

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**EFEITOS DA TERAPIA HORMONAL TRANSDÉRMICA DE
BAIXA DOSE SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE 24 HORAS
EM MULHERES HIPERTENSAS NA PÓS-MENOPAUSA**

Márcia Neves de Carvalho

Ribeirão Preto
2007

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**EFEITOS DA TERAPIA HORMONAL TRANSDÉRMICA DE
BAIXA DOSE SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE 24 HORAS
EM MULHERES HIPERTENSAS NA PÓS-MENOPAUSA**

**Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo
para concorrer ao Título de Doutor,
pelo curso de Pós-Graduação em
Medicina - Área de concentração:
Tocoginecologia**

Aluna: Márcia Neves de Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá

**Ribeirão Preto
2007**

Carvalho, Márcia Neves de

Efeitos da terapia hormonal transdérmica de baixa dose sobre a pressão arterial de 24 horas em mulheres hipertensas na pós-menopausa – Ribeirão Preto, 2007.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá.

1. Pós-menopausa.
2. Terapia hormonal transdérmica de baixa dose.
3. Monitorização ambulatorial da pressão arterial.
4. Hipertensão arterial.
5. Lipidograma.
6. Sintomas climatéricos.

Data da Defesa: 22/05/2007

Banca Examinadora

Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof^a. Dr^a. Maria Célia Mendes

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Benedito Carlos Maciel

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Fernando Nobre

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. César Eduardo Fernandes

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Aos meus pais Aloísio e Neusa, que me apoiaram em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá, por ter sido um grande Mestre para mim. Ao Prof. Dr. Fernando Nobre, pela colaboração fundamental desde a concepção até a fase final desse trabalho.

Às pacientes participantes, peças fundamentais na concretização desse trabalho, pela disponibilidade e colaboração.

À Prof^a. Dr^a. Rosana Maria dos Reis, pela confiança depositada no meu trabalho e pelo incentivo inicial na minha busca pelo pós-doutorado e ao Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani, pela grande contribuição científica.

Às Prof^{as}. Dr^{as}. Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva, Carolina Sales Vieira Macedo e Paula Andréa de Albuquerque Salles Navarro, pela amizade e ajuda prestada sempre que necessário.

À Sra. Luciana Aparecida Candido dos Santos, funcionária do Laboratório de MAPA do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela colaboração na realização dos exames.

Aos funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial às Sras. Ilza Rezende Mazzocato, Sandra Aparecida Cavichiollo Vianna, Maria Auxiliadora Pádua Rosa, Maria Albina Vercese Bortoliero e Taísa Abade, pela amizade e ajuda prestada sempre que necessário.

À minha irmã Patrícia e meus sobrinhos Milena e Giovani, por serem uma grande fonte de alegria para mim.

A toda a minha família, incluindo tios e primos, em especial à minha madrinha Celeste, pela grande consideração demonstrada.

Ao meu amigo Machado, principal responsável pelo início dessa minha caminhada.

A todos os amigos que estiveram ao meu lado em algum momento dessa jornada, em especial Selma, Valéria, Flávia, Gesline, Luciana, Grazimar e Emília, pela grande amizade cultivada entre nós.

A todos os amigos de Salvador que, apesar da distância, sempre me apoiaram.

A todos os colegas da pós-graduação, pela amizade e apoio constantes.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (FAEPA), pelo auxílio financeiro concedido.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	12
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	14
3.1. Casuística.....	15
3.1.1. Critérios de inclusão.....	15
3.1.2. Critérios de exclusão.....	16
3.1.3. Avaliação das pacientes.....	17
3.2. Métodos.....	17
3.2.1. Modelo de estudo.....	17
3.2.2. Medicação anti-hipertensiva.....	18
3.2.3. Terapia hormonal.....	18
3.2.4. MAPA.....	19
3.2.5. Coleta sanguínea.....	20
3.2.6. Ensaios.....	21
3.2.7. Avaliações subsequentes.....	21
3.3. Análise estatística.....	22
4. RESULTADOS.....	23
4.1. Seguimento clínico.....	24
4.2. Caracterização das pacientes.....	25

4.3. Avaliação do tratamento.....	26
4.4. Resultados da MAPA.....	27
5. DISCUSSÃO.....	32
6. CONCLUSÕES.....	41
7. REFERÊNCIAS.....	43
8. ANEXOS.....	53
ANEXO I.....	54
ANEXO II.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE - acidente vascular encefálico

ASCS - área sob a curva sistólica

ASCD - área sob a curva diastólica

CPS - carga pressórica sistólica

CPD - carga pressórica diastólica

C/Q - cintura-quadril

DAC - doença arterial coronariana

DCV – doença cardiovascular

E₁ - estágio 1

E₂ - estágio 2

ECA - enzima conversora de angiotensina

GC - grupo-controle

GT - grupo tratado

HCFMRP-USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HERS - *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*

HA - hipertensão arterial

FSH - hormônio folículo-estimulante

TSH - hormônio tireoestimulante

IMC - índice de massa corpórea

MMP-9 - matrixmetaloproteinase-9

MAPA - monitorização ambulatorial da pressão arterial

PA - pressão arterial

PAS - pressão arterial sistólica

PAD - pressão arterial diastólica

PCR - proteína C-reativa

SRA - sistema renina-angiotensina

TE - terapia estrogênica

TH - terapia hormonal

WHI - *Women's Health Initiative*

RESUMO

Objetivos: Verificar os efeitos da terapia hormonal (TH) transdérmica de baixa dose sobre a pressão arterial sistólica (PAS) e a diastólica (PAD) avaliadas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas, utilizando as áreas sob as curvas, as cargas de pressão, as médias de pressão e a variação vigília-sono em mulheres hipertensas na pós-menopausa. Verificar os efeitos dessa terapêutica sobre o lipidograma e os sintomas do climatério.

Pacientes e métodos: Vinte e quatro mulheres hipertensas na pós-menopausa foram selecionadas. O tratamento anti-hipertensivo padronizado foi maleato de enalapril, 10 a 20 mg/dia, associado ou não à hidroclorotiazida, 25 mg/dia. Treze mulheres fizeram uso de adesivo transdérmico contendo estradiol e noretisterona (25 µg e 125 µg de substância ativa/dia, respectivamente) e 11 não fizeram TH. A MAPA, o lipidograma e os sintomas climatéricos foram avaliados no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

Resultados: Não foi observada diferença estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis da MAPA (PAS, PAD, carga pressórica sistólica, carga pressórica diastólica, área sob curva sistólica, área sob curva diastólica e variação vigília-sono) e no lipidograma, nos três tempos do estudo, entre os grupos e dentro de cada grupo. Houve redução estatisticamente significativa do índice menopausal de Blatt-Kupperman no grupo tratado, após 3 e 6 meses de seguimento.

Conclusões: A TH transdérmica de baixa dose por seis meses foi eficaz na melhora dos sintomas climatéricos e não alterou os valores nem a variabilidade da pressão

arterial de mulheres menopausadas com hipertensão arterial estágios 1 e 2, em uso de terapia anti-hipertensiva.

Palavras-chave: pós-menopausa, terapia hormonal transdérmica de baixa dose, monitorização ambulatorial da pressão arterial, hipertensão arterial, lipidograma, sintomas climatéricos.

SUMMARY

Objectives: To verify the effects of low-dose transdermal hormone therapy (HT) on systolic and diastolic blood pressure evaluated by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), using areas under curves, blood pressure loads, mean pressures and daytime-nighttime change in postmenopausal hypertensive women. To verify the effects of this therapy on lipid profile and climateric symptoms.

Patients and methods: Twenty-four postmenopausal women were enrolled. Antihypertensive therapy established was enalapril, 10 to 20 mg/day with or without hydrochlortiazide, 25 mg/day. Thirteen women received transdermal estradiol and norethisterone (25 µg e 125 µg of active substance/day, respectively) and 11 women used no HT. ABPM, lipid profile and climateric symptoms were evaluated before and after three and six months of therapy.

Results: No statistically significant difference was observed in any of the ABPM variables (systolic and diastolic blood pressure, areas under curves, blood pressure loads, mean pressures and daytime-nighttime change) and in lipid profile in the three study periods between groups and inside each group. Blatt-Kupperman's menopausal index was reduced significantly in treated group after 3 and 6 months of follow-up.

Conclusions: Low-dose transdermal HT during six months improved climateric symptoms and did not affect blood pressure values and variability in postmenopausal women with grade 1-2 hypertension using antihypertensive drugs.

Key-words: postmenopause, low-dose transdermal hormone therapy, ambulatory blood pressure monitoring, lipid profile, climateric symptoms.

1. Introdução

A utilização da terapia hormonal (TH) na pós-menopausa sofreu um grande impacto após a publicação dos resultados do estudo *Women's Health Initiative (WHI)*, que mostrou que os riscos gerais excedem os benefícios com o uso da TH. Foi observado um aumento do risco de doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico (AVE), embolia pulmonar e câncer de mama invasivo. Ao contrário, houve uma redução do risco de câncer colo-retal e fratura de quadril (Rossouw *et al.*, 2002).

Acredita-se que os riscos da TH, particularmente o aumento da incidência de câncer invasivo de mama e de tromboembolismo venoso, possam estar associados à dose empregada de hormônios (Hulley *et al.*, 1998). Dessa forma, a proposta de reduzir as doses de hormônios, em relação àquelas que convencionalmente vinham sendo empregadas, vem progressivamente despertando interesse e ganhando espaço na prática clínica.

A justificativa para esta proposição baseia-se na observação de que a diminuição das doses hormonais pode promover os mesmos benefícios obtidos com a TH em doses convencionais, sem os inconvenientes dos riscos do tratamento que guardam relação com as doses empregadas. Os estudos com TH de baixa dose demonstram efetividade no controle dos sintomas, na atrofia urogenital, na preservação da massa óssea, apesar de ainda não se ter demonstrado uma redução do

risco de fraturas, e sobre os parâmetros do perfil lipídico (Utian *et al.*, 2001; Lindsay *et al.*, 2005; Lobo *et al.*, 2001). Dentre as vantagens oferecidas pela TH de baixa dose ressalta-se, ainda, a menor ocorrência de efeitos colaterais como mastalgia e sangramento genital.

Os esquemas de TH de baixa dose empregam, em geral, metade das doses de estrogênios e progestagênios utilizadas na TH convencional (Rozenbaum, 2006).

A presença de sintomas climatéricos é aspecto importante a ser considerado, pois está associada a comprometimento significativo da qualidade de vida na pós-menopausa. Devido ao aumento da expectativa de vida, estima-se que as mulheres irão viver cerca de um terço de suas vidas após a menopausa, necessitando de atenção especializada nesse período.

Os sintomas menopausais clássicos são os vasomotores, que estão presentes em uma parcela significativa da população climatérica em graus variados de intensidade. Outros sintomas como depressão, ansiedade, palpitações, cefaléia, insônia e fadiga são freqüentemente referidos pelas mulheres e contribuem para a piora da qualidade de vida nesse período. Apesar das várias opções terapêuticas atualmente disponíveis, a TH continua sendo a mais efetiva no alívio desses sintomas (*The North American Menopause Society*, 2004).

A avaliação dos sintomas climatéricos reveste-se de especial importância por ser considerada atualmente a principal indicação de TH. Tratamentos de curta duração, utilizando as menores doses possíveis, são recomendados (*The North American Menopause Society*, 2004).

A hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores de risco das doenças cardiovasculares (DCV). A curva de incidência de HA na mulher apresenta duas

fases distintas, pois há um aumento significativo de sua incidência a partir da quinta década de vida, período que coincide com a fase pós-menopausal. Essa observação sugere que o hipoestrogenismo esteja envolvido na instalação dessa doença. Entretanto, a influência da menopausa sobre a pressão arterial (PA) constitui-se em um tema de grande controvérsia, visto que outros fatores, como idade, ambiente, estilo de vida e doenças concomitantes, poderiam estar relacionados ao aumento da PA observado nesse período (Affinito *et al.*, 2001). Evidências recentes sugerem que a menopausa contribui para o processo de rigidez arterial decorrente do envelhecimento na fase pós-menopausal precoce e que esse aumento é relacionado, pelo menos em parte, à deficiência estrogênica (Zaydun *et al.*, 2006). O *status* estrogênico mostrou-se como bom marcador prognóstico em mulheres com suspeita de doença arterial coronariana (DAC) submetidas ao teste de esforço, corroborando a associação entre hipoestrogenismo e DCV (Morise, 2006).

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da PA na pós-menopausa são complexos e multifacetados. Alguns mecanismos propostos para explicar essa correlação são: diminuição da relação estrogênios/androgênios e aumento do estresse oxidativo, dos níveis de endotelina, da atividade da renina plasmática, do peso corpóreo e do tônus simpático (Reckelhoff e Fortepiani, 2004).

Estudos experimentais em ratas espontaneamente hipertensas sugerem que o hipoestrogenismo secundário à ooforectomia induz ao aumento da PA via ativação do sistema renina-angiotensina (SRA), entre outros mecanismos (Ito *et al.*, 2006).

Vários são os mecanismos propostos para explicar a ação benéfica dos estrogênios sobre o sistema cardiovascular: impacto favorável nos lipídios e lipoproteínas, efeito antiaterosclerótico direto nas artérias, vasodilatação endotélio-

dependente e endotélio-independente, efeito antiagregante plaquetário, ações inotrópicas diretas no coração e grandes vasos, melhora do metabolismo glicídico, inibição da oxidação de lipoproteínas, impacto favorável na fibrinólise, inibição do espessamento da íntima, proteção das células endoteliais, inibição da formação de células espumosas macrofágicas, redução dos níveis da enzima conversora de angiotensina (ECA) e renina, das moléculas de adesão e da homocisteína (Speroff e Fritz, 2005).

A despeito dos comprovados efeitos benéficos dos estrogênios sobre o aparelho cardiovascular com base nos inúmeros estudos experimentais, a utilização da TH na pós-menopausa vem sendo bastante discutida após a publicação dos resultados dos estudos *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) e WHI (Hulley *et al.*, 1998; Rossouw *et al.*, 2002). Vale ressaltar que estes dois estudos avaliaram mulheres cuja idade média foi superior a 63 anos, o que tem sido motivo de crítica, considerando o tempo já decorrido de pós-menopausa.

