

MARCO AURÉLIO MARTINS DE SOUZA

**EFEITO VASCULAR DA TIBOLONA NAS
ARTÉRIAS OFTÁLMICA E CENTRAL DA RETINA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, TRIPLO-CEGO, PLACEBO
CONTROLADO COM ESTUDO DOPPLERVELOCIMÉTRICO**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
Escola de Medicina
2007**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

MARCO AURÉLIO MARTINS DE SOUZA

**EFEITO VASCULAR DA TIBOLONA NAS
ARTÉRIAS OFTÁLMICA E CENTRAL DA RETINA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, TRIPLO-CEGO PLACEBO
CONTROLADO COM ESTUDO DOPPLERVELOCIMÉTRICO**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Área de Concentração: Ciências da Reprodução, Patologia Mamária e Ginecológica e Perinatologia.

Orientador: Prof. Dr. Selmo Geber.

**Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG
Belo Horizonte
Escola de Medicina
2007**

A minha esposa, Aline,

e a meus filhos,

Gustavo, Luciana e Bruno.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha querida esposa Aline, que tudo torna possível por estar ao meu lado, incentivando-me, amando-me, sendo a luz do meu caminho e o centro da minha vida.

Aos meus filhos, Gustavo, Luciana e Bruno, frutos do um verdadeiro amor, razões da minha vida.

Ao meu pai, Dr. Tiá, amigo maravilhoso, médico cujo exemplo incentivou-me a seguir tão bela profissão

A minha mãe, Lúcia, guerreira e amorosa, sempre com um sorriso a esboçar esperança, tenacidade e firmeza.

Ao mano Dida, meu compadre e fervoroso defensor da fé, sempre com suas orações a interceder por mim.

A todos os familiares responsáveis pela minha formação moral e profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Selmo Geber que, além de mestre, transformou-se em grande amigo, com seu jeito simples e meigo, a todos cativando, demonstrando que o saber é uma arte a ser compartilhada com humildade, competência e perseverança. Minha eterna gratidão.

À Dra Nair, bioquímica da Farmácia Santa Clara, prof^a da UNIMONTES que, de forma desprendida, mostrando profissionalismo e cooperação, disponibilizou toda a medicação para a realização deste trabalho.

Ao colega e amigo, Dr. Hubert Caldeira, por sempre externar o carinho e prazer em compartilhar os valores de amizade e família, nas horas de lazer e também no labor diário.

Aos médicos e residentes do Hospital Universitário e Maternidade Maria Barbosa, UNIMONTES.

Aos médicos e residentes da Santa Casa de Misericórdia de Montes Claros.

À direção da UNIMONTES, pelo incentivo na formação de pós-graduados.

Aos colegas da Clínica Serviços de Medicina Especializada (SEMESP).

Aos funcionários da Clínica de Ultra-sonografia SEMESP, pela dedicação, trabalho e voluntariado nesta empreitada.

Aos colegas de curso de pós-graduação por termos compartilhado bons momentos frutos de amizade e companheirismo.

“O que a ciência tem que dar é, em primeiro lugar, a epistemologia. Todos os restos são parábolas, apenas parábolas. Mas a tarefa de descobrir, criar, analisar, sintetizar, compreender e comunicar essas parábolas não é um ramo de jornalismo político ou de poesia diletante. Ela é tão rigorosa quanto a teologia ou a epistemologia budista, chame-a do que você quiser. Ela é arte, é ciência é VIDA”.

Gregory Bateson

“Termos consciência de que somos ignorantes, é um grande passo rumo ao SABER”.

Benjamin Disraeli.

“Saber não é conhecer as coisas eternamente desconhecidas em sua profundidade, e sim querer sabê-las; um desejo inextinguível, e não uma POSSE”.

Gregório Marañon.

RESUMO

Objetivo: avaliar o efeito vascular da tibolona nas artérias oftálmica e central da retina.

Métodos: realizou-se ensaio clínico, prospectivo, longitudinal, randomizado, placebo controlado, triplo-cego, onde das 100 mulheres na menopausa, 50 usaram o princípio ativo tibolona e 50 o placebo para formar o grupo-controle. No grupo A, das 50 mulheres que iniciaram o estudo, 44 retornaram após 84 dias para a finalização dos exames e no grupo B retornaram 47. Foram estudados os vasos artéria oftálmica e central da retina, determinando-se o índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e relação sístole/diástole (S/D). As aferições foram feitas antes da medicação e 84 dias após. **Análise dos dados:** foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes na comparação das médias entre os grupos e para amostras dependentes na comparação entre as médias dentro do mesmo grupo. **Resultados:** a comparação das características das mulheres nos dois grupos mostrou semelhanças entre elas em relação a: idade, tempo de menopausa, índice de massa corporal, pressão arterial, paridade e frequência cardíaca. O grupo que usou a tibolona não apresentou elevação dos índices de resistência, índice de pulsatilidade e relação sístole/diástole, tanto nas artérias oftálmicas como central da retina. No grupo-controle não houve aumento dos índices avaliados após 84 dias. **Conclusão:** a tibolona não teve efeito vascular nas artérias oftálmicas e central da retina.

