT9	-0,36	0,27	-53	1,33	0,188
TH0 - NT0	0,41	0,30	53	1,37	0,177
TH1 - NT1	-0,51	0,37	-53	1,4	0,167
TH4 - NT4	-0,60	0,35	-53	1,74	0,087
TH7 - NT7	-1,19	0,34	-53	3,46	0,001
TH9 - NT9	-0,61	0,34	-53	1,81	0,076

GL = grau de liberdade, t = student

A Tabela 5 ilustra a redução média que ocorreu na somatória dos valores atribuídos aos sintomas do índice menopausal de Kupperman no Grupo TH durante o estudo em relação ao momento inicial (mês 0) ($p < 0,05$). Houve redução média dessa somatória no mês sete ($p = 0,046$). No Grupo TH a somatória foi estatisticamente menor do que o Grupo NT em todos os momentos, com exceção do mês 0 ($p < 0,05$).

Tabela 5 - Resultado dos contrastes para comparação do índice de Kupperman

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
TH0 - TH1	10,72	1,45	187	7,37	<0,001
TH0 - TH4	13,48	1,45	187	9,27	<0,001
TH0 - TH7	12,23	1,47	187	8,30	<0,001
TH0 - TH9	13,19	1,49	187	8,83	<0,001
NT0 - NT1	4,28	1,45	187	2,94	0,004
NT0 - NT4	2,52	1,45	187	1,73	0,085
NT0 - NT7	2,92	1,45	187	2,01	0,046
NT0 - NT9	1,17	1,47	187	0,79	0,429
TH0 - NT0	-0,60	2,31	187	-0,26	0,796
TH1 - NT1	-7,04	2,31	187	-3,05	0,003
TH4 - NT4	-11,56	2,31	187	-5,00	<0,001
TH7 - NT7	-9,91	2,32	187	-4,27	<0,001
TH9 - NT9	-12,62	2,35	187	-5,37	<0,001

GL = grau de liberdade, t = student

Pela Tabela 6, observa-se que o escore médio de nervosismo diminuiu estatisticamente nos meses 1, 4 e 9 ($p < 0,05$).

Tabela 6 - Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para o escore de nervosismo

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
1 mês - mês 0	-0,79	0,30	134	-2,65	0,032
4 meses - mês 0	-0,97	0,31	134	-3,18	0,007
7 meses - mês 0	-0,43	0,29	134	-1,49	0,394
9 meses - mês 0	-0,94	0,31	134	-3,04	0,011

GL = grau de liberdade, t = student

A Tabela 7 mostra que, a partir do 4º mês de tratamento, houve redução média estatisticamente significativa ($p < 0,001$) nos escores de cefaléia.

Tabela 7 - Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para o escore de cefaléia

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
1 mês - mês 0	-0,41	0,18	87	-2,25	0,086
4 meses - mês 0	-0,66	0,18	87	-3,76	0,001
7 meses - mês 0	-0,71	0,18	87	-4,06	<0,001
9 meses - mês 0	-0,45	0,18	87	-2,49	0,049

GL = grau de liberdade, t = student

No 7º e no 9º mês, observou-se redução no escore médio de melancolia quando comparados ao mês 0 ($p=0,034$ e $p<0,001$, respectivamente), independente do grupo analisado (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultado das comparações múltiplas de Dunnett para o escore de melancolia

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
1 mês - mês 0	-0,38	0,19	188	-1,98	0,154
4 meses - mês 0	-0,44	0,19	188	-2,29	0,076
7 meses - mês 0	-0,50	0,19	188	-2,61	0,034
9 meses - mês 0	-0,98	0,20	188	-5,01	<0,001

GL = grau de liberdade, t = student

No Anexo G, encontram-se as tabelas, com as descrições dos escores médios para cada grupo.

4.3. Avaliação da função hepática e da hemostasia

Aplicando-se análises de variâncias com medidas repetidas entre os Grupos. Observa-se, na Tabela 9, que os valores da FA apresentaram alteração no comportamento entre os grupos ao longo do tempo ($p<0,05$). Entretanto, as medidas de ALT, fator V e fibrinogênio sofreram alteração média estatisticamente significativa ao longo do tempo ($p<0,05$), mas não revelaram diferença média entre os grupos ($p>0,05$). Os valores da albumina

foram em média diferentes entre os grupos ($p=0,011$) sendo que a albumina mostrou-se em média 0,32 maior no Grupo TH, houve alteração significativa ao longo do tempo ($p=0,040$), nos dois grupos.

Tabela 9 - Análises de variâncias com medidas repetidas para cada exame laboratorial

Medida	Fator	GL num.	GL den.	Valor F	p
AST	Grupo	1	48	3,82	0,057
	Momento	4	188	1,25	0,292
	Grupo Momento (interação)	4	188	0,49	0,740
ALT	Grupo	1	48	0,38	0,543
	Momento	4	188	2,92	0,022
	Grupo Momento (interação)	4	188	0,49	0,742
GGT	Grupo	1	48	0,97	0,330
	Momento	4	188	2,15	0,076
	Grupo Momento (interação)	4	188	1,70	0,151
FA	Grupo	1	48	5,76	0,020
	Momento	4	188	0,67	0,614
	Grupo Momento (interação)	4	188	4,45	0,002
Plaquetas	Grupo	1	47	2,99	0,090
	Momento	4	184	2,11	0,081
	Grupo Momento (interação)	4	184	1,18	0,320
Fator V	Grupo	1	48	0,16	0,692
	Momento	4	188	4,32	0,002
	Grupo Momento (interação)	4	188	0,61	0,657
Fibrinogênio	Grupo	1	47	0,04	0,837
	Momento	4	182	2,67	0,034
	Grupo Momento (interação)	4	182	2,36	0,055
Albumina	Grupo	1	48	6,93	0,011
	Momento	4	188	2,55	0,040
	Grupo Momento (interação)	4	188	0,85	0,493
Bilirrubina	Grupo	1	48	1,17	0,286
	Momento	4	188	0,43	0,790
	Grupo Momento (interação)	4	188	1,91	0,110
TP%	Grupo	1	45	0,63	0,432
	Momento	4	176	0,69	0,598
	Grupo Momento (interação)	4	176	0,96	0,431

GL = grau de liberdade, num = numerador, den = denominador, F = Fisher

A Tabela 10 ilustra que a FA média foi estatisticamente menor no Grupo TH nos momentos 4º, 7º e 9º meses ($p < 0,05$). No Grupo TH houve redução média no mês 9 ($p = 0,006$), enquanto no Grupo NT ocorreu aumento médio ($p = 0,009$).

Tabela 10 - Análises através de contrastes para comparação da FA

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	VALOR t	p
TH0 - TH1	0,24	3,44	187	0,07	0,944
TH0 - TH4	4,44	3,44	187	1,29	0,198
TH0 - TH7	6,72	3,48	187	1,93	0,055
TH0 - TH9	9,80	3,53	187	2,78	0,006
NT0 - NT1	-2,04	3,44	187	-0,59	0,553
NT0 - NT4	-0,48	3,44	187	-0,14	0,889
NT0 - NT7	-1,76	3,44	187	-0,51	0,609
NT0 - NT9	-9,20	3,48	187	-2,64	0,009
TH0 - NT0	-12,96	8,84	187	-1,47	0,144
TH1 - NT1	-15,24	8,84	187	-1,72	0,086
TH4 - NT4	-17,88	8,84	187	-2,02	0,044
TH7 - NT7	-21,44	8,85	187	-2,42	0,016
TH9 - NT9	-31,96	8,89	187	-3,60	<0,001

GL = grau de liberdade, t = student

Observa-se na Tabela 11 que no 4º e 9º meses houve redução média estatisticamente significativa de ALT ($p=0,020$ e $p=0,011$, respectivamente), independente do grupo.

Tabela 11 - Comparações múltiplas de Dunnett para o ALT

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
1 mês - mês 0	-7,46	5,24	188	-1,42	0,419
4 meses - mês 0	-14,70	5,24	188	-2,80	0,020
7 meses - mês 0	-9,63	5,28	188	-1,83	0,209
9 meses - mês 0	-16,00	5,34	188	-2,99	0,011

GL = grau de liberdade, t = student

Pela Tabela 12, tem-se que, no mês 9, o fator V foi em média estatisticamente maior quando comparado ao mês 0 ($p=0,016$).

Tabela 12 - Comparações múltiplas de Dunnett para o fator V

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
1 mês - mês 0	3,20	3,69	188	0,87	0,801
4 meses - mês 0	-2,59	3,69	188	-0,70	0,893
7 meses - mês 0	7,93	3,72	188	2,13	0,110
9 meses - mês 0	10,85	3,77	188	2,88	0,016

GL = grau de liberdade, t = student

A Tabela 13 revela que o fibrinogênio não apresentou diferença média estatisticamente significativa nos diferentes momentos quando comparado com o mês 0 ($p>0,05$).

Tabela 13 - Comparações múltiplas de Dunnett para o fibrinogênio

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	VALOR t	p
1 mês - mês 0	-7,41	11,10	182	-0,67	0,906
4 meses - mês 0	-10,88	11,10	182	-0,98	0,722
7 meses - mês 0	12,00	11,16	182	1,08	0,656
9 meses - mês 0	19,59	11,31	182	1,73	0,247

GL = grau de liberdade, t = student

No mês 9, a albumina foi em média estatisticamente menor em relação ao mês 0, $p=0,008$ (Tabela 14).

Tabela 14 - Comparações múltiplas de Dunnett para a albumina

COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA	ERRO PADRÃO	GL	t	p
1 mês - mês 0	-0,08	0,08	188	-1,08	0,654
4 meses - mês 0	-0,13	0,08	188	-1,68	0,276
7 meses - mês 0	-0,12	0,08	188	-1,57	0,333
9 meses - mês 0	-0,25	0,08	188	-3,13	0,008

GL = grau de liberdade, t = student

No anexo H, encontram-se as tabelas, com as descrições dos escores médios para cada grupo.