O principal questionamento atual é qual o momento ideal para se iniciar a TH, a fim de que os maiores benefícios sejam obtidos. Daí vem o conceito de “janela de oportunidade”, segundo o qual a utilização da TH trará benefícios se iniciada no período pós-menopausal precoce. A análise de dois grandes estudos clínicos (Archer *et al.*, 1994; Utian *et al.*, 2001) com 2500 mulheres pós-menopausadas jovens e saudáveis utilizando TH mostrou que não houve aumento do risco cardiovascular nessas mulheres (Lobo, 2004).

O início precoce da TH, quando ainda não existe aterosclerose avançada, poderia inibir a progressão dessa doença e ter efeito cardioprotetor. Quando o início da TH é tardio, como na prevenção secundária, e a aterosclerose já se encontra em

estágio avançado, a TH poderia induzir eventos cardiovasculares devido à instabilidade da placa aterosclerótica e aumento de fatores tissulares como matrixmetaloproteinase-9 (MMP-9) (Zanger *et al.*, 2000), levando à ruptura da placa e à trombose. Em resumo, presume-se que a ação do hormônio sexual sobre um vaso saudável é diferente da sua ação sobre um vaso lesado, já comprometido pela aterosclerose (Lobo, 2005).

Seguindo este raciocínio, quando a TH é iniciada em uma mulher com mais de 60 anos, mesmo sem história de DCV, é esperado que os vasos dessa mulher já apresentem lesões ateroscleróticas, uma alteração associada naturalmente ao avançar da idade. Dessa forma, o início da TH nessa faixa etária deve ser considerado como prevenção secundária, e não prevenção primária como estabelecido no estudo WHI (Rossouw *et al.*, 2002).

Estudos experimentais vêm sendo realizados com a finalidade de esclarecer essas dúvidas. Jazbutyte *et al.*, comparando ratas espontaneamente hipertensas jovens e idosas, demonstraram que a idade avançada atenua o efeito anti-hipertrófico do estradiol nesses animais e está associada a alterações na expressão do receptor estrogênico alfa no coração e no metabolismo do estradiol, comprovando a menor eficácia da terapia estrogênica (TE) nas ratas idosas (Jazbutyte *et al.*, 2006).

A HA é uma doença de elevada incidência no climatério e exige atenção cuidadosa por ser um dos principais fatores de risco cardiovascular. De particular importância é o aparecimento de sintomas climatéricos nas mulheres hipertensas, pois existe certo temor em se utilizar TH nessas pacientes. Apesar dos efeitos inconclusivos dessa terapia sobre o aparelho cardiovascular, não se pode negar às hipertensas sintomáticas uma ação terapêutica.

Em primeiro lugar devemos estabelecer, com base nos estudos clínicos e experimentais disponíveis, qual a TH ideal para a mulher hipertensa, no que se refere ao tipo, dose e via de administração dos esteróides.

Os efeitos dos estrogênios sobre a PA foram inicialmente avaliados com o uso de anticoncepcionais orais contendo estrogênios sintéticos em altas doses, observando-se que essa terapêutica levava a um aumento da PA (Vessey, 1980; Woods, 1988). Essa associação foi reavaliada com o desenvolvimento de anticoncepcionais orais de baixa dose e com o advento da TH na pós-menopausa, que utiliza estrogênios naturais, em doses relativamente baixas. Observou-se, então, que os estrogênios, dependendo do tipo e da dose, podem apresentar efeitos diversos sobre a PA.

A dose da TH é outro aspecto a ser discutido. O *Nurses' Health Study* mostrou que a TH de baixa dose não aumentou o risco de AVE, ao contrário do observado com as doses convencionais (Grodstein *et al.*, 2000). Eilertsen *et al.* demonstraram recentemente que a baixa dose, mesmo quando utilizada por via oral, leva a uma menor ativação da coagulação quando comparada à dose convencional (Eilertsen *et al.*, 2006). Propõe-se que essa TH esteja associada a um menor risco de câncer de mama, pelas menores concentrações plasmáticas de estrogênios atingidas. Entretanto, os estudos ainda não confirmaram esse dado.

A via oral de administração é a mais utilizada em TH. Entretanto, os estrogênios administrados por essa via sofrem o mecanismo de primeira passagem hepática após sua absorção intestinal, levando a efeitos deletérios. Ocorre indução da síntese de proteínas hepáticas, como os fatores da coagulação, pela estimulação de enzimas microsossomais. Por esse mesmo mecanismo, o estrogênio por via oral

estimula a produção hepática do substrato da renina (angiotensinogênio), levando à estimulação do SRA e conseqüente aumento dos níveis de angiotensina II, além de aumento na retenção de sódio. Quando administrados por vias não-orais, como a transdérmica, os estrogênios não sofrem a primeira passagem hepática, levando a um menor risco de doença tromboembólica (Canónico *et al.*, 2007) e evitando os efeitos deletérios que podem interferir na PA. Portanto, a via transdérmica é a mais indicada para a mulher hipertensa.

A TH transdérmica não interfere nos níveis de triglicérides, proteína C-reativa (PCR) e MMP-9, marcadores de risco cardiovascular que sofrem elevação com a TH oral (Sumino *et al.*, 2006). Vale ressaltar também, como vantagem dessa via, a manutenção de níveis hormonais constantes na circulação, evitando os picos nas concentrações plasmáticas que ocorrem com a TH oral.

Os efeitos dos progestagênios sobre a PA também variam, dependendo da natureza do composto analisado. Dados de estudos clínicos e experimentais indicam que a progesterona natural tem efeito neutro ou redutor sobre a PA. Entretanto, os progestagênios sintéticos podem causar elevação da PA (Rosenthal e Oparil, 2000) e o grau de elevação vai depender da androgenicidade do progestínico utilizado (Harvey *et al.*, 2001).

Os estudos realizados em mulheres menopausadas hipertensas apresentam resultados discordantes, mostrando que a TH tem efeito neutro ou redutor sobre a PA (Affinito *et al.*, 2001; Kawecka-Jaszcz *et al.*, 2002; Sumino *et al.*, 2003; Czarnecka *et al.*, 2004; Kaya *et al.*, 2006). Esses estudos diferem em alguns aspectos, como via de administração e tipo de estrogênio e de progestagênio utilizados. Outro fator que

pode ter levado a resultados diferentes é o método empregado na avaliação da PA, um importante aspecto a ser considerado.

A técnica tradicional de medida da PA, utilizando o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, apresenta limitações e pode não ser adequada para avaliar precisamente o efeito da TH sobre a PA. A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas constitui um método de maior validade na avaliação do comportamento da PA, por permitir analisar a PA durante os períodos de vigília e de sono, além de eliminar fatores interferentes, como o efeito do “avental branco” (Pickering *et al.*, 1985).

O ritmo circadiano da PA já foi bem estudado: observa-se aumento da PA no período da manhã, com picos entre as 06:00 e 12:00 horas e diminuição à tarde e à noite, atingindo um nadir no período de sono mais profundo. Os picos matutinos são responsáveis pela maior incidência de eventos cardiovasculares nesse período do dia. Evidências recentes têm destacado que as complicações decorrentes da HA são mais freqüentemente associadas às variações de pressão detectadas pela MAPA, quando comparadas às medidas casuais (Kohlmann Jr e Plavnik, 2004).

O estudo do padrão circadiano da PA possibilita verificar a ocorrência do descenso fisiológico durante o sono, que deve ser maior ou igual a 10% e menor que 20% em relação aos valores diurnos. Os indivíduos são classificados em *dippers* quando o descenso está entre 10 e 19 %, *non-dippers* quando é menor que 10%, *extreme-dipper* quando é maior ou igual a 20% e *dipper-invertido* quando é menor que 0% (Ohkubo *et al.*, 2002). Os estudos têm demonstrado que a redução da PA no período de sono, em relação ao período de vigília, é um bom marcador prognóstico, associado a um menor grau de comprometimento dos órgãos-alvo, como hipertrofia

de ventrículo esquerdo, microalbuminúria e lesões encefálicas (Verdechia *et al.*, 1990; Bianchi *et al.*, 1994; Shimada *et al.*, 1992). Essas observações confirmam a importância da avaliação ambulatorial da PA nas 24 horas.

Os estudos que empregaram a MAPA de 24 horas para avaliar os efeitos da TH sobre a PA em mulheres hipertensas utilizaram a média dos valores obtidos para interpretação dos resultados. A análise das áreas sob as curvas de pressões sistólica e diastólica é um novo parâmetro desenvolvido para interpretação da MAPA, que mostrou ter uma forte correlação com as médias de pressões sistólica e diastólica de 24 horas. Não foram identificadas nas áreas sob as curvas as limitações relatadas na literatura com respeito às cargas pressóricas, particularmente para os valores próximos de 100% (White *et al.*, 1993) ou mesmo com relação às médias de 24 horas (Zachariah e Summer, 1993). As correlações das áreas sob as curvas com o índice de massa do ventrículo esquerdo foram tão consistentes quanto as obtidas com as médias de PA, apresentando uma boa correlação com parâmetros já utilizados, como a média das 24 horas e a carga pressórica (Nobre e Mion Jr, 2005).

Considerando a HA uma doença de alta incidência em mulheres na pós-menopausa e tendo em vista que boa parte delas apresenta sintomas climatéricos que demandam tratamento, é de grande interesse clínico o esclarecimento definitivo dos efeitos da TH sobre a PA, especialmente em mulheres acometidas de HA, uma vez que esta é um importante fator de risco cardiovascular. O advento da TH de baixa dose como nova opção terapêutica no climatério, assim como sua possibilidade de aplicação por via transdérmica trazem nova perspectiva para a TH na mulher hipertensa.

Assim, o objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos da TH de baixa dose, por via transdérmica, sobre a PA sistólica e a diastólica avaliadas pela MAPA de 24 horas, utilizando as áreas sob as curvas de PA e os parâmetros habituais da MAPA em mulheres hipertensas na pós-menopausa. Pretendemos com esse objetivo verificar se a TH transdérmica de baixa dose pode ser utilizada de forma segura na mulher hipertensa com sintomas climatéricos.

Nosso objetivo secundário foi avaliar os efeitos dessa terapêutica sobre o lipidograma e os sintomas do climatério.

2. Objetivos

O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos da TH de baixa dose, por via transdérmica, sobre a PA sistólica e diastólica avaliadas pela MAPA de 24 horas, utilizando as áreas sob as curvas, as cargas de pressão, as médias de pressão e a variação vigília-sono em mulheres hipertensas na pós-menopausa.

Como objetivo secundário, objetivamos avaliar os efeitos dessa terapêutica sobre o lipidograma e os sintomas do climatério.

3. Casuística e Métodos

3.1. Casuística

Vinte e quatro mulheres hipertensas na pós-menopausa foram incluídas no estudo. A seleção das pacientes foi realizada no Centro de Saúde Escola “Dr. Joel Domingos Machado” da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), de onde elas foram encaminhadas para acompanhamento no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da referida faculdade, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005. As pacientes selecionadas foram divididas em dois grupos: grupo tratado (GT), composto por 13 pacientes submetidas ao tratamento com associação de estrogênio e progestagênio transdérmico, e grupo-controle (GC), composto por 11 pacientes não submetidas à TH. Essa divisão foi feita de acordo com a indicação médica de TH e a concordância da paciente em submeter-se a essa terapia.

3.1.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram: idade entre 45 e 60 anos; último ciclo menstrual espontâneo há mais de 12 meses consecutivos anteriores à inclusão no estudo; concentração sérica de hormônio folículo-estimulante (FSH) maior que 40 UI/mL; sintomas climatéricos e/ou perda de massa óssea; HA estágios 1 ou 2 (E₁ ou E₂), identificada em pacientes não tratadas; e pacientes com diagnóstico de HA E₁ ou

E₂ registrado em prontuário, em tratamento anti-hipertensivo com a PA controlada. Foram seguidos os critérios das “V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial” (2006), que considera HA E₁ quando a PA sistólica estiver entre 140-159 mmHg e/ou a PA diastólica entre 90-99 mmHg e HA E₂ quando a PA sistólica estiver entre 160-179 mmHg e/ou a PA diastólica entre 100-109 mmHg. Todas as pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido após devidamente informadas sobre os procedimentos a que seriam submetidas.

3.1.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: HA estágio 3 (E₃); história ou presença de doença tromboembólica; arritmias cardíacas graves; doença arterial coronariana; doença vascular cerebral; qualquer neoplasia maligna, exceto câncer de pele basocelular tratado com sucesso; sangramento genital anormal de causa indeterminada; diabetes melito; doenças hepáticas ou colestáticas; depressão grave; distúrbios da coagulação sanguínea; insuficiência renal; endocrinopatias, exceto doença tireoidiana controlada; tabagismo; alcoolismo; drogadição; obesidade [índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m²] e uso de TH nos últimos três meses anteriores à inclusão no estudo.

3.1.3. Avaliação das pacientes

As pacientes selecionadas foram submetidas a uma avaliação clínica completa, constando de anamnese, com ênfase para a história ginecológica; avaliação dos sintomas climatéricos pelo Índice Menopausal de Blatt-Kupperman (Kupperman et al., 1959); exame físico detalhado, com ênfase para a avaliação pélvica e das mamas; pulso; peso; estatura; medida das circunferências da cintura e do quadril, para avaliar possível ação da TH sobre a distribuição de gordura corpórea; medida da PA casual em, pelo menos, duas ocasiões com intervalo de uma semana, sendo feitas duas medidas em cada avaliação e posterior cálculo da média; cálculo do IMC pela fórmula de Quetelet ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$), para avaliar possível ação da TH sobre o peso corpóreo; coleta de esfregaço cérvico-vaginal para exame citológico (Papanicolaou); glicemia de jejum; creatinina sérica; potássio; urina rotina; dosagem plasmática de FSH e hormônio tireoestimulante (TSH); ultra-sonografia transvaginal; mamografia e densitometria óssea.