Palavras-chave: Tibolona. Artéria oftálmica. Artéria central da retina. Dopplervelocimetria.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the vascular effect of tibolone in the ophthalmic artery and central retinal artery. **Methods:** a controlled clinical trial, prospective, longitudinal, randomized, triple blind placebo controlled study, with 100 women in the menopause. 50 had been placed to use tibolone and 50 had been placed to use placebo formed group control. In the A group of the 50 patients who had initiated the study, 44 had returned 84 days latter, for the accomplishment from the examination; and 47 in B group returned. We had studied the ophthalmic and central retiniana arteries, determining the resistance index (RI), pulsatility index (PI) and relation sistole/diastole (S/D). The examination had been made before the medication and 84 days latter. **Analysis of the data:** we used test t of student for independent samples in the comparison of the averages between the groups and for dependent samples in the comparison inside the same group to evaluated the averages. **Results:** the comparison of the characteristics of the women in the two groups showed that they had been similar in relation to age, time of menopause, index of corporal mass, blood pressure, parity and cardiac frequency. The group that used the tibolone presented no rise of all Doppler flow indexes: RI, PI and S/D in the ophthalmic and central retinal arteries. In the placebo group there was no increase of the Doppler flow index evaluated 84 days latter. **Conclusion:** the tibolone has no vascular effect on ophthalmic and central retinal arteries.

Keys words: Tibolone. Ophtalmic arterie. Central retinal arterie. Doppler flow analyse.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AcH	Acetilcolina
Bpm	Batimentos por minuto
CEE	Estrógenos eqüinos conjugados
COX	Ciclooxigenase
DHT	Dihidrotestosterona
DP	Desvio-padrão
E ₂	Estradiol
EGF	Fator de crescimento epidérmico
FSH	Hormônio folículo-estimulante
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HERS	<i>The Heart and Estrogen Progestin Replacement Study</i>
IGF	Fator insulino-símile
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAPA	Mapeamento da pressão arterial
MPA	Acetato de medroxiprogesterona
NETA	Acetato de norentindrona
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio-1
PAP	Proteína amilóide plasmática A
PCR	Proteína C reativa
PRF	Frequência de repetição de pulso
RNA	Ácido ribonucléico
SEMESP	Serviços de Medicina Especializada
SERM	Moduladores seletivos do receptor estrogênico
TGF	Fator transformador de crescimento
TH	Terapia hormonal

UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIMONTES	Universidade Estadual de Montes Claros
VD	Velocidade diastólica
VLDL	Lipoproteína/Fração de muito baixa densidade do colesterol
VM	Velocidade média
VS	Velocidade sistólica
WHI	<i>Women Health Initiative</i>

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fórmula bioquímica – tibolona.....	21
Figura 2 – Vascularização arterial orbital.....	41
Figura 3 – Representação dopplervelocimétrica da artéria oftálmica.....	47
Figura 4 – Representação dopplervelocimétrica da artéria central da retina.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos dois grupos de estudo.....	56
Tabela 2 - Comparação entre as variáveis dopplervelocimétricas nas artérias oftálmicas olho direito x olho esquerdo.....	57
Tabela 3 - Comparação entre as variáveis dopplervelocimétricas nas artérias centrais da retina olho direito x olho esquerdo.....	57
Tabela 4 - Distribuição das variáveis dopplervelocimétricas nas artérias oftálmicas no grupo usando a tibolona.....	58
Tabela 5 - Distribuição das variáveis dopplervelocimétricas nas artérias oftálmicas usando placebo.....	59
Tabela 6 - Distribuição das variáveis dopplervelocimétricas nas artérias centrais da retina usando tibolona.....	60
Tabela 7 - Distribuição das variáveis dopplervelocimétricas nas artérias centrais da retina no grupo usando placebo.....	60

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 A terapia hormonal: passado e presente.....	14
1.2 Aspectos bioquímicos e aplicações da tibolona.....	20
1.3 Ações vasculares dos esteróides sexuais e da tibolona.....	26
1.4 Aspectos anatômicos do globo ocular e a dopplervelocimetria.....	40
1.5 O padrão de fluxo nas artérias oftálmicas e retinianas.....	42
 2 OBJETIVO.....	 44
 3 METODOLOGIA.....	 45
3.1 Desenho de estudo.....	45
3.2 Tamanho amostral.....	45
3.3 Grupo de estudo.....	46
3.4 Estudo doppler dos vasos orbitais.....	46
3.5 Medicação.....	50
3.6 Critérios de inclusão e exclusão.....	51
3.7 Randomização.....	52
3.8 Cegamento.....	52
3.9 Análise estatística.....	53
3.10 Método bibliográfico.....	54
 4 RESULTADOS.....	 55
 5 DISCUSSÃO.....	 61
 6 CONCLUSÃO.....	 78
 REFERÊNCIAS.....	 79
 ANEXO E APÊNDICES.....	 86

1 INTRODUÇÃO

A menopausa é um evento universal e com o aumento da expectativa de vida impõe-se uma responsabilidade cada vez maior dos profissionais em atender este contingente de mulheres, que quando sintomáticas, apresentam necessidades de intervenções terapêuticas para melhorar a qualidade de vida. Embora fisiológico e genérico, sua biologia é variável e específica a cada indivíduo. Ao se considerar a terapia de reposição hormonal, alguns determinantes devem ser ponderados, como o polimorfismo genético, as várias interações genômicas, a distribuição dos receptores e suas especificidades, inúmeros co-fatores biológicos e enzimáticos. Assim, existem inúmeras variantes intervenientes os quais podem induzir uma resposta clínica individual, as vezes idiossincrática (SPEROFF, 2004).