4.4. Avaliação da alfafetoproteína

Não se constatou mudança significativa nos níveis séricos da alfafeto proteína, correlacionando- se o início com o final da pesquisa (Anexo I).

5. DISCUSSÃO

Pesquisas para aumentar a qualidade de vida têm importante valor para a sociedade, pois como consequência há aumento da média do número de anos que as pessoas são economicamente produtivas. Invalidez e fraqueza são agora os maiores problemas de saúde pública da sociedade (Speroff, Fritz, 2005).

Pode-se considerar que a maioria dos indivíduos com o VHC têm fadiga, alterações cognitivas e qualidade de vida reduzida, fato comum em portadores de doença crônica (Weissenborn et al., 2006; Foster et al., 1998; Dwight et al., 2000); o que se acentua com o declínio dos hormônios gonadais durante a menopausa, que provoca uma série de mudanças fisiológicas e psíquicas, com grande e significativo impacto na saúde e na qualidade de vida da mulher.

Ainda a TH é uma das melhores opções para o tratamento dos sintomas da menopausa e aprovado pela Food and Drug Administration (Pinkerton, Zion, 2006).

Os resultados do presente estudo revelaram benefício da TH na sintomatologia climatérica, sem que houvesse descompensação ou evidências de maiores limitações do seu uso em virtude da hepatopatia de base.

Estudamos 668 mulheres portadoras do vírus C, mas apenas 50 preencheram os critérios de inclusão rigorosamente. Na literatura, são

poucas as menções em relação a TH em mulheres hepatopatas, mais raras ainda quando se consideram as portadoras do vírus C.

Martino et al., 2004, avaliando a ação do estrogênio no fígado de pacientes com hepatite C, partiu de um banco de dados de 1506 pacientes e chegou ao número de 157 pacientes, das quais só 96 estavam na menopausa.

Observa-se também na literatura a dificuldade de se elaborar o estudo de modo randomizado. A maioria dos estudos são retrospectivos, como o de Martino et al., 2004; Clements, Rhodes, 1993; Crippin et al., 1992.

O objetivo do estudo de Martino foi avaliar a influência da ação hormonal (incluindo TH) na progressão da fibrose no fígado em mulheres com infecção pelo VHC. Através de análises multivariantes, eles estimaram que a taxa de progressão de fibrose foi maior em mulheres na pós-menopausa ($p < 0,05$). Concluíram que a menopausa pode ser associada com a aceleração da progressão da fibrose em mulheres com infecção pelo VHC e que esse efeito pode ser prevenido com TH.

Crippin et al., 1992, realizaram estudo com 16 mulheres com cirrose biliar, na pós-menopausa, que receberam TH; nessas mulheres não foi detectada piora da função hepática e houve melhora da densidade mineral óssea. A mesma observação foi feita por Clements, Rhodes, 1993 e Pádua et al., 2003(a); que mostraram aumento da densidade mineral óssea em mulheres com VHC em uso da TH.

Nesta pesquisa, enfatizamos a avaliação clínica e laboratorial das pacientes, com o intuito de investigar detalhadamente a ação da TH em

mulheres na pós-menopausa, com hepatopatia crônica pelo VHC. Para definir o uso ou não da TH, priorizou-se a aceitação da paciente.

Obteve-se melhora clínica mais acentuada no grupo que usou TH, com significância estatística. Houve, portanto, melhora da qualidade de vida, perceptível e mensurável através de indicadores clínicos, como o Índice Menopausal de Kupperman.

Segundo Rosmus et al., 2004, a terapia hormonal transdérmica tem melhorado em 90% os sintomas vasomotores. Na nossa pesquisa, avaliamos cada sintoma isoladamente e obtivemos melhora estatisticamente significativa no grupo TH em relação aos sintomas vasomotores, fraqueza e palpitação.

Estudos mostram que 35% das pacientes com hepatite crônica, sem receber terapia anti-viral, têm depressão. Depressão é considerado o mais comum sintoma psiquiátrico em pacientes com VHC (Lee et al., 1997). O grau de depressão, segundo Faller et al., 1999, foi considerado maior ou igual em pacientes com VHC, em relação aos recentemente diagnosticados por câncer. Pádua et al., 2005 (b), sugerem redução da depressão nas pacientes em uso da TH, na pós-menopausa e com hepatite crônica pelo vírus C. No presente estudo, houve melhora da melancolia, da cefaléia e do nervosismo em algum momento nos grupos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 46% das doenças do mundo são crônicas e consideradas uma sobrecarga para a sociedade (Williams, 2006). Após esses resultados, pode-se inferir que a mulher na pós-

menopausa, com hepatopatia crônica pelo vírus C, tem melhora no seu bem estar com o uso da TH.

Acompanhamos criteriosamente a função hepática, a hemostasia das pacientes durante a pesquisa; avaliou-se a albumina, bilirrubina, as enzimas hepáticas (ALT, AST, FA e Gama GT), além do tempo de protrombina, fator V, fibrinogênio e plaquetas, durante os nove meses deste estudo.

Com toda essa abordagem, obteve-se maior segurança no acompanhamento das pacientes do ponto de vista da hepatopatia. Os resultados revelaram que a TH transdérmica foi bem tolerada do ponto de vista hepático e da hemostasia.

Na nossa pesquisa, nenhuma paciente apresentou alterações significativas na função hepática, exceto a fosfatase alcalina que teve diminuição significativa no Grupo TH a partir do quarto mês. Segundo The National Academy of Clinical Biochemistry (Dufour D, 2000), os anticoncepcionais orais diminuem a fosfatase alcalina em torno de 20%. No nosso estudo também obtivemos diminuição da fosfatase alcalina com a TH transdérmica. Esta diminuição pode ser benéfica para as pacientes hepatopatas, que comumente apresentam aumento da fosfatase alcalina pela hepatopatia e/ou pela osteoporose.

Em relação à albumina, esta apresentou no mês nove média estatisticamente menor quando comparada ao mês zero, em ambos os grupos. Essa diminuição poderia ser um indicador de piora da função hepática; o que poderia representar piora clínica geral dos grupos, considerando o fator tempo. Entretanto, esse dado ocorreu somente no

último momento da pesquisa e em ambos os grupos sendo, portanto, desprezível.

Rinaldi et al., 2005, avaliaram por cinco anos 81 mulheres com hepatite B e/ou C usando TH transdérmica e grupo controle, com 95 pacientes, sem TH e não detectaram alterações significativas em relação às enzimas hepáticas, exceção feita à GGT, que apresentou aumento nos primeiros meses, com significância estatística, porém no grupo sem TH.

Observa-se na literatura e outros estudos realizados no nosso serviço, que a TH transdérmica em pacientes com hepatite pelo vírus C não apresentou alteração na função hepática (Rinaldi et al., 2005), incluindo cirróticas (Crippin et al., 1992; Pádua et al., 2006).

Em relação à hemostasia, não obtivemos alterações estatisticamente significativas durante os nove meses de estudo; exceto em relação ao fator V em que ambos os grupos apresentaram média estatisticamente maior no mês nove quando comparado com o mês zero, o que poderia ser avaliado como resultado favorável para a paciente hepatopata grave; que, geralmente, apresenta fator V reduzido. Dado este também não considerado, por corresponder a apenas um momento da pesquisa e em ambos os grupos.

Nossos resultados estão de acordo com os já obtidos na literatura a respeito da TH transdérmica, que referem nenhuma ou irrelevante ação na hemostasia (Taner et al., 2006; Scarabian et al., 2003).

Os resultados desta pesquisa sugerem que não houve prejuízo da função hepática e nem alterações na hemostasia com TH transdérmica;

resultados estes concordantes com a pesquisa de Rinaldi et al., 2005. Porém, no estudo eles excluíram as pacientes cirróticas, não analisaram a parte hemostática e o grupo controle era assintomático, o que torna a pesquisa não homogênea e em contra-partida, torna o nosso estudo mais específico e criterioso.

É possível que os estrogênios não só beneficiem a sintomatologia da paciente com hepatopatia e na pós-menopausa, como também tenham efeito protetor na evolução da fibrose hepática, já que estudos experimentais têm sugerido a presença de receptores estrogênicos nas células estreladas do fígado, que, por sua vez, ativariam vias antioxidantes, diminuindo a fibrogênese hepática (Shimizu, 2003; Lee et al., 2001).

Acreditamos que novas pesquisas, randomizadas, para avaliar o benefício da TH na melhora da qualidade de vida da mulher hepatopata, na pós-menopausa, como na melhora da fibrogênese hepática e na fosfatase alcalina, poderão acrescentar informações preciosas e definir com maior acurácia a atuação do estrogênio como agente antioxidante no fígado.

6. CONCLUSÕES

Em mulheres, na pós-menopausa, com hepatite crônica pelo vírus C, utilizando terapia hormonal, combinada-contínua, por via transdérmica, concluímos:

- Houve melhora na sintomatologia climatérica, particularmente dos sintomas vasomotores, da fraqueza e da palpitação.
- Não houve alteração na função hepática, exceção feita à fosfatase alcalina que apresentou melhora significativa no Grupo com terapia hormonal a partir quarto mês.
- Não houve alteração na hemostasia.
- Houve melhora da qualidade de vida, sem interferência na função hepática e hemostasia.

7. ANEXOS

ANEXO A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do HCFMUSP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 - SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.09.03, **APROVOU** Emenda - encaminhado através de carta datada de 04.08.03, ao Protocolo de Pesquisa nº 575/02, intitulada: "Terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa com hepática C" apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA.

Pesquisador(a) Responsável: **PROFA. DRA. ANGELA MAGGIO DA FONSECA**

Pesquisador(a) Executante: **DRA. MÁRCIA APARECIDA DE FARIA RÂNULA**

Assinatura do Presidente da Comissão

Assinatura do Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Assinatura do pesquisador responsável e executor do projeto

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ? F ?
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ? F ?
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa com hepatite C.**

PESQUISADOR: **Profa. Dra. Ângela Maggio da Fonseca**

CARGO/FUNÇÃO: **Médica Associada**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: **Departamento de Ginecologia e Obstetrícia**

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ? RISCO MÍNIMO ? RISCO MÉDIO ?