3.2. Métodos

3.2.1. Modelo de estudo

Trata-se de estudo prospectivo longitudinal, no qual foram analisados os resultados da MAPA e o lipidograma no período basal e após 90 e 180 dias de seguimento.

O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP (HCFMRP-USP), de acordo com o processo HCRP n° 6655/2004 (anexo II).

3.2.2. Medicação anti-hipertensiva

O tratamento anti-hipertensivo padronizado foi maleato de enalapril, 10 a 20 mg/dia, associado ou não à hidroclorotiazida, 25 mg/dia, conforme necessidade para obtenção do controle da PA (< 140/90 mmHg). Esse protocolo foi orientado pelo Prof. Dr. Fernando Nobre, da Unidade de Hipertensão da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP. Durante o período do estudo não houve mudança das medicações e dosagens utilizadas em nenhuma das pacientes estudadas.

3.2.3. Terapia hormonal

O GT utilizou um sistema transdérmico contendo 17- β -estradiol e acetato de noretisterona, liberando 25 μ g e 125 μ g de substância ativa por dia, respectivamente (Estragest TTS[®]).

Foi fornecida às pacientes a medicação em quantidade suficiente para três meses de uso. Decorrido esse período, foi realizada nova avaliação e fornecida a medicação para mais três meses de tratamento. As pacientes foram orientadas a fazer a troca do adesivo a cada três ou quatro dias (duas vezes por semana). As

seguintes recomendações foram dadas: aplicar o adesivo sobre a pele limpa, seca e íntegra em uma área sem pêlos, rugas e dobras, de pouco atrito, sem exposição à luz solar (área coberta por roupa) como, por exemplo, nádegas, quadril e abdome. Foram contra-indicadas aplicações na mama e duas vezes consecutivas no mesmo local.

3.2.4. MAPA

A MAPA de 24 horas foi realizada utilizando-se um aparelho portátil automático (*SpaceLabs* modelo 90207, USA), programado para verificar a PA a cada 15 minutos no período de vigília, que compreendeu o intervalo das 07:00 às 23:00 horas e a cada 20 minutos no período de sono, das 23:00 às 07:00 horas do dia seguinte. A interpretação dos resultados foi feita pela análise das áreas sob as curvas sistólicas e diastólicas dos valores obtidos durante as 24 horas, no período de vigília e de sono, de acordo com programa desenvolvido no Laboratório de MAPA do HCFMRP-USP (Nobre e Mion Jr, 2005). Foram analisadas também as cargas pressóricas sistólicas e diastólicas, definidas como a porcentagem de medidas da PA acima dos valores de referência da normalidade (Zacariah *et al.*, 1988), as médias de pressão sistólica e diastólica obtidas nos três períodos (24 horas, vigília e sono) e a variação vigília-sono. Essa monitorização foi realizada no pré-tratamento e repetida após três e seis meses de seguimento. Os exames de MAPA de 24 horas foram realizados no Laboratório de MAPA da Unidade de Hipertensão da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP.

As pacientes compareceram ao laboratório às 08:00 horas da manhã para colocação do aparelho, cuja instalação foi realizada por uma auxiliar de enfermagem treinada para essa atividade, e retornaram às 08:00 horas da manhã do dia seguinte para retirada do aparelho. As pacientes foram orientadas previamente ao exame e no dia de sua realização de acordo com as recomendações da “IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial” (2005). Os exames foram considerados satisfatórios quando houve, pelo menos, 21 registros válidos, sendo 14 no período de vigília e sete no período de sono.

Na interpretação dos resultados dos exames de MAPA foram analisados os seguintes parâmetros nos períodos de 24 horas, de vigília e de sono: áreas sob as curvas sistólica (ASCS) e diastólica (ASCD); médias da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD); carga pressórica sistólica (CPS) e diastólica (CPD); e a variação vigília-sono da PAS e PAD.

3.2.5. Coleta sanguínea

As coletas sanguíneas foram realizadas antes do início da TH e após três e seis meses de uso da medicação. As pacientes compareceram ao hospital entre as 08:00 e 10:00 horas da manhã, após um período de jejum de dez horas. As amostras sanguíneas foram obtidas por punção venosa antecubital e colocadas em tubos contendo ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA). A seguir, foram encaminhadas ao Laboratório de Nutrição do HCFMRP-USP para realização dos ensaios.

3.2.6. Ensaaios

As concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides foram determinadas utilizando-se um *kit* de fabricação do Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos S/A. O método utilizado foi colorimétrico e enzimático. As concentrações de LDL-colesterol foram determinadas pela fórmula de Friedwald [$LDL = CT - (HDL + TGC/5)$]. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Nutrição do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, utilizando-se o aparelho BT 3000 da *Wyener*, USA.

3.2.7. Avaliações subseqüentes

As pacientes foram submetidas a reavaliações após 90 e 180 dias de uso da medicação, quando foram realizados os seguintes procedimentos:

- Interrogatório sobre a ocorrência de possíveis efeitos adversos decorrentes da medicação.
- Preenchimento do questionário de sintomas menopausais de Blatt-Kupperman (Anexo 1).
- Exame físico geral, incluindo PA, pulso, peso, medida das circunferências da cintura e do quadril e cálculo do IMC.
- Coleta sanguínea para a realização do lipidograma.

- Esclarecimento de dúvidas quanto ao acompanhamento clínico e às etapas do trabalho.
- Realização do exame de MAPA de 24 horas.

3.3. Análise estatística

Para a comparação entre os grupos no tempo basal, foi utilizado o teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis* para as variáveis dependentes. Este procedimento foi realizado através do *software R* utilizando o comando *kruskal.test*.

Para a comparação entre os grupos nos três tempos, foi utilizado um modelo de efeitos mistos para as variáveis dependentes. Para a comparação entre os grupos nos três tempos e nos dois estados do paciente (sono e vigília), também foi utilizado um modelo de efeitos mistos para as variáveis dependentes.

Os modelos de efeitos mistos utilizados na análise dos dados são similares a uma análise de variância (ANOVA) em duas vias, mas com a diferença de tratar os pacientes amostrados como uma amostra aleatória proveniente de uma população, e não como efeitos fixos. Este procedimento foi realizado utilizando-se um *software SAS 9.0* utilizando a *PROC MIXED*.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

4. Resultados

4.1. Seguimento clínico

Evidenciamos uma boa adesão ao tratamento anti-hipertensivo nos dois grupos estudados e ao tratamento hormonal no GT, tendo havido apenas um caso de abandono do uso da medicação hormonal, devido à dermatite alérgica de contato. A adesão ao tratamento foi avaliada por meio da informação fornecida pela paciente quanto à continuidade ou interrupção do uso do medicamento, no intervalo de tempo prévio a cada consulta.

Quanto à ocorrência de efeitos colaterais, quatro pacientes (30,8%) apresentaram eritema transitório e irritação no local de aplicação do adesivo com ou sem prurido. Uma paciente apresentou dermatite alérgica de contato e descontinuou o tratamento após 60 dias do início. Essa paciente foi transferida para o grupo-controle após um período de *washout* de 180 dias.

Os demais efeitos colaterais observados foram: dor abdominal tipo cólica esporádica (n=1; 7,7%) e sangramento genital tipo *spotting* após 90 dias de tratamento (n=1; 7,7%). Nesse caso a ultra-sonografia transvaginal demonstrou um endométrio atrófico. Uma paciente apresentou ao final do tratamento um nódulo em mama esquerda, que foi removido cirurgicamente e cujo diagnóstico histopatológico foi de fibroadenoma.

4.2. Caracterização das pacientes

A tabela 1 apresenta as características clínicas, avaliação bioquímica e dosagens hormonais das pacientes estudadas, obtidas por ocasião da avaliação inicial. Quando comparamos essas características basais entre os grupos, não obtivemos diferença significativa em nenhuma delas.

Tabela 1: Características clínicas, bioquímicas e hormonais do grupo tratado (GT) e do grupo-controle (GC) no tempo basal.

<i>Variável</i>	<i>GT</i> (<i>média ± DP</i>)	<i>GC</i> (<i>média ± DP</i>)
Idade (anos)	53,4 ± 3,5	55,0 ± 2,8
PAS (mmHg)	130,7 ± 10,9	123,6 ± 13,4
PAD (mmHg)	80,0 ± 7,6	77,2 ± 6,4
Tempo de menopausa (anos)	6,0 ± 3,7	8,3 ± 6,9
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 2,7	26,9 ± 3,6
Relação C/Q	0,90 ± 0,04	0,89 ± 0,05
Índice menopausal	19,6 ± 8,3	14,1 ± 12,1
Glicemia (mg/dl)	93,3 ± 8,2	85,5 ± 9,2
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Potássio (MEQ/L)	4,3 ± 0,3	4,6 ± 0,4
FSH (MIU/ml)	95,2 ± 36,3	84,2 ± 30,9
TSH (UIU/ml)	2,7 ± 2,6	2,3 ± 2,1
CT (mg/dl)	197,0 ± 19,1	188,5 ± 28,2
HDL-C (mg/dl)	50,5 ± 12,1	50,4 ± 13,7
LDL-C (mg/dl)	120,5 ± 14,7	115,6 ± 28,5
TGC (mg/dl)	127,7 ± 61,6	110,2 ± 39,2

p > 0,05 para todas as variáveis estudadas

Abreviações - PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea; relação C/Q: relação cintura-quadril; FSH: hormônio folículo-estimulante; TSH: hormônio tireoestimulante; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol HDL; LDL-C: colesterol LDL; TGC: triglicérides.

4.3. Avaliação do tratamento

Quando comparamos as variáveis do lipidograma, o índice menopausal de Blatt-Kupperman, a relação cintura-quadril (C/Q) e o IMC entre os tempos dentro de cada grupo, apenas o índice menopausal foi diferente estatisticamente no GT entre o tempo basal e três meses ($19,6 \pm 8,3$ versus $9,6 \pm 5,9$; $p = 0,01$) e entre o tempo basal e seis meses ($19,6 \pm 8,3$ versus $9,7 \pm 7,0$; $p = 0,01$) (tabela 2).

Tabela 2: Variáveis estudadas no grupo tratado (GT) e no grupo-controle (GC) no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

<i>Variável</i>	<i>GT</i>			<i>GC</i>		
	Basal	3 m	6m	Basal	3 m	6 m
CT (mg/dl)	197,0 ± 19,1	176,8 ± 21,9	184,3 ± 20,2	188,5 ± 28,2	197,9 ± 34,6	203,6 ± 33,2
HDL-C (mg/dl)	50,5 ± 12,1	42,0 ± 9,4	46,8 ± 9,2	50,4 ± 13,7	46,0 ± 9,6	47,8 ± 13,1
LDL-C (mg/dl)	120,5 ± 14,7	111,0 ± 17,4	115,6 ± 22,8	115,6 ± 28,5	124,8 ± 30,1	126,6 ± 23,0
TGC (mg/dl)	127,7 ± 61,6	117,3 ± 34,5	107,3 ± 56,9	110,2 ± 39,2	133,4 ± 66,7	144,4 ± 73,1
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 2,7	27,4 ± 2,9	27,2 ± 2,6	26,9 ± 3,6	27,3 ± 2,8	27,6 ± 2,9
Relação C/Q	0,90 ± 0,04	0,90 ± 0,03	0,89 ± 0,02	0,89 ± 0,05	0,88 ± 0,03	0,88 ± 0,04
Índice menopausal	19,6 ± 8,3	9,6 ± 5,9*	9,7 ± 7,0*	14,1 ± 12,1	12,4 ± 11,5	11,0 ± 12,5

***p=0,01 em relação ao tempo basal**

Abreviações - CT: colesterol total; HDL-C: colesterol HDL; LDL-C: colesterol LDL; TGC: triglicérides; IMC: índice de massa corpórea; relação C/Q: relação cintura-quadril.

4.4. Resultados da MAPA

Quando comparamos as variáveis da MAPA (PAS, PAD, CPS, CPD, ASCS, ASCD de 24 horas, vigília e sono) não observamos diferença estatística em nenhuma das variáveis nos três tempos do estudo entre os grupos e dentro de cada grupo (tabelas 3, 4 e 5). Entretanto, observamos uma tendência à redução das CPS e CPD após seis meses de seguimento no grupo tratado (tabela 4).

Tabela 3: Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) no grupo tratado (GT) e no grupo-controle (GC) no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

<i>Variável</i>	<i>GT</i>			<i>GC</i>		
	Basal	3 m	6m	Basal	3 m	6 m
PAS 24 h (mmHg)	116,6 ± 10,8	118,0 ± 8,6	114,9 ± 10,2	119,0 ± 9,4	118,2 ± 11,0	118,7 ± 9,8
PAS vig (mmHg)	119,8 ± 10,4	120,7 ± 8,7	118,1 ± 10,9	122,0 ± 10,1	121,8 ± 10,4	122,2 ± 11,1
PAS son (mmHg)	108,6 ± 13,5	111,3 ± 13,0	106,1 ± 10,4	113,2 ± 9,7	110,9 ± 13,6	110,5 ± 8,4
PAD 24 h (mmHg)	69,9 ± 7,5	71,2 ± 7,7	68,7 ± 8,2	72,7 ± 8,2	72,0 ± 9,6	72,0 ± 8,7
PAD vig (mmHg)	72,8 ± 7,2	73,7 ± 7,8	71,0 ± 8,4	75,2 ± 8,5	74,4 ± 9,8	74,9 ± 8,9
PAD son (mmHg)	62,3 ± 9,8	65,0 ± 9,3	62,3 ± 8,7	67,6 ± 8,9	66,1 ± 9,6	66,8 ± 9,6

Abreviações - vig: vigília; son: sono.