Avanços na biologia molecular conduzem ao desenvolvimento de novos agentes farmacológicos, com objetivos terapêuticos específicos, baseado em suas particularidades farmacológicas bem como na biologia hormonal com ação direcionada a órgãos alvos. A tibolona, um análogo do progestogênio, noretinodrel, é um desses novos agentes, uma substância que possui efeitos teciduais específicos, através da interação com receptores e enzimas (KLOOSTERBOER, 2001). Por ser uma substância com ações tão complexa, merece avaliações constantes, objeto do presente estudo.

1.1 A terapia hormonal: passado e presente

Como a presente pesquisa avalia os efeitos vasculares da tibolona, uma das opções em terapia hormonal (TH), torna-se necessário fazer um breve relato da historicidade e considerações sobre o presente da TH. A tibolona tem sido usada no tratamento dos sintomas do climatério em várias partes do mundo por mais de 20 anos (SPEROFF, 2004). Levando-se em consideração que grande parte das mulheres que iniciam a reposição hormonal a interrompe em virtude do sangramento cíclico, os esquemas preferidos são os que não provocam sangramento. Dentro dessa lógica, encaixa-se a tibolona nas mulheres após o primeiro ano de menopausa, pois, um dos seus metabólitos, impede a hiperplasia endometrial, não sendo necessário acrescentar progestogênio visando a proteção endometrial (TIMMER *et al.*, 2002).

Os sintomas da menopausa podem ser intensos em algumas mulheres e exigir o tratamento com hormônios exógenos. Desde os anos 50, a terapia de reposição hormonal apenas com o estrogênio passou a ser intensificada, enquanto não surgiam ocorrências de efeitos colaterais e/ou riscos acumulados. Estudos demonstraram, 25 anos depois, que essa prática aumentava os riscos de câncer endometrial e que se um progestogênio fosse acrescentado ao esquema de reposição hormonal resultaria em efeito protetor contra essa neoplasia (WHITEHEAD *et al.*, 1978).

Quando se busca na literatura subsídios para a sedimentação teórica no que diz respeito a terapia hormonal (TH), dois tipos de desenho metodológico de pesquisa mostraram resultados diferentes. Assim, os estudos observacionais apontavam benefícios cardiovasculares com o uso da TH. Já os estudos experimentais demonstraram o contrário. Na análise histórica, os estudos iniciais de coorte visando avaliar os benefícios do estrogênio para os sintomas do climatério foram realizados sem o uso da proteção que era oferecida pelo progestogênio. Mas desde o final da década de 70 as preparações combinadas passaram a ser a norma (WHITEHEAD *et al.*, 1978). Nos dias atuais, estudos

experimentais sugerem que a TH combinada contínua aumenta o risco de câncer de mama, doenças cardíacas, tromboembolismo, ataque isquêmico, demência senil e, por outro lado, oferecem proteção para o câncer colon-retal e osteoporose (SPEROFF, 2004).

Os riscos aumentados da TH combinada contínua (estrogênio equino conjugado + AMP) para o câncer de mama, doenças cardíacas e tromboembolismo venoso foram relatados em várias pesquisas experimentais randomizadas, confrontando com dados dos estudos observacionais (FAIT *et al.*, 2004; MCDONOUGH, 2002; NELSON *et al.*, 2002; SCHNEIDER, 2001; TIMINS, 2004).

Uma das principais controvérsias nesses dois desenhos foi observada nas ações sobre o aparelho cardiovascular. Um dos supostos benefícios que ajudaram a aumentar a prescrição e adesão à TH foram os dados obtidos nos coortes observacionais, que mostravam redução prevista de eventos cardiovasculares em até 50% aliada à melhora na qualidade de vida, prevenção da osteoporose e câncer colon-retal (GABRIEL *et al.*, 2005). Principalmente em virtude desses achados, a TH ganhou força e o fato da provável diminuição dos eventos cardiovasculares foi a mola propulsora da sua divulgação no meio médico. A plausibilidade biológica a respeito das ações cardiovasculares do estrogênio natural reforçava o raciocínio clínico e entrava em consonância com os trabalhos científicos.

Sabidamente, o estrogênio diminui a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL); aumenta a síntese da lipoproteína de alta densidade (HDL), favorecendo o perfil de lipídeos; aumenta a síntese de óxido nítrico no endotélio vascular, ocasionando potente efeito vasodilatador; diminui a síntese do inibidor do ativador plasminogênio-1 (PAI-1), o que favorece a fibrinólise; diminui a liberação de acetilcolina, que é vasoconstritora; e aumenta a síntese de prostaciclina no endotélio vascular. Todas essas ações são “plausíveis” de serem cardioprotetoras (SPEROFF, 2004).