RISCO BAIXO X RISCO MAIOR ?

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: **3 anos**

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

3. desconfortos e riscos esperados

4. benefícios que poderão ser obtidos

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

1. Você esta convidada a participar de um estudo que ira comparar mulheres na menopausa, com hepatite C, antes e depois da introdução da Terapia da Reposição Hormonal. Comparando seus riscos e benefícios.

2. Será fornecido a você, medicação hormonal transdérmica (através da pele), num período de um ano. E serão avaliados seus sintomas, a coagulação sanguínea e a função hepática (como seu fígado esta funcionando). Serão também avaliados neste período os efeitos da medicação sobre a parte óssea (através da densitometria óssea).

3. Esta medicação já é usada no Brasil e em outros lugares do mundo, podendo em pequeno numero de casos determinar dores nas mamas, dores de cabeça, cólicas, reação no local da aplicação da medicação. Estes sintomas tendem a desaparecer, porem se persistirem, a medicação será suspensa.

4. Espera-se que você se beneficie com a aplicação da medicação, com melhora da massa óssea, dos sintomas da menopausa, sem causar malefícios ao funcionamento do seu fígado.

5. Existem outros remédios semelhantes que também são utilizados no Brasil com redução dos sintomas da menopausa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Profa. Dra. Ângela Maggio da Fonseca
Dra. Márcia A. de Faria Pádua
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar, ICHC
Tel: (11) 3069-7223

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador (carimbo ou nome legível)

Anexo C - Avaliação de dados das pacientes para introdução na pesquisa (*Grupo TH)

Nº	INICIAIS	RH	ID	PES	ALT	DUM	FSH	ESTR	LH	ESTAD	PA	ALT0/AST0	PCR	
1	SEM	2151476I	57	43,8	1,58	52	97,9	13	44,3	IV	134/86	5	5,4	POS
2	MAT	3290955F	56	77,9	1,64	52	56,5	18,2	32,9	I	110/70	3,7	3,6	POS
3	CSP	2217273G	59	45,5	1,48	47	104,4	13	32,1	I	106/59	22	22	POS
4	JLJ	3180225A	60	54,95	1,51	55	114,9	19,2	57,1	I	118/82	3,9	3,9	POS
5	EVP	3344277G	54	63,45	1,53	47	85,6	13	41,3	IV	108/75	6	6	POS
6	JS	3340701A	60	72,3	1,54	45	71,8	37,4	23,4	III	120/7	4,2	4	POS
7	MAMS	2820062F	57	74,6	1,56	52	93,2	13,7	23,7	III	108/78	3,6	2,6	POS
8	MMP	3319244A	55	71,5	1,57	45	98	30	37,2	IV	140/80	4,4	3,8	POS
9	BDP	3286131B	60	74,8	1,49	45	4,3	13	10,6	I	120/80	2,6	1,9	POS
10	MAF	2544263H	48	60,3	1,68	45	3,5	90,6	8	III	119/75	1,7	1	POS
11	JM	3066865I	51	78	1,62	49	47,5	53,9	22,3	III	171/103	4,6	3	POS
12	TVB	3384793E	52	60	1,48	49	78,5	68,5	39,4	IV	128/78	5,2	8,7	POS
13	HM	3350510A	56	59,9	1,52	47	53	13	25,7	I	110/90	17	14	POS
14	EMRFR	3344035G	54	74	1,66	50	50	64,7	35	III	97/71	4,1	5	POS
15	GNC	2311435J	43	78,9	1,77	42	36,8	18,7	27,5	IV	113/85	13,3	23,5	POS
16	MSD	3002061B	46	58	1,55	51	77		34	I	110/80	3,3	3	POS
17	MPMG	2296566G	59	49,5	1,63	45	70	13	75	III	110/80	2,9	1,6	POS
18	MAFP	13539668D	50	69	1,57	45	102	17,2	47,2	IV	118/60	14	13,8	POS
19	ERRA	32800876I	55	88	1,61	52	43	31,9	23	I	130/80	5	5,2	POS
20	EBD	3242135I	60	74	1,60	50	70	25	34	IV	118/86	1,6	1	POS
21	ZVG	13644167D	54	56,9	1,61	45	104	13,3	54,6	I	129/85	1,8	1,9	POS
22	VALS	3344250I	57	62	1,50	49	74,7		33	I	120/80	15	17,2	POS
23	ED	2775976C	54	53	1,51	52	49,7	13	33,3	I	138/85	3,7	3,7	POS
24	DCJS	2264767D	54	56,9	1,52	47	107	21	45	IV	140/80	12,4	10	POS
25	AGS	13492980K	46	58	1,66	45	130	13	129	III	110/70	6,2	61	POS
26	SC	3377315A	51	65,15	1,63	45	108,4	<13	67,9	I	130/70	3,2	2,1	POS
27	AAL	3200010C	55	93,05	1,64	51	51,8	17,5	19,1	I	160/100	8,5	9,9	POS
28	MACF	3088554C	57	71	1,51	46	39,5	<13	48	I	140/80	5	5	POS
29	MAN	3125520E	52	60	1,60	48	25,3	15	27,5	IV	100/60	36	73	POS
30	EPSP	2937372I	53	58,1	1,64	45	71,3	18,8	46,2	III	110/80	6	5	POS
31	NMMO	30446576	60	79,6	1,58	54	43,9	19,1	26,4	I	122/77	1	5	POS
32	YB	2136900C	47	48,5	1,49	46	46	13	60,9	III	137/84	2,2	1,4	POS
33	MFS	36225579	53	69	1,55	49	71	18	45	IV	124/82	9,7	9	POS
34	ETS	3368637D	53	78,3	1,58	45	59	24	24	I	176/86	25	28	POS
35	NL	37820238	57	74	1,60	55	55		37	I	160/90	1,4	1,6	POS
36	NAPR	13454084B	54	60	1,61	53	40	13	25,8	I	110/80	2	2,9	POS
37	JABS	2892877B	55	57	1,53	46	52,6	28	31,6	IV	100/70	7,6	7	POS
38	ASP	32430799C	58	63	1,57	54	65,5	16,6	35	IV	139/87	0,7	1,4	NEG
39	VER	1354779E	60	77,3	1,65	45	35,7	45,7	16,4	IV	120/75	5	4,8	POS
40	MGSA	3160536H	50	55	1,53	45	88	30	43	I	90/60	2,6	3,43	POS
41	VLAD	13478018I	56	67	1,50	48	68,3	23	25,8	IV	131/75	5	5,5	POS
42	JRO	77068043G	50	76	1,50	45	33,7		23	IV	117/69	61,9	90	POS
43	EFS	13642404A	56	50	1,48	45	80	13	22	IV	124/56	16	16	POS
44	SMJ	2276897H	51	61	1,49	46	43		40	IV	133/76	15,5	10	POS
45	CLSC	4040153J	51	58	1,61	40	80	21	29,5	I	84/54	5,2	5	POS
46	MDPS	3214026A	52	90,3	1,64	49	55,5	13	28	I	144/97	3,5	5	POS
47	MDF	13515375C	55	66,5	1,47	68	68,9	13	30,7	IV	111/69	3,3	3	POS
48	MGS	3319323D	45	82,5	1,57	56	62,9	13	30	I	151/80	1	1,4	NEG
49	SNS	13483118B	50	64	1,60	49	54,9	27	47	I	129/68	0,6	1,2	POS
50	ASL	5116793B	48	58	1,52	43	19,5	12,2	19,1	I	140/72	1,9	1,9	POS

RH= registro do hospital, PES= peso, ID= idade, ALT= altura, DUM= data da última menstruação, ESTR= estradiol, ESTAD=estadiamento