Tabela 4: Carga pressórica sistólica (CPS) e carga pressórica diastólica (CPD) no grupo tratado (GT) e no grupo-controle (GC) no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

<i>Variável</i>	<i>GT</i>			<i>GC</i>		
	Basal	3 m	6m	Basal	3 m	6 m
CPS 24 h (%)	14,8 ± 21,3	16,0 ± 18,9	12,7 ± 8,5	16,0 ± 20,6	19,8 ± 25,8	16,8 ± 16,5
CPS vig (%)	13,3 ± 22,0	12,7 ± 18,2	12,9 ± 10,2	14,3 ± 20,1	18,5 ± 23,3	16,0 ± 16,0
CPS son (%)	20,6 ± 28,0	27,7 ± 29,2	11,5 ± 12,2	22,3 ± 26,9	23,0 ± 33,9	19,0 ± 22,2
CPD 24 h (%)	15,4 ± 13,8	19,6 ± 19,3	12,6 ± 14,5	22,5 ± 22,3	22,6 ± 25,1	22,2 ± 19,6
CPD vi g (%)	13,4 ± 12,3	15,2 ± 17,3	9,8 ± 10,7	18,2 ± 21,4	19,2 ± 24,2	19,6 ± 17,6
CPD son (%)	24,0 ± 28,5	35,4 ± 31,6	21,0 ± 31,4	38,8 ± 31,4	34,1 ± 30,4	32,5 ± 29,4

Abreviações - vig: vigília; son: sono.

Tabela 5: Área sob curva sistólica (ASCS) e área sob curva diastólica (ASCD) no grupo tratado (GT) e no grupo-controle (GC) no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

<i>Variável</i>	<i>GT</i>			<i>GC</i>		
	Basal	3 m	6m	Basal	3 m	6 m
ASCS 24 h (mmHg x h)	2331,6 ± 4418,0	1927,3 ± 3081,6	2061,3 ± 3407,0	2983,1 ± 5500,0	3386,5 ± 5336,3	3257,1 ± 4084,3
ASCS vig (mmHg x h)	1326,0 ± 2499,2	783,1 ± 1293,4	1405,2 ± 2186,6	1874,5 ± 3516,2	2076,2 ± 3117,6	2430,1 ± 2952,6
ASCS son (mmHg x h)	1005,5 ± 2480,1	1144,0 ± 1918,8	656,1 ± 1300,3	1108,8 ± 2094,2	1310,1 ± 2481,9	827,0 ± 1336,7
ASCD 24 h (mmHg x h)	1669,4 ± 2121,0	1922,4 ± 2018,2	1832,3 ± 2277,5	2890,3 ± 4269,3	3421,1 ± 4764,5	2989,9 ± 4120,0
ASCD vig (mmHg x h)	672,0 ± 859,3	735,7 ± 1033,4	817,4 ± 1326,2	1424,3 ± 2492,7	1918,2 ± 3363,7	1253,0 ± 1689,1
ASCD son (mmHg x h)	997,4 ± 1549,6	1186,7 ± 1154,1	1015,0 ± 1324,8	1466,0 ± 1883,2	1503,0 ± 1589,2	1737,0 ± 2488,9

Abreviações - vig: vigília; son: sono.

Apesar das áreas sob as curvas, tanto da pressão sistólica (ASCS) como da diastólica (ASCD), apresentaram de forma constante valores menores no GT que no GC, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos três tempos do estudo entre os grupos e dentro de cada grupo (figura 1). Entretanto, observamos uma correlação negativa entre os valores da ASCS e o tempo de seguimento no GT ($r = -0,65$).

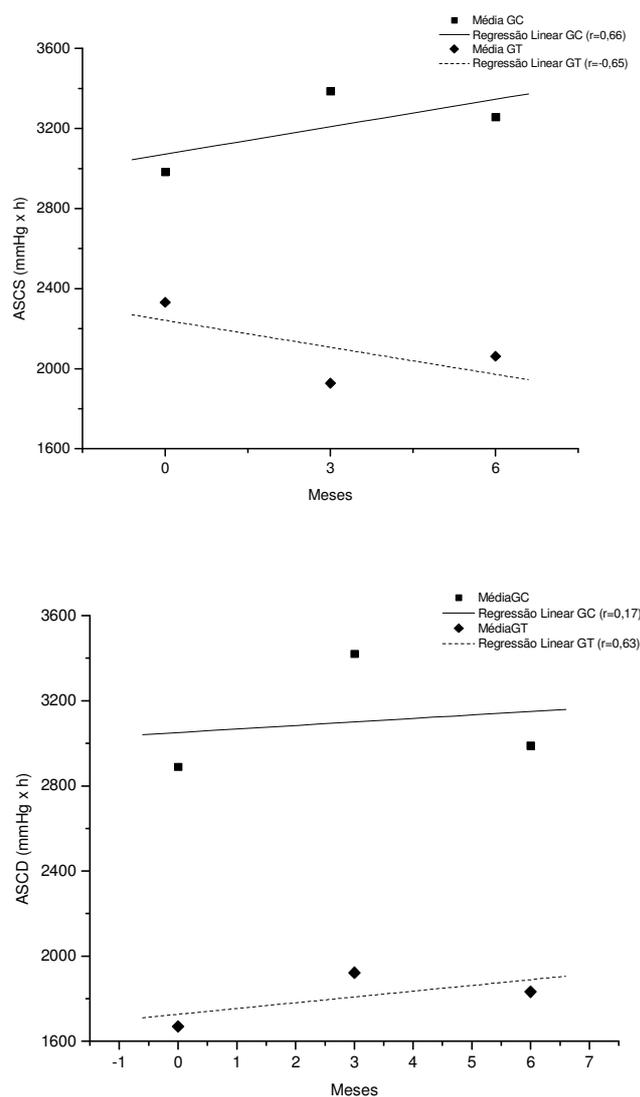


Figura 1. Área sob curva sistólica (ASCS) e diastólica (ASCD) (mmHg x h) de 24 horas no grupo tratado e no grupo-controle no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

Quando comparamos a variação vigília-sono da PAS e PAD nos três tempos do estudo, entre os grupos e dentro de cada grupo, não encontramos diferença estatisticamente significativa, porém observamos uma tendência à normalização do descenso noturno da PAD nas pacientes *extreme-dippers* do grupo tratado (tabela 6).

Observamos que no GT havia 46% (n=6) e 38% (n=5) de *dippers* de PAS e PAD, respectivamente no tempo basal e que ao final do seguimento esses valores eram de 46% (n=6) e 69% (n=9), respectivamente. No GC, havia 27% (n=3) de *dippers* tanto de PAS como de PAD no tempo basal e ao final do seguimento esses valores eram de 54% (n=6) e 45% (n=5) em relação à PAS e PAD, respectivamente (tabela 6).

Tabela 6. Variação vigília-sono da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no grupo tratado e no grupo-controle no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

<i>PACIENTES</i>		<i>VARIAÇÃO VIGÍLIA-SONO PAS (%)</i>			<i>VARIAÇÃO VIGÍLIA-SONO PAD (%)</i>		
		BASAL	3 MESES	6 MESES	BASAL	3 MESES	6 MESES
Grupo tratado	Paciente 1	10	10	12	18	18	12
	Paciente 2	0	7	-3	4	13	0
	Paciente 3	14	0	-5	13	4	-11
	Paciente 4	12	1	9	10	0	19
	Paciente 5	-1	4	14	5	5	16
	Paciente 6	6	11	8	6	13	6
	Paciente 7	9	16	12	14	15	16
	Paciente 8	2	-2	19	5	3	16
	Paciente 9	5	5	8	12	8	15
	Paciente 10	17	3	4	23	13	12
	Paciente 11	10	5	14	21	13	15
	Paciente 12	23	24	24	33	24	19
	Paciente 13	16	16	14	24	26	20
Grupo-controle	Paciente 14	1	7	19	8	12	18
	Paciente 15	6	4	10	8	8	12
	Paciente 16	3	1	10	12	4	15
	Paciente 17	1	15	3	8	21	3
	Paciente 18	5	3	7	4	1	0
	Paciente 19	7	7	3	8	15	9
	Paciente 20	12	17	11	16	21	8
	Paciente 21	20	16	9	23	14	19
	Paciente 22	-3	11	10	4	6	20
	Paciente 23	10	10	9	13	16	-5
	Paciente 24	12	10	13	6	5	17

5. Discussão

A indicação da TH na mulher hipertensa na pós-menopausa tem sido bastante questionada, considerando-se que a HA é um dos principais fatores de risco para DCV. Entretanto, há um número considerável de mulheres hipertensas com sintomas importantes no climatério, cujo alívio só se obtém com a TH.

A melhora do índice menopausal de Blatt-Kupperman nas pacientes desse estudo nos confirmou a eficácia da TH transdérmica de baixa dose para a melhora dos sintomas climatéricos. Como a principal indicação da TH atualmente é o alívio dos sintomas, ressaltamos a importância desse resultado, também observado por outros autores. Gambacciani *et al.* observaram que a TH de baixa dose levou à melhora da qualidade de vida de mulheres menopausadas recentes, não apenas pela melhora dos sintomas vasomotores, mas também pela melhora de outros parâmetros de bem-estar físico e mental, como sensação de ansiedade e medo, humor depressivo e distúrbios do sono (Gambacciani *et al.*, 2003).

O estudo *Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (Women's HOPE)* mostrou que não houve diferença entre as doses convencionais e as baixas doses na melhora dos sintomas vasomotores. Nesse estudo, a adição de progestagênios aos estrogênios, ambos em baixas doses, mostrou ter uma maior eficácia na melhora desses sintomas, quando comparado ao esquema com estrogênios isolados em baixas doses (Utian *et al.*, 2001).

Na avaliação do lipidograma, nosso estudo mostrou que, após seis meses de TH transdérmica de baixa dose, não houve alteração estatisticamente significativa

dos níveis de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides, apesar de observarmos uma tendência à redução do colesterol total e do LDL-colesterol.

Poderíamos explicar nossos achados pela via de administração utilizada, pois sabemos que os maiores benefícios da TH sobre o perfil lipídico decorrem do mecanismo de primeira passagem hepática. Outros estudos com a TH transdérmica mostraram resultados semelhantes aos nossos (Fenkci *et al.*, 2003; Sumino *et al.*, 2005; Sumino *et al.*, 2006).

Sabe-se que o efeito da TH sobre o lipidograma é dose-dependente e as baixas doses podem não ser suficientes para exercer um efeito metabólico benéfico. Sendo assim, alguns autores encontraram reduções significativas do colesterol total e LDL-colesterol, quando utilizaram a TH transdérmica nas doses convencionais (Kawecka-Jaszcz *et al.*, 2002; Hemelaar *et al.*, 2003; Cano *et al.*, 2003).

Além de avaliar os sintomas climatéricos e o lipidograma, nosso estudo procurou verificar se a TH poderia ser empregada em pacientes com HA controlada sem comprometer seu estado clínico.

As controvérsias sobre o assunto decorrem das críticas que freqüentemente são feitas aos métodos empregados para se avaliar o comportamento da PA ao longo do dia, independentemente de qualquer tratamento. Assim, a forma de avaliação do comportamento da PA é fundamental no processo. Outra preocupação são os fatores de confusão, como o peso das pacientes e medicamentos utilizados, por exemplo.

Em nosso estudo, uniformizamos os parâmetros antropométricos e laboratoriais e utilizamos um tratamento anti-hipertensivo padronizado, para evitar ao máximo vieses que pudessem comprometer as comparações entre os grupos.

A análise das áreas sob as curvas de pressões sistólica e diastólica, um novo parâmetro para interpretação da MAPA, foi empregado por apresentar uma boa correlação com parâmetros já utilizados, como as médias de pressões sistólica e diastólica de 24 horas e as cargas pressóricas, porém sem algumas limitações desses dois últimos critérios (Nobre e Mion Jr, 2005). Ao utilizarmos esse parâmetro em nosso estudo, além daqueles habitualmente empregados, fornecemos um dado adicional aos resultados já encontrados na literatura.

Como aspecto diferencial do nosso estudo, podemos ressaltar ainda o número de medições da PA realizadas nas 24 horas, superior à da maioria dos estudos realizados, tornando o resultado mais fidedigno do comportamento da PA, já que quanto maior o número de medidas, melhor será a avaliação da PA.

Considerando os estudos que utilizaram a MAPA em mulheres normotensas, a TH oral e transdérmica mostraram ter efeito redutor ou neutro sobre a PA (Akkad *et al.*, 1997; van Ittersum *et al.*, 1998; Seely *et al.*, 1999; Cacciatore *et al.*, 2001; Vongpatanasin *et al.*, 2001). O período de tratamento nesses estudos variou de dois a doze meses. O tempo de duração da TH não parece ser um fator determinante dos resultados obtidos, pois um efeito redutor já foi observado com a administração aguda de doses fisiológicas de estradiol (Mercurio *et al.*, 1998). Em apenas um desses estudos foi utilizada a TH de baixa dose, cuja via foi a oral e que mostrou um efeito redutor sobre a PA (van Ittersum, 1998).

Alguns autores defendem que as mulheres em TH podem ser divididas em respondedoras e não-respondedoras, quando avaliados os efeitos dessa terapia sobre os níveis endógenos de óxido nítrico (Imthurn *et al.*, 1997; Czarnecka *et al.*, 2004). A capacidade individual de restabelecer a expressão estrogênica explicaria esse

fenômeno. Sendo assim, mulheres com disfunção endotelial teriam menor capacidade de restabelecer os receptores estrogênicos em resposta à TE, apresentando então menores efeitos benéficos em resposta a essa terapia (Losordo *et al.*, 1994).

A ausência de efeitos cardioprotetores da TH em estudos como HERS e WHI (Hulley *et al.*, 1998; Rossouw *et al.*, 2002) poderia ser explicada pela disfunção endotelial presente na população estudada.

A HA está associada à disfunção endotelial, portanto as hipertensas são menos propensas a obter benefícios com a TH, quando comparadas às normotensas do ponto de vista cardiovascular. Utilizando esta teoria poderíamos justificar a ausência de efeito redutor da TH sobre a PA, ou seja, podemos supor que o grau de disfunção endotelial das hipertensas leva a uma baixa resposta na expressão estrogênica após a TH.