Os dados dos estudos observacionais não deram suporte aos grandes ensaios clínicos randomizados, com amostras consideráveis, produzindo informações consistentes, considerados “padrão ouro” da prática científica. Um dos primeiros ensaios clínicos a abalar os estudos observacionais foi o *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), publicado em 1998. Os resultados revelavam aumento de eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso da TH, bem como de ataques isquêmicos e tromboembolismo. A comunidade científica não absorveu por completo essas informações, provavelmente por se tratar de mulheres, quando randomizadas, sabidamente portadoras de doenças cardiovasculares prévias. As divergências continuaram (HAAS *et al.*, 2004).

Outro estudo experimental com grande amostra, intensificando o debate a respeito da TH foi o *Women's Health Initiative Estrogen/Progestin* (WHI). Por ser um estudo clínico randomizado com grande amostra, teve o poder de influenciar tanto a comunidade médica como a leiga em geral (WEGIENK; HAVSTAD; KELSEY, 2006).

A intenção da pesquisa era dirimir resultados conflitantes entre os estudos observacionais e experimentais. O WHI foi uma investigação clínica de grande porte, complexa, envolvendo estratégias para a prevenção e controle das causas mais comuns de morbidade e mortalidade entre mulheres menopausadas (WEGIENK; HAVSTAD; KELSEY, 2006). A idéia era testar a hipótese de que as mulheres distribuídas aleatoriamente em uso de TH têm taxas mais baixas de eventos cardiovasculares e fraturas osteoporóticas, quando comparadas com placebo. As doenças cardiovasculares foram selecionadas por serem a principal causa de morbidade e mortalidade entre essas mulheres, em especial por volta dos 65 anos. Embora o projeto tenha seguido o “padrão ouro”, erros e vieses foram cruciais e devem ser considerados na interpretação dos resultados na prática clínica, ou seja, o aumento do risco de infarto, acidente vascular cerebral, câncer de mama e tromboembolismo (SPEROFF, 2004).

Embora o WHI tenha provocado preocupação tanto em mulheres que usaram ou estão usando TH e na comunidade médica, a indústria farmacêutica continuou maciçamente incentivando a terapia. Quando o estudo HERS II demonstrou a falha em prevenir os eventos cardiovasculares, os dados do WHI, semelhantes no que tange ao risco aumentado de eventos tromboembólicos venosos e de nenhum benefício protetor para as doenças cardiovasculares preexistentes, reforçaram então, a discrepância entre as linhas de pesquisas observacionais e experimentais (SPEROFF, 2004). O impacto do HERS foi menor, com declínio discreto no uso da TH. Em contraste, a publicação dos dados principais do WHI foi associada a declínio mais substancial no uso da TH.

A razão para essa diferença pode se relacionar ao fato de que os resultados do WHI foram exaustivamente explorados pela mídia, com informações desfocadas de critérios científicos, dados numéricos interpretados como riscos absolutos (YNGVE *et al.*, 2006). Outro aspecto que reforçou os achados do WHI foi a pesquisa ter sido realizada em mulheres pós-menopausadas “aparentemente” saudáveis, em discordância com o HERS, em que as mulheres tinham doenças coronarianas preexistentes (HAAS *et al.*, 2004).

Um dos fatores relacionados aos resultados discrepantes entre ensaios clínicos e coortes observacionais pode ser explicado a partir do viés de mulheres saudáveis, alocadas nos estudos observacionais, capazes de “amplificar” os eventos e, assim, fornecer resultados equivocados. Os dados definitivos dos estudos experimentais, em que se usaram estrogênios eqüinos conjugados contínuos combinados ao acetato de medroxiprogesterona (CEE/MPA), demonstraram aumento no risco relativo do câncer de mama, doenças cardiovasculares, embolia pulmonar e redução no risco relativo de fraturas do quadril e câncer colon-retal (GARBE; SUISSA, 2004).

Retomando a discussão entre ensaios clínicos randomizados *versus* estudos observacionais, muitos destes demonstraram aumento no risco de câncer de mama com o

uso da TH, embora de pequena magnitude e sem interferência na sobrevida, pelo contrário, com melhora nas usuárias (SPEROFF, 2004). Relata-se atualmente que se pode estimar a magnitude desse risco com o uso de TH com estrógeno equino conjugado (CEE) - CEE/MPA. Similarmente, os dados da redução de fraturas do quadril, da diminuição no câncer de cólon e reto e aumento nas colecistopatias são consistentes com os estudos observacionais e adicionam informações à compreensão do impacto da TH (SPEROFF, 2004). Talvez o mais frustrante tenha sido a falha em prevenir eventos cardiovasculares, que era a base dos estudos observacionais e é acentuada a divergência entre as duas metodologias científicas (SPEROFF, 2004).

Tendo abordado essas questões, expõe-se de maneira clara e inequívoca a compreensão limitada e incompleta dos efeitos biológicos plenos dos esteróides sexuais e de substâncias usadas para conseguir efeitos similares, como o caso da tibolona. Esses dados mudaram as referências para todos os que prescrevem TH e, pelo lado da indústria farmacêutica, colocou-se em cheque os fornecedores (indústrias), imbuídos da convicção de que os benefícios em longo prazo compensariam os riscos e toda a experimentação em perspectiva validaria certamente essa suposição. A indústria, ao patrocinar o WHI, tinha se baseado nos estudos observacionais e achava que o paradigma de que a TH era bom para o coração seria confirmado com a pesquisa. Investiram-se milhões de dólares e perderam-se outros mais (YNGVE *et al.*, 2006).