Anexo D - Exames laboratoriais das pacientes durante a pesquisa

Nº	TGO (MESES)					TGP (MESES)					FA (MESES)					gGT (MESES)				
	0	1	4	7	9	0	1	4	7	9	0	1	4	7	9	0	1	4	7	9
1	72	52	51	38	53	78	54	53	34	51	109	112	81	66	82	257	185	130	93	62
2	32	29	27	28	27	32	30	30	29	24	87	92	91	85	92	50	53	46	44	38
3	74	63	57	57		78	71	77	57		93	89	79	79		173	133	119	119	
4	32	38	38	33	46	30	34	32	30	29	49	58	56	47	47	30	33	28	35	41
5	53	42	53	52	35	61	45	57	62	45	61	69	73	68	52	55	61	41	43	40
6	63	77	63	55	66	76	98	76	66	89	86	110	86	86	76	30	34	30	28	32
7	133	86	54	129	63	327	185	109	310	111	124	112	111	112	89	327	185	109	310	16
8	60	50	58	36	38	91	73	98	54	46	60	77	74	62	70	27	26	27	23	19
9	55	30	28	45	47	41	27	28	29	35	96	85	101	123	110	79	93	72	93	57
10	27	35	31	24	25	45	50	47	28	31	55	53	53	45	40	35	35	37	35	32
11	44	51	46	52	66	66	73	65	64	109	104	104	78	77	74	31	27	27	25	35
12	74	58	68	108	117	33	30	34	64	50	139	120	97	115	128	61	61	55	67	69
13	60	80	42	45	49	72	86	44	42	51	66	69	63	58	69	84	76	115	58	93
14	54	49	59	47	35	63	61	71	55	39	58	64	67	55	63	78	118	102	98	77
15	25	27	61	51	34	22	21	50	41	31	119	110	149	138	107	90	81	133	187	123
16	23	21	28	24	27	31	24	34	25	30	58	52	59	49	55	16	15	17	15	17
17	35	31	29	38	28	22	32	27	35	25	108	111	95	95	88	180	301	190	272	211
18	88	64	61	88	88	34	32	26	31	27	139	120	112	118	120	218	165	163	222	209
19	26	24	20	27	26	46	37	29	42	35	94	93	93	82	72	44	50	35	72	50
20	24	22	16			17	18	25			71	74	56			13	16	14		
21	50	39	49	39	21	69	54	70	43	26	54	51	61	59	47	28	28	39	26	19
22	129	128	69	116	76	171	92	93	139	98	108	106	85	78	84	79	68	45	34	45
23	36	36	28	16	18	18	18	20	18	18	90	90	93	93	101	22	27	22	25	21
24	66	70	61	71	54	35	33	31	32	24	84	86	73	74	61	161	170	158	155	84
25	63	60	67	55	33	60	60	72	48	33	94	94	109	111	96	27	27	46	34	29
26	37	30	26	33	27	32	25	24	29	19	78	74	72	83	74	14	14	13	13	14
27	31	33	29	34	37	50	48	48	44	45	119	125	134	137	155	63	58	56	57	57
28	38	35	31	25	35	43	36	20	26	36	84	79	79	84	79	30	25	20	21	25
29	102	102	102	195	195	68	68	106	147	126	155	155	102	81	140	182	154	154	113	113
30	43	37	34	30	45	47	49	44	43	58	68	61	64	64	79	21	32	23	24	35
31	84	101	55	66	73	102	143	64	81	96	77	102	82	86	79	43	60	31	40	41
32	32	28	34	32	32	46	42	53	40	43	78	101	101	144	114	216	181	321	403	309
33	85	91	113	104		57	56	67	57		169	169	172	198		164	171	173	158	
34	120	92	92	73	95	73	57	55	125	58	88	89	91	92	90	87	89	92	91	100
35	41	36	39	38	36	42	40	38	38	36	89	99	96	96	84	16	15	16	18	16
36	74	51	89	39	43	114	81	49	52	61	79	81	84	87	94	34	20	26	21	19
37	126	126	121	137	137	104	104	101	102	102	153	153	200	200	174	98	98	83	97	101
38	18	21	20	24	21	12	7	15	18	14	89	78	83	90	74	16	20	19	19	14
39	88	77	88	70	54	67	61	67	61	56	85	91	101	93	92	110	83	110	96	92
40	48	38	45	47	35	50	46	51	43	33	97	100	95	78	96	40	33	46	41	39
41	109	109	95	117	136	80	80	65	89	101	163	163	152	161	160	31	31	35	43	41
42	139	182	251	134	227	93	247	134	99	141	124	158	107	135	157	73	75	80	61	60
43	227	132	48	55	46	296	98	41	69	42	125	142	142	121	188	65	37	37	23	20
44	131	114	161	161	167	58	20	52	43	54	155	128	147	148	183	46	54	56	84	66
45	36	32	35	32	30	25	36	36	33	46	71	65	65	67	65	14	16	16	14	14
46	40	35	17	16	19	40	39	19	24	19	74	89	89	83	86	21	22	22	22	19
47	96	109	61	90	73	126	143	81	115	95	68	73	60	61	75	76	69	47	63	55
48	30	36	17	22	21	36	30	18	21	18	99	63	99	55	99	15	22	14	19	19
49	35	44	50	38	43	37	48	40	33	35	79	79	70	74	76	27	32	29	31	31
50	45	55	35	37	45	33	34	28	32	31	64	64	55	56	65	26	26	26	40	28

continua

Nº	ALBUMINAS (MESES)					BILIRRUBINAS TOTAIS (MESES)					TP (MESES)				
	0	1	4	7	9	0	1	4	7	9	0	1	4	7	9
1	3,3	3,4	4,1	4	3,3	0,8	0,8	0,9	0,8	0,7	16	18,1	16,80	16,00	14,90
2	4	3,2	3,4	3,4	3,7	0,9	0,8	0,9	0,6	0,8	15	14,1	14,00	13,50	13,40
3	4,3	4,3	4,3	4,3		1,2	0,5	0,6	0,8		18,6	15,9	16,40	16,00	
4	4,1	5,8	3,5	3,5	3,5	0,6	0,4	0,6	0,8	0,7	17,5	15,7	16,30	15,90	15,20
5	6,1	4,1	3,8	3,6	3,4	0,8	0,7	0,9	0,9	0,7	16,1	17	17,00	16,10	17,40
6	4,3	4,3	4,3	3,5	3,2	0,6	0,5	0,6	0,6	0,8	14,8	13,8	14,70	13,80	13,70
7	4,1	3,5	4,6	3,8	3,6	0,8	0,7	0,7	0,9	0,8	15,3	16	15,00	14,70	13,70
8	4,1	3,9	3,5	3,6	3,6	0,9	0,8	0,9	1	0,8	16,1	15,4	16,60	15,90	13,80
9	4,5	3,9	3,5	4	4,2	1,1	0,9	1,3	1,2	1,1	18,4	16,7	15,80	15,40	16,00
10	4,4	3,7	3,7	4	3,4	0,8	0,7	0,7	0,7	0,8	17,1	16,1	16,50	16,40	16,10
11	3,5	3,5	3,7	3,4	3,7	0,6	0,4	0,5	0,6	0,6	13,5	14,3	13,80	13,90	14,30
12	2,4	2,6	2,9	2,8	2,9	3,9	3,9	3,9	4,5	4,2	21,2	20,6	20,70	22,00	23,30
13	3,2	4,1	3,9	4,4	3,6	0,9	1	1	0,8	0,9	13	13	13,10	12,90	11,30
14	4	3,9	4	4,6	4,2	0,8	0,7	0,9	0,5	0,3	13	14,6	13,80	12,30	12,70
15	4,7	4,7	3,6	3,5	3,5	0,7	0,7	0,8	1	1,1	15,9	15	14,30	13,90	14,00
16	4	3,7	4,1	4	4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	15,5	14,6	14,00	14,50	14,50
17	3,8	4,1	3,9	4	3,7	0,3	0,4	0,6	0,7	0,4	15	15	13,90	13,80	12,50
18	3,8	3,3	3,3	3	3,3	3,1	2,3	2,1	2,5	5	17,8	17,9	17,90	17,80	17,20
19	3,5	3,5	3,5	3,7	4,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	13,5	13,5	13,80	12,20	11,20
20	4,7	4,6	4,7			0,7	0,5	0,8			15,5	14,6	12,20		
21	4,7	4,4	4,5	4,1	4,5	0,8	1	0,5	0,6	0,9	15,5	15,8	13,50	12,40	12,60
22	4,6	4,4	4,4	4,5	4,5	0,8	0,9	0,9	0,7	0,7	12,3	12,3	14,30	12,60	13,20
23	4,6	5	5	5,5	3,9	0,5	0,9	0,7	0,5	0,7	15,3	15,1	15,40	15,50	14,80
24	3,7	3,5	3,4	3,6	3,6	1	1,2	1,2	0,9	0,9	16,2	16,1	16,40	14,50	22,60
25	4,6	4,7	4,6	4,2	3,7	0,8	0,3	0,6	0,4	0,3	13,5	13,5	14,50	12,00	12,30
26	4,1	3,3	3,3	3,3	4,2	0,5	0,5	0,5	1	0,5	15,4	15,1	14,70	13,90	13,00
27	3,6	4,2	3,5	3,2	3,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	14	14,1	14,50	13,60	13,90
28	3,6	4	4	3,8	3,3	0,4	0,6	0,6	0,6	0,5	14,7	15,1	15,10	14,40	14,50
29	2,7	2,7	4,4	2,8	2,8	1,03	1,03	1,02	0,72	1,16					
30	4,2	3,4	4,4	4,5	3,4	0,3	0,7	0,5	0,9	0,6	14,1	12,5	13,80	14,00	13,60
31	4,3	4,3	3,5	4,5	3,6	0,8	0,7	0,8	0,9	0,9	14,8	15,5	14,00	14,00	13,60
32	4,2	4,6	3,8	3,2	3,2	0,7	0,7	0,9	0,9	0,9	13,7	13,3	14,30	14,00	14,00
33	3,8	3,6	3,3	3,1		2,1	2,1	2,8	2,3		15,4	14,8	14,80	15,70	
34	3,4	3,2	3,8	3,6	3,7	2,8	2,5	2,8	3,1	2,5	15,4	15,9	17,20	17,20	13,90
35	3,5	3,5	3,5	3,7	3,7	0,5	0,5	1,3	0,6	0,6	13	13	13,00	13,00	13,30
36	4,4	4,4	4,5	4,6	4,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	13,4	11,3	13,80	12,60	11,30
37	3	2,9	2,9	3	2,8	2,1	2,1	3	3,7	2,3	17,5	19,4	19,00	15,70	15,70
38	4,5	3,9	3,9	4,8	4,5	1,2	1,4	1,5	1,4	0,7	14,9	14,6	13,70	12,60	12,70
39	3	3,8	3	3,2	3	2	1,6	1,6	1,4	1,7	16,9	18,4	18,00	16,00	17,20
40	3,7	3,7	3,8	4,3	4	0,7	0,7	0,7	0,5	0,4	13	13	13,00	13,00	11,30
41	2,9	2,9	2,8	3,1	2,5	2,4	2,4	1,7	2,1	1,6	20	20	18,80	16,30	17,20
42	3,4	3,3	3,1	3,3	3,3	3	3,5	4	2,4	3	21	21	16,00	18,00	18,00
43	3	3,4	3,5	3,3	3,4	1,6	0,8	0,6	0,8	0,5	20	20	17,70	17,00	15,90
44	3,2	2,7	2,9	3	3,1	1,5	1,5	1,8	1,8	1,6	17,5	21,4	21,40	17,50	18,00
45	4	4	4	4,3	4,3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	14,2	13,9	13,90	14,80	13,80
46	3,3	3,3	3,3	3,4	3	0,8	0,6	0,6	0,5	0,6	15,4	14,9	14,90	14,70	13,30
47	4,1	3,5	3,6	3,4	3,8	0,6	0,5	0,5	0,5	0,2					
48	3,9	3,9	4	4	3,9	0,4	0,4	0,5	0,5	0,3	12,9	12,9	15,60	0,90	0,92
49	4,3	4,3	3,8	3,4	3,8	2,2	2,2	1,7	1,7	1,5	18,8	18	15,20	16,20	16,30
50	3,7	3,7	3,5	4,5	3,9	0,9	1,6	0,7	0,9	1,3	15	19	19,6	15,2	16,8