Os estudos realizados em mulheres menopausadas hipertensas apresentam resultados discordantes (Affinito *et al.*, 2001; Kawecka-Jaszcz *et al.*, 2002; Sumino *et al.*, 2003; Czarnecka *et al.*, 2004; Costa *et al.*, 2004; Kaya *et al.*, 2006). Esses estudos diferem em alguns aspectos como via de administração e tipo de estrogênio e de progestagênio utilizados, porém em todos eles, com exceção de apenas um recentemente publicado (Kaya *et al.*, 2006), foram utilizadas as doses convencionais da medicação hormonal. Além disso, dentre os estudos que empregaram a MAPA de 24 horas como método para avaliar a PA, todos utilizaram a média dos valores obtidos para interpretação dos resultados (Affinito *et al.*, 2001; Kawecka-Jaszcz *et al.*, 2002; Sumino *et al.*, 2003; Czarnecka *et al.*, 2004; Costa *et al.*, 2004; Kaya *et al.*, 2006). Nesse sentido, nosso estudo é o primeiro na literatura a utilizar a TH

transdérmica de baixa dose na mulher hipertensa e as áreas sob as curvas de PA como parâmetro para análise.

Considerando os estudos que utilizaram a MAPA em mulheres hipertensas, a TH oral e transdérmica mostraram efeito neutro ou redutor sobre a PA (Affinito *et al.*, 2001; Kawecka-Jaszcz *et al.*, 2002; Sumino *et al.*, 2003; Czarnecka *et al.*, 2004; Costa *et al.*, 2004; Kaya *et al.*, 2006). Nesses estudos a duração da TH variou de dois a doze meses e em apenas um deles não foram utilizadas as doses convencionais (Kaya *et al.*, 2006).

No nosso estudo, mulheres menopausadas com HA estágios 1 ou 2, em uso de terapia anti-hipertensiva, não apresentaram alteração da PA avaliada pela MAPA de 24 horas após o uso de TH combinada de baixa dose por via transdérmica por um período de seis meses. Não existem dados na literatura acerca do efeito desse tipo de terapia nessas pacientes.

O único estudo encontrado na literatura que utilizou TH de baixa dose em mulheres hipertensas mostrou redução da PA. Entretanto, ele difere do nosso em alguns aspectos, a saber: a via utilizada foi a oral, o modo de administração foi seqüencial, o tipo de progestagênio foi diferente e a avaliação pós-tratamento foi realizada após 12 meses de terapia (Kaya *et al.*, 2006). Algumas dessas diferenças poderiam explicar as divergências entre os resultados.

Poderíamos levantar a hipótese de que o efeito redutor da TH sobre a PA é dose-dependente e que por esse motivo não observamos esse efeito com a TH de baixa dose. A grande maioria dos estudos que mostraram um efeito redutor sobre a PA utilizou doses convencionais e até mesmo doses altas de estrogênios (Vongpatanasin *et al.*, 2001). Pelos nossos resultados poderíamos supor que as

concentrações plasmáticas de estrogênios obtidas com a TH de baixa dose não foram suficientes para exercer um efeito redutor sobre a PA ou é possível que a ação do progestagênio empregado tenha anulado eventual efeito benéfico estrogênico.

Os progestagênios sintéticos podem causar elevação da PA (Rosenthal e Oparil, 2000), devido a um provável efeito que favorece a retenção de sódio, e o grau de elevação vai depender da androgenicidade do progestínico utilizado. (Harvey *et al.*, 2001). A ausência de efeito redutor por nós encontrada poderia então ser explicada pela ação da noretisterona, que estaria contrapondo os efeitos benéficos do estradiol.

Existem evidências de que a menopausa influencia o ritmo circadiano da PA. É grande a importância da manutenção desse ritmo, pois o descenso fisiológico observado durante o sono representa um fator protetor para os pacientes hipertensos e a sua ausência apresenta uma forte correlação com lesão de órgãos-alvo, como hipertrofia ventricular esquerda, microalbuminúria e doença vascular aterosclerótica (Verdechia *et al.*, 1990; Bianchi *et al.*, 1994; Shimada *et al.*, 1992). Por outro lado, o descenso acima de 20% está associado a maior risco de AVE hemorrágico (Metoki *et al.*, 2006).

É possível que a PA no sono seja mais sensível aos estrogênios e progestagênios que a PA na vigília. Mercurio *et al.* demonstraram que a TE normalizou o descenso de sono no subgrupo de *non-dippers* (Mercurio *et al.*, 1998). Butkevich *et al.*, comparando usuárias de TH a não-usuárias, observaram um aumento significativo na proporção de *dippers* no grupo de usuárias (Butkevich *et al.*, 2000).

Esses resultados sugerem uma ação particular da TH sobre a PA de sono, observação que se reveste de grande importância, já que a PAS de sono foi considerada o melhor parâmetro preditor de evento cardiovascular maior (AVE, infarto agudo do miocárdio e óbito) no Estudo *Syst-Eur* e no Estudo de *Ohasama* (Staessen *et al.*, 1999; Ohkubo *et al.*, 2000).

Não observamos no nosso estudo alteração da variação vigília-sono após a TH, o que nos faz concluir que essa terapia não alterou o ritmo circadiano da PA nas pacientes avaliadas. Entretanto, observamos uma tendência à normalização do descenso fisiológico de sono da PAD nas pacientes *extreme-dippers* do grupo tratado, o que pode significar uma ação moduladora da TH sobre o sistema vascular. Isso sugere que a TH nas doses e via empregadas não interfere negativamente, podendo apresentar uma ação benéfica, no comportamento da PA de mulheres menopausadas com HA controlada estágios 1 e 2.

Na análise das áreas sob as curvas, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, observamos uma tendência à redução da ASCS de 24 horas após a TH. Observamos também uma tendência à redução das cargas pressóricas após essa terapia. Apesar desse último parâmetro não ter a sua interpretação clínica bem estabelecida, foi observada uma associação entre valores elevados de carga pressórica e lesão de órgãos-alvo (Viaggi *et al.*, 2006).

O presente estudo apresenta algumas limitações: não foi desenhado como randomizado duplo-cego, o número de pacientes foi relativamente pequeno e não houve um grupo com TE isolada. Além disso, nossos resultados podem ser restritos às duas classes de anti-hipertensivos utilizados.

Apesar dessas limitações, nossos resultados sugerem que a TH não interfere na PA de mulheres hipertensas estágios 1 e 2, da mesma forma que não o faz nas pacientes normotensas (Vongpatanasin *et al.*, 2001; Akkad *et al.*, 1997), sugerindo a possibilidade de seu uso no tratamento dos sintomas climatéricos nas hipertensas controladas.

Estes resultados têm efeitos práticos imediatos, considerando o grande número de mulheres hipertensas que necessitam de TH para alívio dos sintomas climatéricos e às quais não são prescritos tais medicamentos, supondo os possíveis riscos cardiovasculares relacionados às alterações da PA. É evidente que o tempo de tratamento utilizado foi pequeno para uma análise mais precisa sobre os riscos cardiovasculares. Entretanto, se existir algum aumento do risco cardiovascular nessas pacientes, este não seria por piora do quadro hipertensivo, mas sim por outros fatores que merecem estudos posteriores.

6. Conclusões

Frente aos resultados obtidos no nosso estudo, podemos concluir que a TH transdérmica de baixa-dose por seis meses foi eficaz na melhora dos sintomas climatéricos e não alterou os valores nem a variabilidade da pressão arterial de mulheres menopausadas com hipertensão arterial estágios 1 e 2, em uso de terapia anti-hipertensiva, assim como não alterou os parâmetros do perfil lipídico.

Esses resultados sugerem que a TH transdérmica de baixa-dose constitui uma opção terapêutica para as mulheres menopausadas hipertensas com sintomas climatéricos.

7. Referências

- Affinito P, Palomba S, Bonifácio M, Fontana D, Izzo R, Trimaco B, *et al.* Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas* 2001;40:75-83.
- Akkad AA, Halligan AWF, Abrams K, Al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1997;89:97-103.
- Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F, for the Menopause Study Group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994;83:686-692.
- Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-24.
- Butkevich A, Abraham C, Phillips RA. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2000;13:1039-1041.
- Cacciatori B, Paakkari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Toivonen J, Tikkanen MI, *et al.* Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy regimens of long-term effects on 24-hour ambulatory blood pressure postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:904-9.
- Cano A, Calaf J, Molina J. The lipid and clinical effects of sequential transdermal estradiol and estradiol/norethisterone acetate in 674 women. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:317-322.

- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, *et al.*
Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840-845.
- Costa LS, Oliveira MA, Rubim VSM, Wajngarten M, Aldrighi JM, Rosano GM, *et al.* Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in treated hypertensive postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2004;94:1453-1456.
- Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Dembinska-Kiec A, Malczewska-Malec M, Zdzienicka A, *et al.* The effect of hormone replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women with hypertension. *Med Sci Monit* 2004;10(2):CR55-61.
- Eilertsen AL, Qvigstad E, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM. Conventional-dose hormone therapy (HT) and tibolone, but not low-dose HT and raloxifene, increase markers of activated coagulation. *Maturitas* 2006;55:278-287.
- Fencki S, Fencki V, Yilmazer M, Serteser M, Koken T. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod* 2003; 18(4):866-870.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, *et al.* Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas* 2003;44:157-163.

- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
- Harvey PJ, Molloy D, Upton J, Wing LM. Dose response effect of cyclical medroxyprogesterone on blood pressure in postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 2001;15:313-321.
- Hemelaar M, van der Mooren MJ, Mijatovic V, Bouman AA, Schijf CPT, Kroeks MVAM, *et al.* Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein(a) in postmenopausal women : a randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2003;10(6):550-558.
- Hulley S, Grady, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-18.
- Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller PJ, Dubey RK. Differential effects of hormone replacement therapy on endogenous nitric oxide levels in postmenopausal women substituted with 17 β -estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:388-394.
- Ito K, Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, Sunagawa K. *Hipertension* 2006;48:651-657.
- IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2005;85 (suppl. 2):1-13.
- Jazbutyte V, Hu K, Kruchten P, Bey E, Maier SKG, Fritzemeier K-H, *et al.* Aging reduces the efficacy of estrogen substitution to attenuate cardiac

hypertrophy in female spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2006;48:579-586.

Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, Rajzer M, Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:509-516.

Kaya C, Dincer Cengiz S, Cengiz B, Akgun G. The long –term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climateric* 2006;9(6):437-445.

Kohlmann Jr O, Plavnik FL. Fisiopatologia da pressão arterial: variações vigília e sono. In: Mion Jr D, Oigman W, Nobre F, editores. *MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial*. 3^a ed. Atheneu; São Paulo (Brasil) 2004 p.75-81.

Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc* 1959;171:1627–37.

Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc* 1959;171:1627–37.

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:372-379.

Lobo RA, Bush T, Carr BR Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxypogesterone acetate on plasma lipids and

lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001;76(1):13-24.

Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early post-menopausal women: results from two large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;164:482-484.

Lobo RA. Appropriate use of hormones should alleviate concerns of cardiovascular and breast cancer risk. *Maturitas* 2005;51:98-109.

Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-1510.

Mercuro G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, *et al.* Estradiol-17 β reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:909-913.

Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, *et al.* Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline – The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149-154.

Morise AP. Assessment of estrogen status as a marker of prognosis in women with symptoms of suspected coronary artery disease presenting for stress testing. *Am J Cardiol* 2006;97:367-371.

Nobre F, Mion Jr D. Is the area under blood pressure curve the best parameter to evaluate 24-hour ambulatory blood pressure monitoring data? *Blood Press Monit* 2005;10(5):263-270.

- Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, *et al.* Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens* 2000;18(7):847-854.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, *et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individual with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-2189.
- Pickering TG, Harshfield GA, Devereux RB, Laragh JH. What is the role of ambulatory monitoring in the management of hypertensive patients? *Hypertension* 1985;7:171-7.
- Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension *Hypertension* 2004;43:918-923.
- Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens* 2000;14:691-704.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.
- Rozenbaum H. How to evaluate the risk-benefit ratio of the low-dose hormone replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102:256-260.
- Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with and without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999;33:1190-4.

- Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishimaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 1992;10:875-878.
- Speroff L, Fritz MA. Postmenopausal hormone therapy. In: Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005 p.381-419.
- Staessen J, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, *et al.* For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539-546.
- Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Kumakura H, Takayama Y, Sakamaki T, *et al.* Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2005;28:579-584.
- Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, *et al.* Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2006;189:436-442.
- Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Sakamaki T, *et al.* Effects of hormone replacement therapy on office and ambulatory blood pressure Japanese hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res* 2003;26(5):369-76.
- The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position

statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11(6):589-600.

Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower-doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2006;13(4):256-312.

Van Ittersum FJ, Van Baal WM, Kenemans P, Mijatovic V, Donker AJM, Van der Mooren MJ, *et al.* Ambulatory – not office – blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1998;11:1147-52.

Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, *et al.* Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-536.

Vessey MP. Female hormones and vascular disease: an epidemiological overview. *Br J Fam Plan* 1980;6:1-12.

Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Vaccaro V, Tomolillo C, Falqui V, *et al.* Microalbuminuria, blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:1183-1189.

Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:2903-2908.

- White WB, Lund-Johansen P, Omvik P. Twenty-four hour blood pressure load as a surrogate end-point in assessing antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1993;11(suppl 4):S75-S80.
- Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988;11:1122-5.
- Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM, Long CR, Bailey KR, Wiltgen, *et al.* Blood pressure load - a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1085-1091.
- Zachariah PK, Sumner III WE. The clinical utility of blood pressure load in hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:194S-197S.
- Zanger D, Yang BK, Ardans J, *et al.* Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1797-1802.
- Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, Arai T, Koji Y, Yambe M, *et al.* Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. *Atherosclerosis* 2006;184:137-142.