Não mais se pode aderir à opinião de que TH em longo prazo é a melhor estratégia para a maioria das mulheres. Surge a necessidade de atitudes investigativas de qual grupo poderá se beneficiar da prática e se novas alternativas, como a tibolona, podem oferecer alguma perspectiva diferente do que já está consagrado. Novas estratégias são necessárias e, nas mulheres saudáveis, assintomáticas, deve-se reconhecer que, à luz dos

achados atuais, o uso da TH não está indicado visando benefícios em longo prazo (SPEROFF, 2004).

Além disso, levanta-se a possibilidade de que a TH com o estrogênio isolado para mulheres histerectomizadas, com raloxifeno ou com algum dos moduladores seletivos do receptor estrogênio (SERMs) em desenvolvimento pode não ter benefício protetor em longo prazo nos eventos cardiovasculares e esporadicamente pode aumentar esses riscos (SPEROFF, 2004). É altamente provável que os resultados do WHI sejam generalizados a todos os regimes de TH, apesar de ser limitado ao esquema CEE/MPA. O certo é que a pesquisa definiu um “pensar coletivo” sobre TH para o futuro imediato (PRENTICE; PETTINGER; ANDERSON, 2005).

Um número vasto de combinações alternativas de TH não foi estudado, o que agora passou a ser necessário (SPEROFF, 2004). A presente investigação certamente fornece elementos novos para se compreender melhor a farmacodinâmica da tibolona em relação aos seus efeitos vasculares e por conseguinte poder oferecer mais elementos contra ou a favor dessa complexa substância.

1.2 Aspectos bioquímicos e aplicações da tibolona

A tibolona é um esteróide sintético, 19-nor derivado do noretinodrel utilizado desde 1988 (SPEROFF, 2004). A FIG 1 ilustra as principais estruturas químicas da tibolona e seus metabólitos.

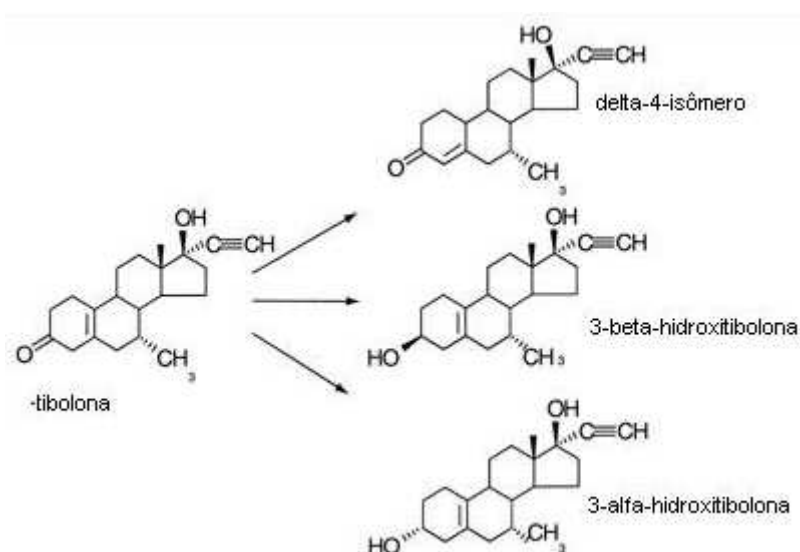


FIGURA 1 – Estruturas químicas da tibolona e seus metabólitos

Quando administrada por via oral, uma parte é rapidamente metabolizada pelas enzimas 3α -hidroxiesteróide-dehidrogenase e 3β -hidroxiesteróide-dehidrogenase, presentes no intestino e fígado, formando respectivamente a 3α -hidroxitibolona e 3β -hidroxitibolona (TIMMER *et al.*, 2002). Essas substâncias têm ação estrogênica por possuírem uma oxidrila (OH) no carbono 3. Os metabólitos 3α e 3β -hidroxitibolona possuem menor potência do que o estradiol (WIEGRATZ *et al.* 2002).

Um outro metabólito, o isômero Δ -4-tibolona, é formado pela ação da 3β -hidroxiesteróide isomerase, que juntamente com a tibolona exercem uma efetiva ação androgênica (esteróide com 19 átomos de carbono), estrogênica via 3α e 3β -hidroxitibolona e ações progestacionais. Assim, a tibolona funciona como um pró-hormônio, ao se transformar nos 3 principais metabólitos com propriedades agonistas e/ou antagonistas tecido-específicas. A atividade estrogênica é exercida pelos derivados 3α e 3β -

hidroxitibolona. Já o terceiro derivado, a forma isomérica Δ -4-tibolona, possui uma ação progestogênica e androgênica (KLOOSTERBOER, 2001).

A meia vida plasmática dos dois hidroximetabólitos é de 7 horas (TIMMER *et al.*, 2002), sendo o principal em circulação, a 3- α -hidroxitibolona. Sabe-se que a redução da tibolona é um pré-requisito para a formação da forma conjugada e sulfatada o que ocorre nos carbonos C3 e C17 através das sulfotransferases (VOS *et al.*, 2002). As formas isomérica Δ -4-tibolona (que se liga ao receptor progestogênico e androgênio) e a própria tibolona não são detectáveis após 4 a 6 horas da administração oral (TIMMER *et al.*, 2002).