continua

continuação

Nº	FIBRINOGENIO (MESES)					FATOR V (%) (MESES)					PLAQUETAS (MESES)				
	0	1	4	7	9	0	1	4	7	9	0	1	4	7	9
1	266	223	211	273	256	117	102	120	127	150	250000	226000	202000	257000	198000
2	253	253	229	308	261	135	137	118	148	131	198000	207000	225000	220000	214000
3	204	186	186	186		94	92	91	91		158000	141000	152000	152000	
4	244	203	208	245	216	77	94	93	108	110	138000	154000	187000	178000	193000
5	207	187	184	237	129	81	87	59	94	58	115000	106000	116000	133000	89000
6	362	238	267	313	294	123	123	110	143	150	225000	178000	225000	217000	196000
7	355	222	222	194	278	142	126	82	102	150	153000	156000	140000	151000	135000
8	352	281	218	277	163	66	120	115	100	135	181000	214000	196000	196000	220000
9	244	233	304	334	271	127	123	117	150	143	304000	337000	362000	374000	397000
10	295	273	289	313	313	105	117	104	87	120	219000	182000	232000	207000	215000
11	253	396	316	316	205	129	129	71	109	84	218000	282000	255000	240000	244000
12	173	190	172	185	181	42	33	45	33	38	101000	98000	106000	121000	104000
13	318	222	181	323	200	144	137	91	113	135	241000	242000	383000	245000	196000
14	243	192	295	469	301	75	90	64	88	76	281000	297000	290000	278000	269000
15	242	250	294	248	260	51	96	108	104	122	155000	162000	198000	145000	146000
16	365	265	306	286	313	116	116	112	90	131	224000	217000	275000	176000	210000
17	267	355	276	169	234	74	111	86	85	85	223000	226000	220000	220000	179000
18	170	224	240	122	224	72	70	53	126	59	56000	62000	75000	58000	58000
19	375	375	294	339	418	106	106	83	103	99	204000	204000	206000	175000	188000
20	357	357	285			86	86	75			187000	184000	170000		
21	245	289	282	282	279	70	82	89	97	106	150000	173000	193000	2230000	180000
22	148	148	273	238	274	78	78	106	55	100	147000	154000	138000	129000	165000
23	337	337	318	311	311	86	95	91	94	112	224000	217000	275000	300000	293000
24	160	168	246	239	239	55	65	56	58	84	57000	67000	56000	64000	66000
25	199	199	402	402	344	63	63	87	150	101	305000	264000	267000	297000	105000
26	278	273	221	297	291	127	112	108	145	118	251000	327000	269000	295000	267000
27		300	288	403	322	110	110	102	143	118	227000	217000	229000	227000	231000
28	288	288	248	234	359	107	107	112	84	84	235000	279000	263000	285000	226000
29						95	95	69	69	69	82000	53000	55000	55000	70000
30		272	208	324	288	127	135	127	150	150	158000	150000	160000	190000	174000
31	293	293	258	330	224	115	115	127	127	79	232000	205000	295000	235000	221000
32	240	243	170	170	170	150	150	100	100	100	262000	283000	294000	294000	284000
33	232	232	205	205		77	77	80	80		70.000	70000	69000	81000	
34	353	353	205	344	433	45	69	94	81	101	149000	159000	139000	141000	161000
35	322	322	396	377	377	150	150	119	119	103	187000	197000	197000	175000	206000
36	202	193	216	237	237	107	107	74	81	150	171000	180000	186000	177000	175000
37	184	184	146	240	240	74	74	40	53	53	38000	40000	39000	37000	37000
38	190	190	240	221	678	72	67	64	97	139	163000	168000	147000	147000	202000
39	203	125	203	203	180	60	47	60	68	69	141000	95000	141000	96000	73000
40	260	260	260	301	301	150	106	89	139	144	207000	219000	233000	213000	211000
41	159	159	207	207	225	42	42	50	51	72	98000	98000	72000	80000	5270
42	100	100	126	126	147	40	40	87	58	58	49000	39000	33000	37000	28000
43	148	148	148	182	182	36	36	36	70	70	42000	41000	56000	56000	50000
44	383	383	220	224	224	76	76	60	71	71	91000	61000	90000	91000	60000
45	297	343	343	348	325	63	104	104	146	149	166000	181000	184000	160000	173000
46	336	336	414	390	445	103	103	130	106	138	318000	344000	344000	33400	360000
47	275	311	272	254	441	150	150	134	130	130	167000	167000	182000	167000	172000
48	245	245	279	261	324	99	99	100	150	91	357000	317000	314000	310000	310000
49	251	251	214	195	195	33	33	81	73	61	43000	45000	46000	45000	45000
50	383	383	311	397	397	111	111	130	91	91	150000	158000	192000	165000	164000

ANEXO E - Índice Menopausal de Kupperman

SINTOMAS	INTENSIDADE		
	Leve*	Moderado*	Acentuado*
Fogachos	4	8	12
Parestesia	2	4	6
Insônia	2	4	6
Nervosismo	2	4	6
Melancolia	1	2	3
Vertigem	1	2	3
Fraqueza	1	2	3
Artralgia ou mialgia	1	2	3
Cefaléia	1	2	3
Palpitação	1	2	3
Formigamento	1	2	3

***Leve: até 19; Moderado: 20 a 35; Acentuado: maior que 35**

Anexo F - Descrição do método e valores de referências das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, GGT), albumina, bilirrubina, Fator V, fibrinogênio, tempo de protrombina e plaquetas

Aspartato amino transferase (AST), no sangue

Mulheres: inferior a 31 U/L

Método: cinético automatizado

Equipamento: Roche/Hitachi/Modulador bioquímico: ACN

Alanina amino transferase (ALT), no sangue

Mulheres: inferior a 31 U/L

Método: Cinético automatizado

Equipamento: Roche/Hitachi/Modulador bioquímico: ACN

Fosfatase alcalina (FA), no sangue

Mulheres: 35 a 104 U/L

Método cinético automatizado

Equipamento: Roche/Hitachi/Modulador bioquímico: ACN

Gama glutamil transferase (GGT), no sangue

Mulheres: 5-36 U/L

Método cinético automatizado

Equipamento: Roche/Hitachi/Modulador bioquímico: ACN

Plaquetas, no sangue

Valores de referência: 140-450 mil/mm³

Método: Automatizado/Fônio

Fator V, sangue

Valores de referência: 70-150%

Método: Owren modificado

Equipamento: BCS Coagulation System

Fibrinogênio, no sangue

Valores de referência: 150-400 mg/dl

Método: Clauss modificado

Albumina, no sangue

Valores de referência: 3,4 a 4,8 g/dl

Método: colorimétrico automático

Bilirrubinas, no sangue

Bilirrubina Total (BT)

Adultos: 0,20 a 1 mg/dl

Método colorimétrico automatizado

Equipamento usado: Roche/Hitachi

Analizador bioquímico: ACN

Tempo de protrombina (TP), sangue

Valores de referência: normal 12,5 seg e AP (Atividade de protrombina) >70%

Método: Quick modificado

Equipamento: BCS Coagulation System

Equipamento: BCS Coagulation System

Avaliação da alfafetoproteína, no sangue

Valores de referência: 10,0 ng/ml

Método: eletroquimioluminescência

ANEXO G: Ilustra as tabelas, com as descrições dos escores médios para cada grupo dos sintomas menopausais, como a somatória do índice menopausal de Kupperman

G1 - Escore médio dos sintomas vasomotores para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	4,6	3,8	4,0	12,0	25
	1	2,3	3,4	0,0	14,0	25
	4	1,3	3,0	0,0	12,0	25
	7	0,7	1,9	0,0	8,0	24
	9	1,3	3,2	0,0	12,0	23
Sem hormônio	0	4,2	4,7	4,0	12,0	25
	1	4,0	4,2	4,0	12,0	25
	4	4,5	5,1	4,0	12,0	25
	7	4,2	4,5	4,0	12,0	25
	9	5,3	5,4	4,0	12,0	24

G2 - Escore médio da fraqueza para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	1,2	1,2	1,0	3,0	25
	1	0,5	0,9	0,0	3,0	25
	4	0,5	0,9	0,0	3,0	25
	7	0,6	1,0	0,0	3,0	24
	9	0,5	0,9	0,0	3,0	23
Sem hormônio	0	1,2	1,3	1,0	3,0	25
	1	1,4	1,4	1,0	3,0	25
	4	1,4	1,4	1,0	3,0	25
	7	1,1	1,4	0,0	3,0	25
	9	1,4	1,4	1,0	3,0	24

G3 - Escore médio da palpitação para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	2,0	0,9	2,0	2,0	11
	1	1,1	0,3	1,0	1,0	9
	4	1,5	0,9	1,0	2,0	8
	7	1,1	0,3	1,0	1,0	9
	9	1,4	0,5	1,0	1,0	8
Sem hormônio	0	1,6	0,9	1,0	2,0	13
	1	1,7	0,8	2,0	2,0	7
	4	2,1	0,9	2,0	2,0	10
	7	2,2	0,8	2,0	2,0	9
	9	1,9	0,9	2,0	2,0	11

G4 - Escore médio do nervosismo para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	4,2	1,8	4,0	4,0	23
	1	3,6	1,8	3,0	4,0	16
	4	3,1	1,5	2,5	5,0	14
	7	3,7	1,6	4,0	4,0	18
	9	3,3	1,8	2,0	4,0	12
Sem hormônio	0	5,1	1,4	6,0	4,0	22
	1	4,4	1,9	6,0	4,0	20
	4	4,5	1,8	6,0	5,0	19
	7	4,7	1,8	6,0	4,0	21
	9	4,4	1,9	6,0	4,0	20

G5 - Escore médio de cefaléia para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	2,4	0,8	3,0	2,0	10
	1	1,7	0,9	1,0	2,0	10
	4	1,7	0,9	1,0	2,0	9
	7	1,5	0,9	1,0	2,0	11
	9	1,9	0,9	2,0	2,0	7
Sem hormônio	0	2,7	0,6	3,0	2,0	16
	1	2,4	0,9	3,0	2,0	13
	4	2,1	1,0	3,0	2,0	19
	7	2,1	0,9	2,0	2,0	18
	9	2,4	0,8	3,0	2,0	17