8. Anexos

ANEXO I**PROTOCOLO DE PESQUISA****Identificação:**

Nome: _____

Idade: _____ Registro: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Antecedentes pessoais:

Gesta: _____ Para: _____ Aborto: _____

Idade da menopausa: _____ Tempo de menopausa: _____

Uso prévio de TRH: _____

Patologias: _____

Medicações em uso: _____

Antecedentes familiares: Hipertensão arterial Câncer de mama Diabetes mellitus Doença tromboembólica Coronariopatia**Exame físico geral:**

Estatura: _____

	Avaliação inicial	3 meses	6 meses
Data			
Peso			
IMC			
Cintura/quadril			
Relação C/Q			

Pulso: _____

ACV: _____

AR: _____

Abdomen: _____

Extremidades: _____

Exame ginecológico:

Mamas: _____

Abdômen: _____

Genitália externa: _____

Exame especular: _____

Toque vaginal: _____

Índice menopausal de Blatt-Kupperman:

	Intensidade da queixa*	Fator de conversão	Avaliação inicial	3 meses	6 meses
Data					
Fogachos		4			
Parestesias		2			
Insônia		2			
Nervosismo		2			
Melancolia		1			
Vertigem		1			
Fadiga		1			
Artralgia/mialgia		1			
Cefaléia		1			
Palpitações		1			
Zumbido		1			
ÍNDICE TOTAL					

*Intensidade da queixa: ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3

Multiplicar a intensidade da queixa pelo fator de conversão de cada item

Índice total: < 20 = caso leve; 20-34 = caso moderado; > 35 = caso grave

Exames complementares:

	Data	Resultado
Citologia oncológica		
Ultrassonografia transvaginal		
Mamografia		
Densitometria óssea		
Eletrocardiograma		

Exames laboratoriais:

	Avaliação inicial	3 meses	6 meses
Data			
Colesterol total			
HDL-colesterol			
LDL-colesterol			
Triglicérides			

	Data	Resultado
Glicemia jejum		
Creatinina		
Potássio		
Urina rotina		
FSH		
TSH		

ANEXO II



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE
FONE. 602-1000 - FAX (016) 633-1144

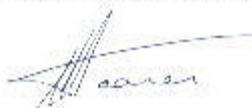
Ribeirão Preto, 07 de julho de 2004

Ofício nº 1977/2004
CEP/EGS

Prezada Senhora:

O trabalho intitulado **“EFEITOS DA TERAPIA HORMONAL TRANSDÉRMICA DE BAIXA DOSE SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL AMBULATORIAL DE 24 HORAS EM MULHERES HIPERTENSAS NA PÓS-MENOPAUSA”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em sua 183ª Reunião Ordinária realizada em 05.07.2004, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 6655/2004.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.



PROF. DR. EDSON GARCIA SOARES
Membro Titular do CEP do HCRP e da
FMRP-USP em substituição ao Coordenador

Título: Terapia hormonal transdérmica de baixa dose não interfere na Pressão Arterial de mulheres hipertensas na pós-menopausa

Autores:

Márcia Neves de Carvalho*

Fernando Nobre**

Maria Célia Mendes*

Rosana Maria dos Reis*

Rui Alberto Ferriani*

Marcos Felipe Silva de Sá*

* Setor de Ginecologia Endócrina do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

** Unidade de Hipertensão da Divisão de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Título curto: Terapia hormonal e hipertensão arterial

Palavras-chave: pós-menopausa, terapia hormonal transdérmica de baixa dose, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; hipertensão arterial, lipidograma, sintomas climatéricos.

Correspondências para: Marcos Felipe Silva de Sá

Endereço: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto – São Paulo - Brasil.

CEP 14049-900.

Telefone: (16) 3602-2231

Fax: (16) 3633-1028

E-mail: marcosfelipe@fmrp.usp.br

RESUMO

Objetivos: Verificar os efeitos da terapia hormonal (TH) transdérmica de baixa dose sobre a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) avaliadas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas em mulheres hipertensas na pós-menopausa.

Métodos: Foram estudadas 24 mulheres hipertensas na pós-menopausa, com idade média de 54 anos e em tratamento com maleato de enalapril, 10 a 20 mg/dia, associado ou não a hidroclorotiazida, 25 mg/dia. Treze mulheres fizeram uso de adesivo transdérmico contendo estradiol e noretisterona (25 µg e 125 µg de substância ativa/dia, respectivamente) e 11 não fizeram TH. A MAPA, o lipidograma e a sintomatologia climatérica foram avaliados no período pré- e 3 e 6 meses pós-tratamento.

Resultados: Houve redução estatisticamente significativa do índice menopausal de Blatt-Kupperman no grupo tratado após 3 e 6 meses de seguimento. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis da MAPA (áreas sob curvas sistólica e diastólica, médias de PAS, PAD, cargas pressóricas sistólica e diastólica e variação vigília-sono) e no lipidograma nos três tempos do estudo entre os grupos e dentro de cada grupo.

Conclusões: A TH transdérmica de baixa dose por seis meses foi eficaz na melhora dos sintomas climatéricos e não alterou os valores nem a variabilidade da PA de mulheres menopausadas com hipertensão arterial leve ou moderada em uso de terapia antihipertensiva.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA) é uma doença de elevada incidência no climatério e exige atenção cuidadosa por ser um dos principais fatores de risco das Doenças Cardiovasculares (DCV). De particular importância é o aparecimento de sintomatologia climatérica nas mulheres hipertensas, pois existe certo temor em se utilizar Terapia Hormonal (TH) nessas pacientes, pois a despeito dos comprovados efeitos benéficos dos estrogênios sobre o aparelho cardiovascular com base nos estudos experimentais, a sua utilização sofreu um grande impacto após a publicação dos resultados do estudo Women's Health Initiative (WHI), que mostrou que os riscos cardiovasculares excedem os benefícios do tratamento¹.

Muito embora os efeitos da TH sobre o aparelho cardiovascular ainda sejam controversos, não se pode negar às hipertensas uma opção terapêutica para alívio dos sintomas quando presentes.

Os efeitos da TH em mulheres menopausadas hipertensas apresentam resultados discordantes^{2,3,4,5,6}. Esses estudos diferem em alguns aspectos como via de administração, dose e tipo de estrogênio e de progestagênio utilizados.

Também a diversidade da metodologia empregada nos vários estudos pode, sem dúvidas, interferir nos resultados e na sua interpretação. A técnica tradicional de medida da PA utilizando o esfigmomanômetro de mercúrio apresenta limitações e pode não ser adequada para avaliar precisamente o efeito da TH sobre a Pressão

Arterial (PA). A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas constitui um método de maior validade na avaliação do comportamento da PA, por permitir analisá-la durante os períodos de vigília e de sono, além de eliminar fatores interferentes, como o efeito do “avental branco”⁷.

As variações de pressão detectadas pela MAPA estão mais frequentemente associadas às complicações da HA quando comparadas às medidas casuais. A avaliação do padrão circadiano da PA possibilita verificar a ocorrência do descenso fisiológico durante o sono. Assim, tem sido demonstrado que a redução da PA no período de sono, em relação ao período de vigília, é um bom marcador prognóstico, associado a um menor grau de comprometimento de órgãos-alvo no futuro como hipertrofia de ventrículo esquerdo, microalbuminúria e lesões encefálicas^{8,9,10}. Essas observações confirmam a importância da avaliação ambulatorial da PA nas 24 horas.

Os estudos que empregaram a MAPA de 24 horas para avaliar os efeitos da TH sobre a PA em mulheres hipertensas utilizaram a média dos valores obtidos para interpretação dos resultados. A análise das áreas sob as curvas (ASC) de pressões sistólica e diastólica é um novo parâmetro desenvolvido para interpretação da MAPA, que mostrou ter uma forte correlação com as médias de pressões sistólica e diastólica de 24 horas. Não foram identificadas nas áreas sob as curvas as limitações relatadas na literatura com respeito às cargas pressóricas, particularmente para os valores próximos de 100%¹¹ ou mesmo com relação às médias de 24 horas¹². As correlações das áreas sob as curvas com o índice de massa do ventrículo esquerdo foram tão consistentes quanto às obtidas com as médias de pressão arterial, apresentando uma boa correlação com parâmetros já utilizados como a média das 24 horas e a carga pressórica¹³.

Considerando a HA uma doença de alta incidência em mulheres na pós-menopausa e tendo em vista que boa parte delas apresenta sintomas climatéricos que demandam tratamento, é de grande interesse clínico o esclarecimento definitivo dos efeitos da TH sobre a PA, especialmente em mulheres acometidas de HA, uma vez que esta é um importante fator de risco cardiovascular. O advento da TH de baixa dose como nova opção terapêutica no climatério, assim como sua possibilidade de aplicação por via transdérmica trazem nova perspectiva para a TH na mulher hipertensa.

Assim, o objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos da TH de baixa dose, por via transdérmica, sobre a PA sistólica e diastólica avaliadas pela MAPA de 24 horas através da análise das áreas sob as curvas de PA e os parâmetros habituais da MAPA em mulheres hipertensas na pós-menopausa. Pretendemos com esse objetivo verificar se a TH transdérmica de baixa dose pode ser utilizada de forma segura na mulher hipertensa com sintomas climatéricos.

MÉTODOS

Vinte e quatro mulheres hipertensas leve ou moderada na pós-menopausa em tratamento com maleato de enalapril, 10 a 20 mg/dia, associado ou não a hidroclorotiazida, 25 mg/dia. foram incluídas no estudo. As pacientes foram divididas em dois grupos: I) 13 pacientes submetidas à TH com associação estrogênio e progestagênio transdérmico, e II) 11 pacientes não submetidas à TH.

Os critérios de inclusão foram: idade entre 45 e 60 anos; último ciclo menstrual espontâneo há mais de 12 meses consecutivos anteriores à inclusão no estudo; concentração sérica de hormônio folículo-estimulante (FSH) maior que 40 UI/mL; sintomatologia climatérica e/ou perda de massa óssea; hipertensão arterial estágios 1 ou 2 (E₁ ou E₂) segundo os critérios das “V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial”¹⁴, que considera HA E₁ PA sistólica entre 140-159 mmHg e PA diastólica entre 90-99 mmHg e HA E₂ PA sistólica entre 160-179 mmHg e PA

diastólica entre 100-109 mmHg, identificada em pacientes não tratadas; e pacientes em tratamento anti-hipertensivo com a PA controlada. Todas as pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informado.

Os critérios de exclusão foram: história ou presença de doença tromboembólica, arritmia cardíaca grave, doença arterial coronariana, doença vascular cerebral; qualquer neoplasia maligna, exceto câncer de pele basocelular tratado com sucesso; sangramento genital anormal de causa indeterminada; diabetes melito; doenças hepáticas ou colestáticas; depressão severa; distúrbios da coagulação sangüínea; insuficiência renal; endocrinopatias, exceto doença tireoidiana controlada; tabagismo; alcoolismo; drogadição; obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$); e uso de TH nos últimos três meses anteriores à inclusão no estudo.

As pacientes selecionadas foram submetidas a uma avaliação clínica completa, constando de anamnese e exame físico detalhados. Os sintomas climatéricos foram avaliados pelo Índice Menopausal de Blatt-Kupperman¹⁵. Dentre os exames complementares foram realizados exame de Papanicolaou, glicemia de jejum, creatinina sérica, potássio, urina rotina, dosagem plasmática de FSH e TSH, ultra-sonografia transvaginal, mamografia e densitometria óssea.

O grupo submetido à TH utilizou um sistema transdérmico contendo 17- β -estradiol e acetato de noretisterona, liberando 25 μg e 125 μg de substância ativa por dia, respectivamente.

A MAPA de 24 horas foi realizada utilizando-se um aparelho portátil automático (SpaceLabs modelo 90207, USA), programado para verificar a PA a cada 15 minutos no período de vigília e a cada 20 minutos no período de sono.

A interpretação dos resultados foi feita através da análise da área sob a curva sistólica (ASCS) e diastólica (ASCD) dos valores obtidos nas 24 horas, na vigília e no sono¹³. Foram também analisadas as médias de pressão sistólica e diastólica e as cargas pressóricas sistólica e diastólica (definidas como a percentagem de medidas da PA acima dos valores de referência da normalidade¹⁶) nas 24 horas, na vigília e no sono, além da variação vigília-sono. A MAPA foi realizada no período basal e após três e seis meses de seguimento. Os exames foram considerados satisfatórios quando houve, pelo menos, 21 registros válidos, sendo 14 no período de vigília e 7 no período de sono.

Na avaliação da variação vigília-sono os indivíduos foram classificados em *dippers* quando o descenso fisiológico de sono estava entre 10 e 19%, *non-dippers* quando era menor que 10%, *extreme-dipper* quando era maior ou igual a 20% e *dipper-invertido* quando era menor que 0%¹⁷.

As concentrações de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides foram determinadas utilizando-se um kit de fabricação do Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos S/A. O método utilizado foi o colorimétrico e enzimático. As concentrações de LDL-colesterol foram determinadas pela fórmula de Friedwald [$LDL = CT - (HDL + TGC/5)$].

Na análise estatística, para a comparação entre os grupos no tempo basal, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para as variáveis dependentes. Este procedimento foi realizado através do *software R* utilizando o comando *kruskal.test*. Para a comparação entre os grupos nos três tempos, foi utilizado um modelo de efeitos mistos para as variáveis dependentes. Para a comparação entre os grupos nos três tempos e nos dois estados do paciente (sono e vigília), também foi

utilizado um modelo de efeitos mistos para as variáveis dependentes. Este procedimento foi realizado através do *software SAS 9.0* utilizando a PROC MIXED.

O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as características clínicas, avaliação bioquímica e dosagens hormonais das pacientes estudadas, obtidas por ocasião da avaliação inicial. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados.

Quando comparamos as variáveis do lipidograma, o índice menopausal de Blatt-Kupperman, a relação cintura-quadril e o IMC nos diferentes tempos de tratamento, apenas o índice menopausal foi diferente estatisticamente no GT entre o

tempo basal, 3 meses e 6 meses ($19,61 \pm 8,34$ versus $9,69 \pm 5,90$ versus $9,76 \pm 7,03$; $p = 0,01$) (tabela 2).

Quando comparamos as variáveis da MAPA (PAS, PAD, CPS, CPD, ASCS, ASCD de 24 horas, vigília e sono) não observamos diferença estatística em nenhuma das variáveis nos três tempos do estudo entre os grupos e dentro de cada grupo (tabelas 3, 4 e 5). Entretanto, observamos uma tendência à redução das CPS e CPD após 6 meses de seguimento no grupo tratado (tabela 4).