Mais de 75% dos metabólitos sanguíneos circulam sob a forma sulfatada (VOS *et al.*, 2002). A tibolona e seus metabólitos não possuem efeitos antagonistas nos receptores estrogênicos, porém, nem sempre a sua ação é estrogênica, o que ocorre de alguma maneira é a seletividade (KLOOSTERBOER, 2004). Para explicar esta seletividade, foi postulado através de experimentos *in vitro*, que a tibolona e seus metabólitos ativos, são convertidos na forma sulfatada e/ou na forma androgênica/progestogênica, o isômero Δ -4-tibolona (KLOOSTERBOER, 2004). A tibolona pode ser convertida na forma Δ -4-tibolona no endométrio a qual possui ação progestogênica, inibindo assim, os efeitos estrogênicos (hiperplasia) neste tecido (TANG *et al.*, 1993).

A família das enzimas aldo-ceto-redutases estão aptas a reduzir a tibolona aos 3- α -hidroximetabólitos (STECKELBROECK *et al.*, 2006) e se reconverter novamente em sua forma primitiva (SCHATZ *et al.*, 2005). Adicionalmente, as formas 3- α -OH-tibolona e 3- β -OH-tibolona são substratos que podem ser metabolizados em diferentes tecidos e assim, ter uma resposta específica (CHETRITTE *et al.*, 1999). Embora a seletividade dos metabólitos envolvidos nos efeitos da tibolona tem sido demonstrado *in vitro*, não se tem certeza como isso ocorre *in vivo* (CLARKSON *et al.*, 2002).

Aproximadamente 80% da dose oral total da tibolona circulam como um metabólito inativo (sulfato de 3- α -tibolona) que pode se transformar em 3- α -OH-tibolona através de ação enzimática localmente nos tecidos alvos e se tornar ativo. O 3- α -OH-tibolona é um metabólito com ação estrogênica local, a qual é regulada pelo estímulo da enzima sulfotransferase. Essa transformação tecidual é específica e é um determinante importante do efeito da droga em um dado tecido, sendo variável dentro e entre mulheres (FALANY *et al.* 2004).

Os dois metabólitos estrogênicos possuem uma meia vida de 7 horas. Porém, não se sabe a meia vida plasmática da forma isômera Δ -4 (KLOOSTEBOER, 2001). Ambos metabólitos estrogênicos ligam-se aos receptores α mas não se acoplam aos receptores β (TIMMER, 2002). A tibolona e sua forma isômera Δ -4 ligam-se fracamente a esses mesmos receptores. Sabe-se que a tibolona tem aproximadamente 6% da atividade estrogênica do etinil-estradiol e não é convertida pela aromatase humana nos derivados deste hormônio (TIMMER, 2002).

A tibolona e a forma isômera Δ -4 ligam-se ao receptor de progesterona. Têm aproximadamente 10% da atividade biológica da progesterona, mas com 70% de sua capacidade de ligação com o receptor, portanto, alta afinidade (KLOOSTERBOER, 2001). Os metabólitos estrogênicos da tibolona não se ligam ou ativam os receptores de progesterona (TIMMER, 2002). A forma isômera Δ -4 tem uma alta afinidade de ligação com o receptor androgênico nas células alvos, sendo a sua atividade agonista relativamente comparável à testosterona embora a ligação com estes receptores seja fraca. Porém, ao contrário da testosterona, a forma isômera Δ -4 não pode ser reduzida pela 5- α -redutase no androgênio mais potente: 5- α -dihidrotestosterona (FALANY *et al.* 2004). Os metabólitos 3- α e 3- β -OH-tibolona não se ligam ou estimulam o receptor androgênio.

Tibolona e seus metabólitos não se ligam ou ativam os receptores glicocorticóides sendo universalmente aceito que ela não possui ação glicocorticóide (TIMMER, 2002). Uma importante ação no metabolismo esteróide é observado com relação à proteína fixadora de estrogênio (SHBG). Sob ação da tibolona, há um nítido declínio na síntese desta globulina, tendo sido demonstrado uma redução em até 50% do nível basal. Esse fato aumenta a ação dos androgênios circulantes, pois, a fração livre é a que possui atividade biológica (TIMMER, 2002). Depois do uso da tibolona, pelo decréscimo da SHBG observa-se um aumento significativo da testosterona livre e, em torno de 20% de aumento no sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA). Os níveis de estradiol, de estrona, e de sulfato de estrona não diferiram dos valores basais; o FSH foi reduzido em (27.6%) após 1 ano de tratamento (FALANY *et al.* 2004).

No sistema nervoso central, a terapia com tibolona interage com receptores estrogênicos α e β com benefícios clínicos. Os receptores α são predominantes no hipotálamo, enquanto os β predominam naquelas áreas do cérebro envolvidos com a cognição, memória, e sistema motor (OSTERLUND; HURD, 2001). Os receptores androgênicos também foram identificados no hipotálamo (FERNANDES *et al.*, 2000). A SHBG diminui a passagem da testosterona através da barreira hematoencefálica (HOBBS *et al.*, 1992). A tibolona diminui a frequência e a intensidade dos fogachos de uma maneira dose-dependente (LANDGREN *et al.*, 2005) sendo a dose ótima 2,5mg, com significativo efeito dentro de 4 semanas, tornando-se máximo em 12 semanas.