G6 - Escore médio de melancolia para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	1,7	1,2	2,0	3,0	25
	1	1,1	1,1	1,0	3,0	25
	4	0,9	1,1	1,0	3,0	25
	7	1,0	1,2	1,0	3,0	24
	9	0,6	0,9	0,0	3,0	23
Sem hormônio	0	2,2	1,3	3,0	3,0	25
	1	2,0	1,6	3,0	6,0	25
	4	2,2	1,2	3,0	3,0	25
	7	1,8	1,3	2,0	3,0	25
	9	1,3	1,3	1,0	3,0	24

G7 - Escore médio da artralgia para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	2,4	0,8	3,0	2,0	22
	1	2,1	0,8	2,0	2,0	18
	4	2,5	0,8	3,0	2,0	11
	7	2,0	1,0	2,0	2,0	17
	9	2,3	0,9	3,0	2,0	13
Sem hormônio	0	2,7	0,6	3,0	2,0	19
	1	2,5	0,7	3,0	2,0	16
	4	2,5	0,8	3,0	2,0	20
	7	2,1	0,9	2,0	2,0	17
	9	2,6	0,5	3,0	1,0	16

G8 - Escore médio da parestesia para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	3,2	2,4	2,0	6,0	6
	1	2,6	0,9	2,0	2,0	5
	4	2,0	0,0	2,0	0,0	3
	7	3,7	2,1	3,0	4,0	3
	9	2,3	0,6	2,0	1,0	3
Sem hormônio	0	2,5	0,9	2,5	3,0	8
	1	2,3	0,6	2,0	1,0	3
	4	3,0	.	3,0	0,0	1
	7	3,0	2,2	2,5	5,0	4
	9	4,0	1,7	3,0	3,0	3

G9 - Escore médio do formigamento para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	1,8	0,8	2,0	2,0	14
	1	1,7	0,7	2,0	2,0	9
	4	1,7	0,9	1,0	2,0	9
	7	1,7	1,0	1,0	2,0	7
	9	1,9	0,8	2,0	2,0	9
Sem hormônio	0	2,0	1,0	2,0	2,0	12
	1	2,2	0,8	2,0	2,0	10
	4	2,2	0,8	2,0	2,0	13
	7	2,3	0,7	2,0	2,0	10
	9	2,0	0,9	2,0	2,0	17

G10 - Escore médio da insônia para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	3,9	2,0	4,0	5,0	19
	1	3,8	1,9	4,0	4,0	11
	4	4,0	2,1	4,0	4,0	8
	7	3,9	2,3	4,0	5,0	8
	9	4,6	1,9	6,0	4,0	7
Sem hormônio	0	5,1	1,3	6,0	4,0	19
	1	4,2	2,0	6,0	4,0	15
	4	4,3	2,0	5,5	5,0	12
	7	4,7	1,8	6,0	4,0	10
	9	4,5	1,9	6,0	5,0	13

***G11 - Escore médio do índice menopausal
de Kupperman para cada grupo***

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	22,5	8,0	23,0	25,0	25
	1	11,8	5,5	13,0	19,0	25
	4	9,0	6,0	9,0	19,0	25
	7	10,2	6,2	9,0	21,0	24
	9	9,1	7,9	7,0	33,0	23
Sem hormônio	0	23,1	8,8	23,0	29,0	25
	1	18,8	10,1	20,0	33,0	25
	4	20,6	9,2	22,0	34,0	25
	7	20,2	10,3	17,0	37,0	25
	9	21,7	9,8	20,0	35,0	24

ANEXO H - Descrições dos escores médios para cada grupo dos exames laboratoriais: função hepática e hemostasia

H1 - Descrição de AST para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	55,9	29,2	54,0	110,0	25
	1	50,5	24,8	49,0	107,0	25
	4	46,6	16,4	51,0	53,0	25
	7	53,1	29,6	46,0	113,0	24
	9	46,6	24,1	38,0	99,0	23
Sem hormônio	0	74,2	49,0	48,0	209,0	25
	1	69,8	42,9	51,0	161,0	25
	4	67,5	53,7	48,0	234,0	25
	7	66,0	48,8	39,0	179,0	25
	9	69,7	58,9	44,0	208,0	24

H2 - Descrição do ALT para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	64,7	63,6	46,0	310,0	25
	1	53,5	36,1	45,0	167,0	25
	4	51,9	25,6	47,0	89,0	25
	7	57,4	58,9	42,0	292,0	24
	9	46,0	28,0	35,0	93,0	23
Sem hormônio	0	69,2	55,5	50,0	284,0	25
	1	65,5	51,0	48,0	240,0	25
	4	52,6	29,2	49,0	119,0	25
	7	58,6	35,6	43,0	129,0	25
	9	56,9	35,1	45,5	127,0	24

H3 - Descrição da gama GGT para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	87,8	83,7	55,0	314,0	25
	1	82,7	71,2	61,0	286,0	25
	4	72,0	52,7	46,0	176,0	25
	7	88,0	83,0	51,0	295,0	24
	9	61,7	54,1	41,0	195,0	23
Sem hormônio	0	61,1	55,5	40,0	202,0	25
	1	57,5	48,7	33,0	167,0	25
	4	61,8	68,9	35,0	308,0	25
	7	64,5	79,8	40,0	390,0	25
	9	55,3	62,0	37,0	295,0	24

H4 - Descrição do FA para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	88,2	26,6	90,0	90,0	25
	1	88,0	22,1	90,0	69,0	25
	4	83,8	22,3	81,0	96,0	25
	7	82,3	26,2	78,5	93,0	24
	9	79,3	24,0	76,0	88,0	23
Sem hormônio	0	101,2	33,7	88,0	105,0	25
	1	103,2	35,2	91,0	108,0	25
	4	101,7	36,7	95,0	145,0	25
	7	103,0	41,4	87,0	145,0	25
	9	107,4	40,4	91,0	123,0	24

H5 - Descrição das plaquetas para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	194042	61920	201000	249000	24
	1	195125	63777	194000	275000	24
	4	212000	74676	204000	308000	24
	7	204000	70488	207000	316000	23
	9	190636	73455	194500	339000	22
Sem hormônio	0	162160	86358	163000	319000	25
	1	163720	95823	167000	305000	25
	4	169160	94839	182000	311000	25
	7	151696	89063	160000	276600	25
	9	162720	97130	173500	354730	24

H6 - Descrição do fator V para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	92,6	29,8	86,0	102,0	25
	1	99,1	25,7	96,0	104,0	25
	4	89,1	22,0	91,0	75,0	25
	7	102,3	29,4	101,0	117,0	24
	9	107,8	31,7	110,0	112,0	23
Sem hormônio	0	92,8	38,1	99,0	117,0	25
	1	92,6	35,5	103,0	117,0	25
	4	91,1	29,2	94,0	98,0	25
	7	99,3	33,4	91,0	99,0	25
	9	100,3	32,7	95,5	97,0	24

H7 - Descrição do fibrinogênio para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	265,4	70,9	253,0	227,0	25
	1	250,6	67,9	233,0	248,0	25
	4	259,9	54,7	273,0	230,0	25
	7	275,4	76,3	279,5	347,0	24
	9	259,3	63,2	261,0	289,0	23
Sem hormônio	0	255,5	75,3	255,5	283,0	22
	1	257,8	79,3	266,0	283,0	24
	4	241,6	71,9	220,5	288,0	24
	7	269,6	79,2	247,0	277,0	24
	9	304,6	121,8	291,0	531,0	23

H8 - Descrição da albumina para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	4,1	0,7	4,1	3,7	25
	1	4,0	0,7	3,9	3,2	25
	4	3,9	0,5	3,9	2,1	25
	7	3,9	0,6	3,9	2,7	24
	9	3,7	0,4	3,6	1,6	23
Sem hormônio	0	3,7	0,5	3,7	1,8	25
	1	3,6	0,5	3,6	1,9	25
	4	3,6	0,5	3,5	1,7	25
	7	3,7	0,6	3,4	2,0	25
	9	3,6	0,5	3,6	2,1	24

H9 - Descrição da bilirrubina para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	1,0	0,8	0,8	3,6	25
	1	0,9	0,7	0,7	3,6	25
	4	0,9	0,7	0,8	3,4	25
	7	1,0	0,9	0,8	4,1	24
	9	1,1	1,1	0,8	4,7	23
Sem hormônio	0	1,2	0,8	0,8	2,7	25
	1	1,2	0,8	0,7	3,1	25
	4	1,3	1,0	0,8	3,6	25
	7	1,2	0,9	0,9	3,3	25
	9	1,0	0,7	0,8	2,8	24

H10 - Descrição do TP% para cada grupo

Grupo	Momento (meses)	Média	DP	Mediana	Amplitude	N
Com hormônio	0	83,2	14,7	82,9	54,5	25
	1	87,1	13,4	87,1	55,5	25
	4	87,0	12,0	89,3	51,0	25
	7	85,9	12,6	87,2	56,6	24
	9	88,6	15,6	95,0	63,0	23
Sem hormônio	0	84,0	20,3	90,3	62,0	22
	1	83,2	21,8	92,7	60,0	22
	4	83,0	18,6	90,4	59,0	22
	7	80,5	22,3	92,5	91,1	22
	9	82,8	24,3	93,2	96,5	21

Anexo I - Pacientes e seu controle de alfafetoproteína no mês zero e no mês 9

Pacientes	alfa fetoí	alfaf
1	22	22
2	3,9	3,9
3	6	-
4	4,2	4
5	3,6	2,6
6	4,4	3,8
7	2,6	1,9
8	1,7	1
9	4,6	3
10	5,2	8,7
11	17	14
12	4,1	5
13	13,3	23,5
14	3,3	3
15	2,9	1,6
16	14	13,8
17	5	5,2
18	1,6	1
19	1,8	1,9
20	15	17,2
21	3,7	3,7
22	12,4	10
23	12,4	10
24	6,2	6
25	3,2	2,1

Pacientes	alfa fetoí	alfaf
26	8,5	9,9
27	5,4	5
28	36	73
29	6	5
30	1	5
31	2,2	1,4
32	9,7	9
33	25	28
34	1,4	1,6
35	2	2,9
36	7,6	7
37	0,7	1,4
38	5	4,8
39	2,6	3,43
40	5	5,5
41	1,7	1,4
42	16	16
43	15,5	15
44	5,2	5
45	3,5	5
46	3,3	3
47	1	1,4
48	0,6	1,2
49	1,9	1,9
50	1	0,9

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *Viral Hepat.* 2000; 7: 93-103.