Apesar das áreas sob as curvas, tanto da pressão sistólica (ASCS) como da diastólica (ASCD), apresentaram de forma constante valores menores no GT que no GC, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos três tempos do estudo entre os grupos e dentro de cada grupo (figura 1). Entretanto, observamos uma correlação negativa entre os valores da ASCS e o tempo de seguimento no GT ($r = -0,65$).

Quando comparamos a variação vigília-sono da PAS e PAD nos três tempos do estudo entre os grupos e dentro de cada grupo não encontramos diferença estatisticamente significativa, porém observamos uma tendência à normalização do descenso noturno da PAD nas pacientes extreme-dippers do grupo tratado (tabela 4).

Observamos que no grupo tratado havia 46% (n=6) e 38% (n=5) de dippers de PAS e PAD, respectivamente no tempo basal e que ao final do seguimento esses valores eram de 46% (n=6) e 69% (n=9), respectivamente. No grupo-controle, havia 27% (n=3) de dippers tanto de PAS como de PAD no tempo basal e ao final do seguimento esses valores eram de 54% (n=6) e 45% (n=5) em relação à PAS e PAD, respectivamente (tabela 4).

DISCUSSÃO

A sintomatologia climatérica está associada a comprometimento significativo da qualidade de vida na pós-menopausa e reveste-se de especial importância por ser considerada atualmente a principal indicação de TH. Apesar das várias opções terapêuticas atualmente disponíveis, a TH continua sendo a mais efetiva no alívio desses sintomas¹⁸.

A hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores de risco das doenças cardiovasculares (DCV). Por haver um aumento significativo de sua incidência a partir da quinta década de vida, período que coincide com a fase pós-menopausal, sugere-se que o hipoestrogenismo esteja envolvido na instalação dessa doença. Evidências recentes sugerem que a menopausa contribui para o processo de rigidez arterial decorrente do envelhecimento na fase pós-menopausal precoce e que esse aumento é relacionado, pelo menos em parte, à deficiência estrogênica¹⁹. O *status* estrogênico mostrou-se como bom marcador prognóstico em mulheres com suspeita de doença arterial coronariana (DAC) submetidas ao teste de estresse, corroborando a associação entre hipoestrogenismo e DCV²⁰.

O principal questionamento atual é qual o momento ideal para se iniciar a TH a fim de que os maiores benefícios sejam obtidos. O início precoce da TH, quando ainda não existe aterosclerose avançada, pode inibir a progressão dessa doença e ter efeito cardioprotetor. Quando o início da TH é tardio, como na prevenção secundária, a aterosclerose já se encontra em estágio avançado e a TH pode induzir eventos cardiovasculares²¹. A análise de dois grandes estudos clínicos^{22,23} com 2500 mulheres pós-menopausadas jovens e saudáveis utilizando TH mostrou que não houve aumento do risco cardiovascular nessas mulheres²⁴.

Os estudos realizados em mulheres menopausadas hipertensas apresentam resultados discordantes. Esses estudos diferem em alguns aspectos como via de administração e tipo de estrogênio e de progestagênio utilizados, porém em todos eles, com exceção de apenas um recentemente publicado⁶, foram utilizadas as doses convencionais da medicação hormonal.

Acredita-se que os riscos da TH, particularmente o aumento da incidência de câncer de mama invasivo e de tromboembolismo venoso, possam estar associados à dose empregada de hormônios²⁵. Desta forma, a proposta de reduzir a dose de hormônios, em relação àquelas que convencionalmente vinham sendo empregadas, vem progressivamente despertando interesse e ganhando espaço na prática clínica. A justificativa para esta proposição baseia-se na observação de que a diminuição das doses hormonais pode promover os mesmos benefícios obtidos com a TH em doses convencionais^{23,26,27} (Utian *et al*, 2001; Lindsay *et al*, 2005; Lobo *et al*, 2001), sem os inconvenientes dos riscos do tratamento que guardam relação com as doses empregadas.

Por estas razões, neste trabalho foram empregadas doses baixas de estrogênios, por via transdérmica em mulheres no período climatérico logo após a menopausa.

A melhora do índice menopausal de Blatt-Kupperman nas nossas pacientes nos confirmou a eficácia da TH transdérmica de baixa dose na melhora dos sintomas climatéricos. Como a principal indicação da TH atualmente é o alívio da sintomatologia, ressaltamos a importância desse resultado, também observado por outros autores^{23,28}.

Após seis meses de TH transdérmica de baixa dose não observamos alteração estatisticamente significativa dos níveis de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides, apesar de observamos uma tendência à redução do colesterol total e do LDL-colesterol. Sabe-se que os maiores benefícios da TH sobre o perfil lipídico decorrem do mecanismo de primeira passagem hepática, obtido com

a via oral. Outros estudos com a TH transdérmica mostraram resultados semelhantes aos nossos^{29,30,31}.

O efeito da TH sobre o lipidograma é dose-dependente e as baixas doses podem não ser suficientes para exercer um efeito metabólico benéfico. Sendo assim, alguns autores encontraram reduções significativas do colesterol total e colesterol-LDL quando utilizaram a TH transdérmica nas doses convencionais^{3,32,33}.

Além de avaliar a sintomatologia climatérica e o lipidograma, nosso estudo procurou verificar se a TH poderia ser empregada em pacientes com HA controlada sem comprometer seu estado clínico.

As controvérsias sobre o assunto decorrem das críticas que frequentemente são feitas às metodologias empregadas para se avaliar o comportamento da PA ao longo do dia, independentemente de qualquer tratamento. Assim, a metodologia de avaliação do comportamento da PA é fundamental no processo.

Todos os estudos que empregaram a MAPA de 24 horas como metodologia utilizaram a média dos valores obtidos para interpretação dos resultados. Nesse sentido, nosso estudo é o primeiro na literatura a utilizar a TH transdérmica de baixa dose na mulher hipertensa e um novo parâmetro para interpretação dos resultados da MAPA, a área sob a curva dos valores obtidos¹³.

A análise das áreas sob as curvas de pressões sistólica e diastólica foi empregada por apresentar uma boa correlação com parâmetros já utilizados como as médias de pressões sistólica e diastólica de 24 horas e as cargas pressóricas, porém sem algumas das limitações desses últimos^{11,12}. Além disso, o número de medições da PA realizadas nas 24 horas no nosso estudo foi superior à da maioria dos estudos,

tornando o resultado mais fidedigno do comportamento da PA, já que quanto maior o número de medidas melhor será a avaliação da PA.

No nosso estudo, mulheres menopausadas com HA estágios 1 e 2 em uso de terapia antihipertensiva não apresentaram alteração da PA avaliada pela MAPA de 24 horas após o uso de TH combinada de baixa dose por via transdérmica pelo período de seis meses.

Considerando os estudos que utilizaram a MAPA em mulheres hipertensas, a TH oral e transdérmica mostraram efeito neutro ou redutor sobre a PA^{2,3,4,5,6,34}. Nesses estudos a duração da TH variou de dois a doze meses e em apenas um deles não foram utilizadas as doses convencionais⁶.

O único estudo encontrado na literatura que utilizou TH de baixa dose em mulheres hipertensas mostrou redução dos níveis da PA. Entretanto, ele difere do nosso em alguns aspectos, pois a via utilizada foi a oral, o modo de administração foi seqüencial, o tipo de progestagênio foi diferente e a avaliação pós-tratamento foi realizada após 12 meses de terapia⁶. Algumas dessas diferenças poderiam explicar as divergências entre os resultados.

A grande maioria dos estudos que mostraram um efeito redutor sobre a PA utilizou doses convencionais e até mesmo doses altas de estrogênios³⁵. Pelos nossos resultados poderíamos supor que as concentrações plasmáticas de estrogênios obtidas com a TH de baixa dose não foram suficientes para exercer um efeito redutor sobre a PA ou é possível que a ação do progestagênio empregado tenha anulado eventual efeito benéfico estrogênico.

A HA está associada à disfunção endotelial, portanto as hipertensas são menos propensas a obter benefícios com a TH em comparação às normotensas do

ponto de vista cardiovascular. Utilizando esta teoria poderíamos justificar a ausência de efeito redutor da TH sobre a PA, ou seja, podemos supor que o grau de disfunção endotelial das hipertensas leva a uma baixa resposta na expressão estrogênica após a TH.

Alguns autores defendem que as mulheres em TH podem ser divididas em respondedoras e não-respondedoras, quando avaliados os efeitos dessa terapia sobre os níveis endógenos de óxido nítrico^{5,36}. A capacidade individual de restabelecer a expressão estrogênica explicaria esse fenômeno. Sendo assim, mulheres com disfunção endotelial teriam menor capacidade de restabelecer os receptores estrogênicos em resposta à TE, apresentando então menores efeitos benéficos em resposta à essa terapia³⁷.

Existem evidências de que a menopausa influencia o ritmo circadiano da PA. É grande a importância da manutenção desse ritmo, pois o descenso noturno fisiológico representa um fator protetor para os pacientes hipertensos e a ausência desse descenso apresenta uma forte correlação com lesões de órgão-alvo^{8,9,10}. Por outro lado, o descenso acima de 20% está associado a maior risco de AVC hemorrágico³⁸.

É possível que a PA noturna seja mais sensível aos estrogênios e progestagênios que a PA diurna. Mercurio *et al* demonstraram que a TE normalizou o descenso noturno da PA no subgrupo de não-*dippers*³⁹. Butkevich *et al* comparando usuárias de TH a não-usuárias observaram um aumento significativo na proporção de *dippers* no grupo de usuárias⁴⁰.

Esses resultados sugerem uma ação particular da TH sobre a PA de sono, observação que se reveste de grande importância já que a PAS de sono foi

considerada o melhor parâmetro preditor de evento cardiovascular maior (AVC, IAM e óbito) no Estudo Syst-Eur e no Estudo de Ohasama^{41,42}.

Não observamos no nosso estudo alteração da variação vigília-sono após a TH, o que nos faz concluir que essa terapia não alterou o ritmo circadiano da PA nas pacientes avaliadas. Entretanto, observamos uma tendência à normalização do descenso noturno da PAD nas pacientes *extreme-dippers* no grupo tratado, o que pode significar uma ação moduladora da TH sobre o sistema vascular. Isso sugere que a TH nas doses e via empregadas não interfere negativamente, podendo apresentar uma ação benéfica, no comportamento da PA de mulheres menopausadas com HA estágios 1 e 2 controlada.

Na análise das áreas sob as curvas, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, observamos uma tendência à redução da ASCS de 24 horas após a TH. Observamos também uma tendência à redução das cargas pressóricas após essa terapia. Apesar desse último parâmetro não ter a sua interpretação clínica bem estabelecida, foi observada uma associação entre valores elevados de carga pressórica e lesão de órgãos-alvo⁴³.

O presente estudo apresenta algumas limitações: não foi desenhado como randomizado duplo-cego, o número de pacientes foi relativamente pequeno e não houve um grupo com TE isolada. Além disso, nossos resultados podem ser restritos às duas classes de anti-hipertensivos utilizados.

Apesar dessas limitações, nossos resultados sugerem que a TH não interfere na PA de mulheres hipertensas estágios 1 e 2, da mesma forma que não o faz nas pacientes normotensas (Vongpatanasin *et al.*, 2001; Akkad *et al.*, 1997), sugerindo a

possibilidade de seu uso no tratamento dos sintomas climatéricos nas hipertensas controladas.

Estes resultados têm efeitos práticos imediatos considerando o grande número de mulheres hipertensas que necessitam de TH para alívio dos sintomas climatéricos e às quais não são prescritos tais medicamentos supondo os possíveis riscos cardiovasculares. É evidente que o tempo de tratamento utilizado foi pequeno para uma análise mais precisa sobre os riscos cardiovasculares a longo prazo, porém indicam que a TH não deve interferir na PA de mulheres hipertensas estágios 1 e 2, da mesma forma que não o faz nas pacientes normotensas^{35,44}, sugerindo a possibilidade de seu uso no tratamento dos sintomas climatéricos nas hipertensas controladas. Se existir algum aumento do risco cardiovascular nestas pacientes este não seria por piora do quadro hipertensivo, mas sim por outros fatores que merecem estudados posteriores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333

2. Affinito P, Palomba S, Bonifácio M, Fontana D, Izzo R, Trimaco B, et al. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas* 2001;40:75-83.
3. Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, Rajzer M, Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:509-516.
4. Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Sakamaki T, et al. Effects of hormone replacement therapy on office and ambulatory blood pressure Japanese hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res* 2003;26(5):369-76.
5. Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Dembinska-Kiec A, Malczewska-Malec M, Zdzienicka A, et al. The effect of hormone replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women with hypertension. *Med Sci Monit* 2004;10(2):CR55-61.
6. Kaya C, Dincer Cengiz S, Cengiz B, Akgun G. The long –term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climateric* 2006;9(6)437-445.
7. Pickering TG, Harshfield GA, Devereux RB, Laragh JH. What is the role of ambulatory monitoring in the management of hypertensive patients? *Hypertension* 1985;7:171-7.

8. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-536.
9. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-24.
10. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishimaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 1992;10:875-878.
11. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P. Twenty-four hour blood pressure load as a surrogate end-point in assessing antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1993;11(suppl 4):S75-S80.
12. Zachariah PK, Sumner III WE. The clinical utility of blood pressure load in hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:194S-197S.
13. Nobre F, Mion Jr D. Is the area under blood pressure curve the best parameter to evaluate 24-hour ambulatory blood pressure monitoring data? *Blood Press Monit* 2005;10(5):263-270.
14. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2006;13(4):256-312.
15. Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *JAMA* 1959;171:1627-37.
16. Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM, Long CR, Bailey KR, Wiltgen, et al. Blood pressure load - a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1085-1091.

17. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individual with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-2189.
18. The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progesterone use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11(6):589-600.
19. Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, Arai T, Koji Y, Yambe M, et al. Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. *Atherosclerosis* 2006;184:137-142.
20. Morise AP. Assessment of estrogen status as a marker of prognosis in women with symptoms of suspected coronary artery disease presenting for stress testing. *Am J Cardiol* 2006;97:367-371.
21. Zanger D, Yang BK, Ardans J, et al. Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1797-1802.
22. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F, for the Menopause Study Group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994;83:686-692.

23. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower-doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.
24. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early post-menopausal women: results from two large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;164:482-484.
25. Hulley S, Grady, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-18.
26. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:372-379.
27. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001;76(1):13-24.
28. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, et al. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas* 2003;44:157-163.
29. Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, Serteser M, Koken T. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid

- metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod* 2003; 18(4):866-870.
30. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Kumakura H, Takayama Y, Sakamaki T, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2005;28:579-584.
31. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, et al. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2006;189:436-442.
32. Hemelaar M, van der Mooren MJ, Mijatovic V, Bouman AA, Schijf CPT, Kroeks MVAM, et al. Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein(a) in postmenopausal women : a randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2003;10(6):550-558.
33. Cano A, Calaf J, Molina J. The lipid and clinical effects of sequential transdermal estradiol and estradiol/norethisterone acetate in 674 women. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:317-322.
34. Costa LS, Oliveira MA, Rubim VSM, Wajngarten M, Aldrighi JM, Rosano GM, et al. Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in treated hypertensive postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2004;94:1453-1456.
35. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:2903-2908.

36. Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller PJ, Dubey RK. Differential effects of hormone replacement therapy on endogenous nitric oxide levels in postmenopausal women substituted with 17 β -estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:388-394.
37. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-1510.
38. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, *et al.* Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline – The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149-154.
39. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, *et al.* Estradiol-17 β reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:909-913.
40. Butkevich A, Abraham C, Phillips RA. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2000;13:1039-1041.
41. Staessen J, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, *et al.* For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539-546.

42. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, *et al.* Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens* 2000;18(7):847-854.
43. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Vaccaro V, Tomolillo C, Falqui V, *et al.* Microalbuminuria, blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:1183-1189.
44. Akkad AA, Halligan AWF, Abrams K, Al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1997;89:97-103.

Tabela 1: Características clínicas, bioquímicas e hormonais do grupo tratado (GT) e do grupo-controle (GC) no tempo basal.

Variável	GT (média ± DP)	GC (média ± DP)
Idade (anos)	53,4 ± 3,5	55,0 ± 2,8
PAS (mmHg)	130,7 ± 10,9	123,6 ± 13,4
PAD (mmHg)	80,0 ± 7,6	77,2 ± 6,4
Tempo de menopausa (anos)	6,0 ± 3,7	8,3 ± 6,9
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 2,7	26,9 ± 3,6
Relação C/Q	0,90 ± 0,04	0,89 ± 0,05
Índice menopausal	19,6 ± 8,3	14,1 ± 12,1
Glicemia (mg/dl)	93,3 ± 8,2	85,5 ± 9,2
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Potássio (MEQ/L)	4,3 ± 0,3	4,6 ± 0,4
FSH (MIU/ml)	95,2 ± 36,3	84,2 ± 30,9
TSH (UIU/ml)	2,7 ± 2,6	2,3 ± 2,1
CT (mg/dl)	197,0 ± 19,1	188,5 ± 28,2
HDL-C (mg/dl)	50,5 ± 12,1	50,4 ± 13,7
LDL-C (mg/dl)	120,5 ± 14,7	115,6 ± 28,5
TGC (mg/dl)	127,7 ± 61,6	110,2 ± 39,2

Abreviações - PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea; relação C/Q: relação cintura-quadril; FSH: hormônio folículo-estimulante; TSH: hormônio tireo-estimulante; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol HDL; LDL-C: colesterol LDL; TGC: triglicérides.

Tabela 2: Variáveis estudadas no grupo tratado (GT) e no grupo-controle (GC) no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

Variável	GT			GC		
	Basal	3 m	6m	Basal	3 m	6 m
CT (mg/dl)	197,0 ± 19,1	176,8 ± 21,9	184,3 ± 20,2	188,5 ± 28,2	197,9 ± 34,6	203,6 ± 33,2
HDL-C (mg/dl)	50,5 ± 12,1	42,0 ± 9,4	46,8 ± 9,2	50,4 ± 13,7	46,0 ± 9,6	47,8 ± 13,1
LDL-C (mg/dl)	120,5 ± 14,7	111,0 ± 17,4	115,6 ± 22,8	115,6 ± 28,5	124,8 ± 30,1	126,6 ± 23,0
TGC (mg/dl)	127,7 ± 61,6	117,3 ± 34,5	107,3 ± 56,9	110,2 ± 39,2	133,4 ± 66,7	144,4 ± 73,1
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 2,7	27,4 ± 2,9	27,2 ± 2,6	26,9 ± 3,6	27,3 ± 2,8	27,6 ± 2,9
Relação C/Q	0,90 ± 0,04	0,90 ± 0,03	0,89 ± 0,02	0,89 ± 0,05	0,88 ± 0,03	0,88 ± 0,04
Índice menopausal	19,6 ± 8,3	9,6 ± 5,9*	9,7 ± 7,0*	14,1 ± 12,1	12,4 ± 11,5	11,0 ± 12,5

***p=0,01 em relação ao tempo basal**

Abreviações - CT: colesterol total; HDL-C: colesterol HDL; LDL-C: colesterol LDL; TGC: triglicérides; IMC: índice de massa corpórea; relação C/Q: relação cintura-quadril.

Tabela 3: Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) no grupo tratado (GT) e no grupo-controle (GC) no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

Variável	GC			GT		
	Basal	3 m	6m	Basal	3 m	6 m
PAS 24 h (mmHg)	119,0 ± 9,4	118,2 ± 11,0	118,7 ± 9,8	116,6 ± 10,8	118,0 ± 8,6	114,9 ± 10,2
PAS vig (mmHg)	122,0 ± 10,1	121,8 ± 10,4	122,2 ± 11,1	119,8 ± 10,4	120,7 ± 8,7	118,1 ± 10,9
PAS son (mmHg)	113,2 ± 9,7	110,9 ± 13,6	110,5 ± 8,4	108,6 ± 13,5	111,3 ± 13,0	106,1 ± 10,4
PAD 24 h (mmHg)	72,7 ± 8,2	72,0 ± 9,6	72,0 ± 8,7	69,9 ± 7,5	71,2 ± 7,7	68,7 ± 8,2
PAD vig (mmHg)	75,2 ± 8,5	74,4 ± 9,8	74,9 ± 8,9	72,8 ± 7,2	73,7 ± 7,8	71,0 ± 8,4
PAD son (mmHg)	67,6 ± 8,9	66,1 ± 9,6	66,8 ± 9,6	62,3 ± 9,8	65,0 ± 9,3	62,3 ± 8,7

Abreviações - vig: vigília; son: sono.

Tabela 4: Carga pressórica sistólica (CPS) e carga pressórica diastólica (CPD) no grupo tratado (GT) e no grupo-controle (GC) no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

Variável	GC			GT		
	Basal	3 m	6m	Basal	3 m	6 m
CPS 24 h (%)	16,0 ± 20,6	19,8 ± 25,8	16,8 ± 16,5	14,8 ± 21,3	16,0 ± 18,9	12,7 ± 8,5
CPS vig (%)	14,3 ± 20,1	18,5 ± 23,3	16,0 ± 16,0	13,3 ± 22,0	12,7 ± 18,2	12,9 ± 10,2
CPS son (%)	22,3 ± 26,9	23,0 ± 33,9	19,0 ± 22,2	20,6 ± 28,0	27,7 ± 29,2	11,5 ± 12,2
CPD 24 h (%)	22,5 ± 22,3	22,6 ± 25,1	22,2 ± 19,6	15,4 ± 13,8	19,6 ± 19,3	12,6 ± 14,5
CPD vi g (%)	18,2 ± 21,4	19,2 ± 24,2	19,6 ± 17,6	13,4 ± 12,3	15,2 ± 17,3	9,8 ± 10,7
CPD son (%)	38,8 ± 31,4	34,1 ± 30,4	32,5 ± 29,4	24,0 ± 28,5	35,4 ± 31,6	21,0 ± 31,4

Abreviações - vig: vigília; son: sono.

Tabela 5: Área sob curva sistólica (ASCS) e área sob curva diastólica (ASCD) no grupo tratado (GT) e no grupo-controle (GC) no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

Variável	GC			GT		
	Basal	3 m	6m	Basal	3 m	6 m
ASCS 24 h (mmHg x h)	2983,1 ± 5500,0	3386,5 ± 5336,3	3257,1 ± 4084,3	2331,6 ± 4418,0	1927,3 ±3081,6	2061,3 ± 3407,0
ASCS vig (mmHg x h)	1874,5 ± 3516,2	2076,2 ± 3117,6	2430,1 ± 2952,6	1326,0 ± 2499,2	783,1 ± 1293,4	1405,2 ± 2186,6
ASCS son (mmHg x h)	1108,8 ± 2094,2	1310,1 ± 2481,9	827,0 ± 1336,7	1005,5 ± 2480,1	1144,0 ± 1918,8	656,1 ± 1300,3
ASCD 24 h (mmHg x h)	2890,3 ± 4269,3	3421,1 ± 4764,5	2989,9 ± 4120,0	1669,4 ± 2121,0	1922,4 ± 2018,2	1832,3 ± 2277,5
ASCD vig (mmHg x h)	1424,3 ± 2492,7	1918,2 ± 3363,7	1253,0 ± 1689,1	672,0 ± 859,3	735,7 ± 1033,4	817,4 ± 1326,2
ASCD son (mmHg x h)	1466,0 ± 1883,2	1503,0 ± 1589,2	1737,0 ± 2488,9	997,4 ± 1549,6	1186,7 ± 1154,1	1015,0 ± 1324,8

Abreviações - vig: vigília; son: sono.

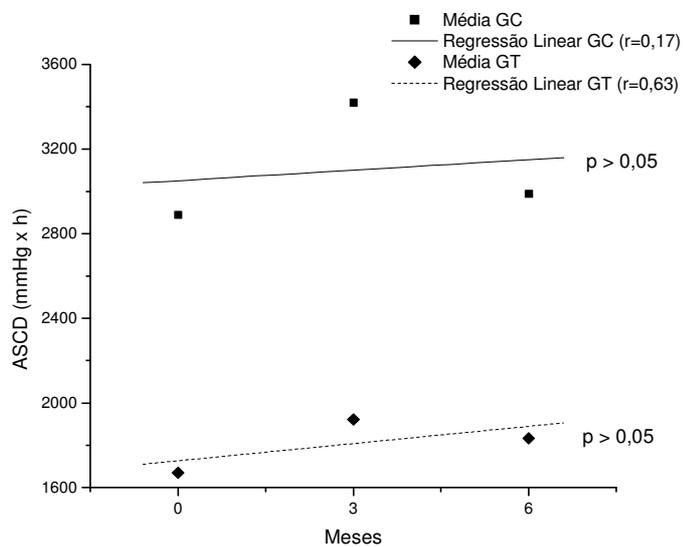
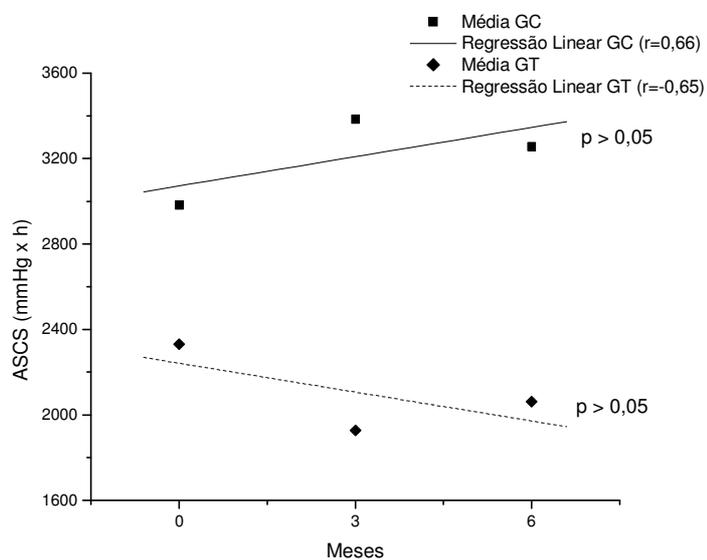


Figura 1. Área sob curva sistólica (ASCS) e diastólica (ASCD) (mmHg x h) de 24 horas no grupo tratado e no grupo-controle no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

Tabela 4. Descenso noturno da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no grupo tratado e no grupo-controle no tempo basal e após 3 e 6 meses de seguimento.

PACIENTES	DESCENSO NOTURNO PAS (%)			DESCENSO NOTURNO PAD (%)			
	BASAL	3 MESES	6 MESES	BASAL	3 MESES	6 MESES	
Grupo tratado	Paciente 1	10	10	12	18	18	12
	Paciente 2	0	7	-3	4	13	0
	Paciente 3	14	0	-5	13	4	-11
	Paciente 4	12	1	9	10	0	19
	Paciente 5	-1	4	14	5	5	16
	Paciente 6	6	11	8	6	13	6
	Paciente 7	9	16	12	14	15	16
	Paciente 8	2	-2	19	5	3	16
	Paciente 9	5	5	8	12	8	15
	Paciente 10	17	3	4	23	13	12
	Paciente 11	10	5	14	21	13	15
	Paciente 12	23	24	24	33	24	19
	Paciente 13	16	16	14	24	26	20
Grupo-controle	Paciente 14	1	7	19	8	12	18
	Paciente 15	6	4	10	8	8	12
	Pacient 16	3	1	10	12	4	15
	Paciente 17	1	15	3	8	21	3
	Paciente 18	5	3	7	4	1	0
	Paciente 19	7	7	3	8	15	9
	Paciente 20	12	17	11	16	21	8
	Paciente 21	20	16	9	23	14	19
	Paciente 22	-3	11	10	4	6	20
	Paciente 23	10	10	9	13	16	-5

Paciente 24	12	10	13	6	5	17
-------------	----	----	----	---	---	----

Source of funding: O presente estudo foi realizado com recursos financeiros do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)