As ações da tibolona no humor e cognição tem sido demonstrado em vários experimentos clínicos os quais sugerem que sua eficácia nestes aspectos são considerados comparáveis àquelas obtidas com estrogênioterapia (DAVIS, 2002; FERNANDES *et al.*, 2000; LANDGREN *et al.*, 2005). Este fato é atribuído ao aumento dos níveis de β endorfinas tanto no plasma quanto na hipófise (GENAZZANI *et al.*, 1997). Esses autores

postularam que a tibolona através do metabólito isômero Δ -4 pode, localmente no cérebro, sintetizar a 3- β -hidroxiesteróide-desidrogenase, responsável pelo aumento da concentração cerebral de 3- β -hidroxitibolona, a qual estimula os receptores estrogênicos (DAVIS, 2002), com impacto positivo na função cognitiva.

Conforme relatado anteriormente, a tibolona abaixa significativamente a SHBG e pode assim, aumentar a biodisponibilidade do estradiol e da testosterona (HOFLING *et al.*, 2005) com impacto positivo na sexualidade e na libido das usuárias, tanto sob o ponto de vista da sua ação na SHBG, bem como através da sua atividade estrogênica, responsável por melhorar a lubrificação vaginal, diminuindo a dispareunia e a síndrome urogenital (DAVIS *et al.*, 1995).

Em alguns estudos a tibolona expressou melhores resultados na melhora da sexualidade quando comparada com outros esquemas de reposição hormonal, estrogênio + noretisterona, ou estrogênio transdérmico isoladamente. A tibolona melhora a vascularização da vagina, normaliza o índice vaginal de maturação epitelial, e alivia os sintomas de vaginite atrófica (MORRIS *et al.*, 1999).

No endométrio, a tibolona opõe-se à atividade estrogênica hiperplasiante. Através de seus metabólitos, especialmente o isômero Δ -4, exerce efeito progestacional, impedindo a proliferação e a hiperplasia endometrial estrogênio induzida. Amenorréia é conseguida por aproximadamente 80% das mulheres após o primeiro mês de tratamento com tibolona e sobe a 90% após o terceiro mês de terapia. Quando comparada com várias preparações, (E2/NETA; CEE/MPA) tem melhor controle do sangramento dentro dos primeiros 1-3 e 4-6 ciclos pós-tratamento (LAAN *et al.*, 2001). Não há nenhuma diferença no grau de controle do sangramento quando o tratamento é superior a 6 meses entre estes esquemas. A incidência do sangramento é mais baixa quanto mais velha for a mulher.

O endométrio demonstra histologia, na maioria das usuárias de tibolona, como atrófico. A incidência média de proliferação endometrial em mulheres menopausadas não tratada gira em torno de 2% a 16% (LAAN *et al.*, 2001), pois, embora com falência ovariana, o estrogênio continua sendo sintetizado em graus variáveis de mulher para mulher.

A terapia com tibolona ocasiona um discreto aumento (cl clinicamente insignificante) na espessura endometrial quando monitorada por medidas seriadas por ultra-som endovaginal. Os valores para a espessura endometrial nas mulheres tratadas com a tibolona (2.5mg) são similares àquele que se seguem ao uso do (E2 2mg + 1mg NETA; 0.625 mg CEE + 2,5mg MPA) (LANGER *et al.*, 2006).

1.3 Ações vasculares dos esteróides sexuais e da tibolona

A presente pesquisa avalia efeitos vasculares da tibolona. Por ter ações estrogênica, androgênica e progestogênica, então, torna-se importante fazer considerações sobre as ações vasculares dos esteróides para em seguida, entendermos como a tibolona interfere neste campo. Estudos observacionais afirmam que os esteróides sexuais endógenos possuem respostas endoteliais variáveis, através de ações independentes e outras diretas nas células dos vasos sangüíneos (SARREL, 1999). Os estrogênios geralmente estão associados a efeitos vasodilatadores e a progesterona ou os progestogênios sintéticos modificam essas respostas, assim como são diferentes as diversas respostas vasculares da maioria dos progestogênios sintéticos quando comparados com a progesterona natural.

Analisando-se as mudanças ocorridas no ciclo menstrual, pode-se exemplificar o exposto. As mudanças fisiológicas durante o ciclo menstrual que ocorrem na primeira fase, quando há o predomínio do estradiol, coincidem com o período de maior vasodilatação arterial endotélio-dependente. Quando se compara à fase lútea, em que o estrogênio e a progesterona estão presentes, essa vasodilatação é menor, talvez contrabalançada ou antagonizada pela progesterona (SARREL, 1999).

Karadeniz *et al.* (2002) avaliaram o padrão dopplervelocimétrico das artérias oftálmica e central da retina durante as diferentes fases do ciclo menstrual, realizando amostras na fase folicular, ovulatória e secretora final e observaram que não havia modificações significativas em todas as fases do ciclo. Os antagonismos hormonais negativaram as prováveis modificações que se sucederiam.