Adlercrueuta H. Hepatic metabolism of estrogens in health and disease. *N Engl J Med.* 1974; 290:1081- 83.

Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels, and depression, among women transitioning through menopause. *Climateric* 2001; 4: 243-9.

Bagnoli VR, Fonseca AM, Poveda E, Martins FM. Terapia de reposição hormonal: doenças metabólicas. In: Fonseca A, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA, editores. *Terapia de Reposição Hormonal em Situações Especiais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.7-12.

Baroni GS, D'Ambrosio L, Ferretti G. Fibrogenic effect of oxidative stress on rat hepatic stellate cells. *Hepatology.* 1998; 27: 720-6.

Barth H, Liang TJ, Baumert TF. Hepatitis C Virus Entry: molecular biology and clinical implications. *Hepatology* 2006; 44: 527-35.

Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362: 419-27.

Bernarek TG, Tupikowski K, Bidzinska B, Kuliczowska J, Filus A, Milewicz A. The effect of estrogen deficiency, estrogen and estrogen-progestagen therapy on total plasma homocysteine and serum lipid peroxide levels in postmenopausal women. *Ginekol Pol*. 2005; 76: 687-92.

Bloomer JR, Berk PD, Howe RB, Berlin N. Interpretation of plasma bilirubin levels based on the studies of radioactive bilirubin. *JAMA*. 1971; 218: 216-20.

Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Dowlani B, Gomez MS, Sarra S. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause*. 2004;11: 57-61.

Brenneman SK, Barrett-Connor E, Markson LE, Siris ES. Impact of recent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2006; 21: 809-16.

Callejon DR, Franceschini SA, Montes MBA, Toloí MRT. Hormone replacement therapy and hemostasis: effects in Brazilian postmenopausal women. *Maturitas*. 2005; 52: 249-55.

Capel P. Platelet involvement in the haemostatic failure of liver disease. In: Fondu P, Thijs O, editors. *Haemostatic failure in liver disease*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers;1984. p.69-80.

Cardim HPJ, Lopes CMC, Giannella ND, Fonseca AM, Pinotti JA. The insulin-like growth factor- I system and hormone replacement therapy. *Fertility and Sterility*. 2001; 75: 282-7.

Castillo I, Pardo M, Bartolomeu J, Ortiz-Movilla N, Rodriguez-Inigo E, Lucas S. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver – function tests is unknown. *J Infect Dis*. 2004; 189:7 - 14.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc*. 2003; 289: 3243 - 53.

Clements D, Rhodes J; Hormone replacement therapy in chronic active hepatitis; a case report. *GUT*.1993; 34: 1639-40.

Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson BE, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: the effects of estrogen administration. *Gastroenterology* 1992; 102: A796.

Curran PG, De Groot LJ. The effect of hepatic enzyme- inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocrine Review*. 1991; 35: 564-75.

De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercire – Bodard C, Conard J, Guyene TT. Biological effects of estradiol - 17 beta in menopausal women: oral versus transdermal administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62: 536 - 41.

Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001; 76: 456-60.

De Rittis F, Coltorti M, Giusti G. Attività transaminasica del siero umano nell'epatite virale. *Minerca medica*.1995; 1: 1207- 9.

Dickson R. Clinical manifestations of hepatitis C. *Clin Liver Dis*.1997; 1: 569-85.

Diestag JL, Isselbacher KJ: Acute viral hepatitis. In: Isselbacher KJ, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill;1994. p.1458 -77.

Dufour R, editor. Laboratory Guidelines for Screening, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. Washington, The Nacional Academy of Clinical Biochemistry. 2000,12: 4-17.

Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson A M, Katon WJ. Depression, fatigue, and disability in pacientes with chronic hepatitis C. *Psychosom Res.* 2000; 49: 311-7.

Ena G, Rozenberg S. Issues to debate on the women´s health initiative (WHI) study. Prescription attitudes among Belgian gynaecologists after premature discontinuation of the WHI study. *Hum Reprod* 2003;18: 2245 - 8.

Faber A, Bouvy MI, Van De Berg Pb, Egberts Tc, Jong- Van Den Berg Lt. Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in the Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60: 64 - 7.

Faller H, Kraus MR, Burth EM. Emotionales Befinden, Krankheitsverarbeitung und klinischer Status bei Morbus Hodgkin -Patienten. *Zeitschrift für Med Psychol* 1999; 8:19 -28.

Fang JWS, Chou V, Lau, JYN. Verology of hepatitis C virus. *Clin Liv Dis.* 1997; 1: 493-517.

Ferenci P. Wilson's disease. *Ital J Gastroenterology Hepatol.* 1999; 31: 416-25

Fonseca AM, Bagnoli VR, Assis JS, Cardoso,EB. Câncer de mama e terapia de reposição hormonal. Desafio para o ginecologista neste início de milênio. *Vascular.* 2003; 2: 8-10.

Fonseca AM, Chuery ACS, Rosa FC. Terapêuticas do climatério: hormonal e alternativa. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR, editores. *Tratado de Ginecologia.* Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 354-66.

Fonseca AM, Massabki JOP, Bagnoli VR, Diegoli MS. Terapia de reposição hormonal: idosas. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA, editores. *Terapia de Reposição Hormonal em Situações Especiais.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 47-52.

Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Brechot C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet* 2000; 356:1328-9.

Forton DM, Taylor-Robinson SO, Thomas HC. Reduced quality of life hepatitis C – is it all in the head? *J Hepatol.* 2002; 36: 435-38.

Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C vírus infection: causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. 1998; 27: 209-12.

Gayotto LCC, Alves V. Biópsia hepática. In: Dani R. Paula Castro L, editores. *Gastroenterologia Clínica*. Rio Janeiro: Guanabara;1988. p. 272-86.

Goldman, L, Bennett, J. C. Cecil textbook of medicine. 21 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.

Green D. Disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors. In: Beutler E, Lichtman MA, editors. *Hematology* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p.1481- 85.

Grodstein, Francine; Clarkson, Thomas B.; Manson, JoAnn E. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy[Sounding Board]. *N Engl J Med*. 2003; 348: 645-50.

Halbe HW, Fonseca AM, Assis JS, Vitoria SM, Ariê MHA, Elias DS, Melo NR, Bagnoli VR. Aspectos epidemiológicos e clínicos em 1319 pacientes climatéricas. *Ginecol Obstet*. 1990;1:182-93.

Hoibraaten E, Qvisgstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandsetb PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables

in women with previous venous thromboembolism: results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost.* 2001; 85:775-81.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Brasil: Tábua Completa de Mortalidade -Sexo feminino -2004[acesso em 14 fev. 2007]. Disponível em:<http://www.ibge.gov>

Ichinose A, Davie EW. The blood coagulation factors: their cDNAs, genes, and expression. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman E, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott;1994. p.19-54.

Inoue H, Shimizu I.C, Itonaga M, Cui X, Okamura Y, Shono M, Honda H, Inoue S. Idoxifene and estradiol enhance antiapoptotic activity through estrogen receptor- beta in cultured rat hepatocytes. *Dig Dis Sciences*.2003; 48: 570-80.

Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 525 - 30.

Kang BM, Kim MR, Park HM, Yoon Bk, Lee BS, Chung HW, Cho SH, Choi H, Kim JG. Attitudes of Korean clinicians to postmenopausal hormone

therapy after the Women's Health Initiative study. *Menopause*. 2006; 13:125-9.

Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *Engl J Med*. 1999; 340: 1228-33.

Kim WR, Poterucha JJ, Wiesner RH . The relative role of the Child-Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999; 29:1643-48.

Kwan G, Neugarten J, Sherman M, Ding Q, Fotada U, Lei J, Silbiger S. Effects of sex hormones on mesangial cell proliferation and collagen synthesis. *Kidney Int* .1996; 50: 1173-9.

Kupperman HS, Wetcher SB, Blatt MHG. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *JAMA*. 1959; 171:1627-37.

Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig Dis Sci*.1997; 42:186-91.

Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-

myb expression. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2461-8.

Lee KS, Lee SJ, Park HJ, Chung JP, Han KH, Chon CY, Lee SIMoon YN. Oxidative Stress Effect on the activation of hepatic stellate cells. *Yonsei Med J.* 2001; 42:1-8.

Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, Roy Stanczyk FZ, Lobo RA, Liu CR, Liu CH, Hodis HN. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Atherosclerosis.* 2003;168: 91- 8.

Mann KG, Gaffney D, Bovill EG. Molecular biology, biochemistry, and lifespan of plasma coagulation factors. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. *Hematology.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p.1206-26.

Mannucci PM, Giangrande PLF. Acquired disorders of coagulation. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. *Haemostasis and Thrombosis.* 3th. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;1994. p. 949-68.

Manson JE; Bassuk SS; Harman SM; Briton EA; Cedars MI; Lobo R; Merriam GR; Miller VM; Naftolin F; Santoro N. Postmenopausal hormone

therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause*. 2006;13: 139 - 47.

Martino Di Vincent, Lebray Pascal, Myers PR. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long- term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*. 2004;.40:1426-33.

Mincis M. Doença hepática alcoólica. In: Mincis M. editor. *Gastroenterologia & Hepatologia*. 3a ed. São Paulo: Lemos; 2002. p. 695-716.

Mincis R, Mincis M. Hepatite C: Avanços no diagnóstico e tratamento. *Einstein*. 2004; 2: 304- 9.

Modena MG, Simondi P, Mueck AO, Kuttenn F, Lignires B, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas*. 2005; 52:1-10.

Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The atherosclerosis risk in communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1993; 328:1069-75.

Nachtigall LE. Emerging delivery systems for estrogen replacement: aspects of transdermal and oral delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:993-7.

Nassar AH, Essamad HMA, Awwad JT, Khoury NG, Usta IM. Gynecologists' attitudes towards hormone therapy in the post "Women's Health Initiative" study. *Maturitas.* 2005; 52:18-25.

National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36(Suppl 1);S3-S20.

National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. NIH State-of-the-Science Panel. *Ann Intern Med.* 2005;142:1003-13.

Nelson Dr, Lau Jyn. Pathogenesis of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 1997; 1: 515-28.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models.* 4. ed. Chicago, Illinois: Irwin/ McGraw-Hill; 1996.

O'Donohue J, Williams R. Hormone replacement therapy in women with liver disease. *Br J Obstet Gynecol.* 1997; 104: 1-3.

Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, Collet M, Abgrall JF, Aiach M, Scarabian PY, Mottier D, SARAH Investigators
Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1671-6.

Packer L, Cadenas E. Handbook of Synthetic Antioxidants. New York; 1997.
Pádua MAF, Bagnoli VR, Fonseca AM, Carrilho FJ, Farias AQ. Body densitometry in menopausal women taking HRT and suffering of hepatitis C. *International Gynecol Obstetr*, 2003(a); 83(suppl 3): 93.

Pádua MAF, Fonseca AM, Carrilho FJ, Bagnoli VR, Farias AQ, Halbe HW, Paixão JS. Menopause's women with liver disease (hepatitis C), taking hormonal therapy, (hepatic lesion and blood coagulation). 16th Annual Meeting, The North American Menopause Society. San Diego. 2005(a). P. 68,84.

Pádua MAF, Fonseca AM, Carrilho FJ, Bagnoli VR, Farias AQ, Paixão JS. Evolution of depression and hepatic function in menopause women with liver disease (hepatitis C), taking hormonal therapy. 11th World Congress on the Menopause; 2005, Buenos Aires, Argentina. 2005; P0168. *Climateric*; 2005(b). 8(suppl.2):157.

Pádua MAF, Fonseca AM, Carrilho FJ, Bagnoli VR, Farias AQ, Petti DA, Baracat EC. Menopausal women with liver disease (Hepatitis C - with Cirrhosis). Taking Hormonal Therapy. 17th Annual Meeting of the North American Menopause Society. Nashville. 2006; P85. *Summary: North Am Menopause Soc.* 2006;13: 1009.

Pádua MAF, Fonseca AM, Chuery S, Blanco EC, Bagnoli. A Comparative Study of Menopausal Women with liver disease using Hormon Replacement Therapy. *Climateric*, The World Congress on the Menopause; 2002.

Pádua MAF, Fonseca AM, M Filho JE, Bagnoli VR, Cardoso EB, Halbe HW. Estudo comparativo de mulheres na menopausa, com e sem terapia de reposição hormonal, apresentando hepatite C. *Rev Ginecol Obstetr.* 2003(b);14:110 - 4.

Panteghini M, Falsetti F, Chiari E. Determination of AST isoenzymes in hepatic diseases. Preliminary findings. *Clin C Acta.* 1983; 128:133- 6.

Páramo J, Rocha E. Hemostasis in advanced liver disease. *Sem Thromb Hemost.* 1993;19:184-90.

Patel T, Goes Gj. Apoptosis and hepatobiliary disease. *Hepatology.* 1995; 21: 1725 - 41.

Pereira Filho AS, Soares Júnior JM, Arkader J, Maciel GAR, Baracat EC. Attitudes and practices about postmenopausal hormone therapy among female gynecologists in Brazil. *Maturitas* 2005; 51: 46-53.

Perrillo RP. Role of liver biopsy. In: NIH Consensus Development conference on Management of Hepatitis C. Maryland, USA;1997.p.61-5.

Pinkerton JV, Zion AS. Vasomotor symptoms in menopause: where we've been and where we're going. *J Women Health(Larchmt)*. 2006;15: 135-45.

Potts RO, Lobo RA. Transdermal drug delivery: clinical considerations for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol*. 2005;105:953-61.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Obsvirc, Metavir, Clinivir, and Dosvirc groups. *Lancet* 1997; 349:825-32.

Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001; 34:730-9.

Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in post – menopausal women with recurrent urinary tract infection. *New Engl. J. Med*.1993; 39:725.

Reiser M, Marousis CG, Nelson DR. Serum interleukin 4 and interleukin 10 levels in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 1997; 26: 471-8.

Reuse C, Fraisse T, Luzuy F, De Ziegler D0. Menopause: where are we three years beyond WHI?.*Rev Med Suisse.* 2006; 2: 467-70.

Rhodin JA, Thomas TN, Clark L, Garces A, Bryant M. In cerebrovascular actions of amyloid beta-peptides and the protective effect of conjugated estrogens. *J. Alzheimer's Dis.* 2003; 5 : 275-86.

Ribot C, Trémollières F. Hormone replacement therapy in the menopausal osteoporosis and prevention of fracture risk. *Presse Med* 2006; 35: 1557-63.

Richman S, Edusa V, Fabiel A, Naftolin E. Low – dose estrogen therapy for prevention of osteoporosis: working our way back to monotherapy. *Menopause.*2006;13: 148-55.

Rinaldi M, Cagnacci A, Pansini E, Francesco A, Domenico A. Neutral effect prolonged transdermal hormone therapy on liver function of postmenopausal women with chronic active hepatitis. *Menopause.* 2005;12: 619-22.

Rödström R, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sernouh V, Bjorkelund C, A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause*. 2002; 9:156-61.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, Kooperberg C, Stefanick MC, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2002; 288: 321-33.

Rozmus-Warcholinska W, Skrzypulec V, Drosdzol A, Kowalczyk R, Nowosielski K, Piela B, Walaszek A. The effect of transdermal hormone replacement therapy on vasomotor symptoms in perimenopausal women. *Wiad Lek*. 2004; 1: 254 - 58.

Rubin E, Faiber JL. The liver and biliary system. In: Rubin E, Faiber JL, editors. *Pathology*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 705-784.

Russel RG, Espina B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18(Suppl1):S3-10.

Scarabin 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 postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 3071-8.

Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.

Schaffner JA, Schffner F. Assessment of the status of the liver. In: Henry JB, editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991.

Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM. The pathology of hepatitis C. *Hepatology*. 1992; 15: 567-71.

Schiele F, Guilmin AM, Detienne H, Siest G. Gamma-glutamyltransferase activity in plasma: statistical distributions, individual variations and reference intervals. *Clin Chem.* 1977; 23: 1023-28.

Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 10^a. ed. London: Blackwel Science; 1997. p. 371-84.

Shimizu I. Impact of estrogens on the progression of liver disease. *Liver Int.* 2003; 23: 63-9

Shimizu I, Inoue H, Yano M, Shinomiya H, Wada S, Tsuji Y, Tsutsui A, Okamura S, Shibata H, Ito S. Estrogen receptor levels and lipid peroxidation in hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection. *Liver*. 2001; 21:342-9.

Shimizu I, Mizobuchi Y, Shiba M. Inhibitory effect of estradiol on activation of rat hepatic stellate cells in vivo and in vitro. *Gut*. 1999; 44:127-36.

Singer JM, Andrade DF. Bio-Environmental and Public Health Statistics. In: Sen PK, Rao CR, editors. *Handbook of statistus* . Amsterdam: North Holland; 2000. p.115-160.

Skouby Sven O. Climacteric medicine: European Menopause And Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. *Maturitas*.2004; 48: 19-25.

Speroff L, Fritz MA. Menopause and the perimenopausal transition. In: Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*.7rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilks; 2005. p.631- 88.

Steffens DC, Norton MC, Plassman BL, Tshanz JT, Wyse BW, Welsh - Bohmer KA, Anthony JC, Breitner JCS. Enhanced cognitive performance with estrogen use in nondemented community - dwelling older women. *J Am*

*Geriatr Soc.*1999; 47:1171 - 5.

Strauss E. Prova de função hepática. *Prática hospitalar.* 1986; 1:14-17.

Taner MZ, Tskiranic C, Ozpolat E, Onan MA, Gursel T, Karabulut E, Gursay R, Himmetoglu O. Effects of four different regimes of hormone replacement therapy on hemostatic parameters: a prospective randomized study. *Maturitas.* 2006; 36: 267-73.

Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Liang YL, Pevenil RE. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1404-09.

Tsukamoto H, Rippe R, Niemela O, Lin M. Roles of oxidative stress in activation of Kupffer and Ito cells in liver fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10 (Suppl):S50-S53.

Villa E, Camellini L, Dugani A, Zucchi F, Grottola A, Merighi A, Buttaforo P, Losi F, Manenti F. Variant estrogen receptor messenger RNA species detected in human primary hepatocelular carcinoma. *Cancer Res* 1995; 55: 498-500.

Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*. 2002;106:1771-6.

Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, Tresbst C, Hecker H, Berding G. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*. 2006; 55:1624-30.

World Health Organization/ Organizacion. *Investigaciones sobre la menopausa*. Informe de un grupo científico de la OMS. Serie de informes técnicos-670. Ginebra: OMS;1981.

Williams R. Global Challenges in Liver Disease. *Hepatology* 2006; 44: 521-26.

Wright J, Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW; Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. *Maturitas*. 2004; 48: 27-31.

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.

Yamisuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S. Suppressive effects of estradiol on dimethylsamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology* 1999; 29:719-27.

Yee HS, Sue L, Currie MA, Jama M, Darling MD, Teresa L, Wright MD. Management and Treatment of Hepatitis C Viral Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 2360-73.

Yokol Y, Namilhisa T, Kuroda H. Immunocytochemical detection of desmin in fat- storing cells (Ito cells). *Hepatology* 1984; 4:709-14.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.