Já em nosso meio, em tese defendida na UFMG, Viana (2002) demonstrou que a resistência vascular da artéria central da retina flutua de acordo com as diferentes fases do ciclo menstrual devido às influências dos diferentes hormônios. Ele estudou 34 mulheres na menacme, divididas em quatro fases distintas do ciclo menstrual: folicular inicial, folicular média, periovulatória e lútea média. Verificou-se que o índice de pulsatilidade (IP) variou durante o ciclo menstrual. A resistência vascular da artéria central da retina varia de acordo com as diferentes fases do ciclo, reduzindo-se por efeito dos estrogênios e posteriormente aumentando por efeito da progesterona.

Os estrogênios utilizados de forma exógena apresentam efeito vasodilatador, de forma semelhante ao observado pelos endógenos. Este fato foi descrito na tese de doutorado apresentada na UFMG por FARIA (2005), que avaliou o efeito do uso dos estrogênios eqüinos conjugados na resistência vascular das artérias centrais da retina. Neste estudo foi demonstrado uma redução na resistência vascular da artéria central da retina em mulheres na menopausa, após utilização de 30 dias de EEC.

Vários estudos epidemiológicos relataram que os estrogênios sintéticos e naturais podem ter efeitos opostos. Os estrogênios usados para a contracepção são sabidamente aterogênicos e hipertensores. Já os usados na terapia de reposição hormonal podem reduzir o risco de doença cardiovascular (FAIT *et al.*, 2004; MCDONOUGH, 2002; NELSON *et al.*, 2002; SCHNEIDER, 2001; TIMINS, 2004). Em ambas as situações os estrogênios são associados a progestogênios que, por sua vez, são usados raramente sozinhos, assim, seus efeitos na hemostasia ou na parede dos vasos são incertos. Os progestogênios sozinhos têm pouco efeito no sistema hemostático. Na terapia combinada usada para a contracepção, eles modificam os efeitos dos estrogênios, tanto na hemostasia como no endotélio. Algumas dessas ações incluem modificações nos fatores da coagulação, com tendência trombogênica, principalmente os de terceira geração.

Os estrogênios sem oposição progestogênica são usados raramente para a terapia de reposição hormonal. Alguns estudos experimentais mostraram que os progestogênios podem inibir os efeitos benéficos dos estrogênios (SCHVED; BIRON 2002). Dois mecanismos foram sugeridos: primeiramente, os progestogênios podem reduzir as ações vasodilatadoras do estrogênio. E uma outra explicação concerne à proliferação da camada íntima arterial, que ocasiona aterosclerose, um efeito, portanto, angiogênico. O estradiol é conhecido fator que reduz essa proliferação. Os progestogênios poderiam, assim, reduzir o efeito protetor dos estrogênios.

Foi sugerido um efeito vasoconstritor do MPA quando comparado com a progesterona natural, em alguns estudos com macacas ooforectomizadas (MINSHALL *et al.*, 1998; MIYAGAWA *et al.*, 1997). Essas observações clínicas estão em contraste direto com os dados de estudos *in vitro* usando tecidos vasculares que, ao se adicionar progesterona, houve vasodilatação. Os mecanismos pelos quais a progesterona induz vasodilatação ainda são incertos, porém, parecem envolver atividades não genômicas que

permitem rápido influxo de cálcio nas células endoteliais ou na musculatura lisa dos vasos sanguíneos (WHITE *et al.*, 1995).

Estudos farmacológicos em mulheres na pós-menopausa descreveram que há diferença nos efeitos vasculares da progesterona natural comparada aos progestogênios sintéticos. A adição de progesterona micronizada à terapia estrogênica não altera as respostas endoteliais (GERHARD *et al.*, 1998), ao passo que alguns progestogênios sintéticos levam à vasoconstrição. Os efeitos vasculares do MPA parecem ser significativamente diferentes da progesterona natural. A adição de MPA ao tratamento estrogênico em mulheres na pós-menopausa diminui significativamente a vasodilatação endotélio-dependente (KAWANO *et al.*, 2001).

Kaunitz (2002) estudou a influência do MPA na função endotelial e registrou efeito adverso potencial da formulação de depósito (Depo-provera[®]). As usuárias tiveram resposta fisiológica endotelial com mais reatividade vascular, fato relacionado a maior risco cardiovascular. Ao transpor os dados da pesquisa para a combinação de estrogênio equino conjugado e o MPA, notaram ações semelhantes no endotélio, que também aumentaram os riscos de doenças cardiovasculares. A resposta endotelial foi pesquisada nas mulheres pós-menopausadas por meio da ressonância magnética cardiovascular

Thomas *et al.* (2003) descreveram que a terapia hormonal combinada contínua aumenta o risco de alterações no sistema cardiovascular, precipitando o infarto agudo, o acidente vascular cerebral e a trombose. Avaliaram, em modelo animal, o papel do progestogênio sintético - o MPA e o acetato de noretindrona - comparando-os com a progesterona e o estrogênio naturais. Usaram técnica de imagem fluorescente que permitiu as gravações em vídeo do fluxo sanguíneo em capilares, bem como as atividades de várias células do sangue em modelo animal vivo. Assim, nesse estudo postulou-se que os

progestogênios sintéticos acetato de noretindrona e MPA causavam lesão endotelial, acúmulo de monócitos na parede dos vasos, ativação plaquetária e formação de trombos.

Esses eventos foram associados ao processo arteriosclerótico, inflamação e trombose, vistos em usuárias desses hormônios. A progesterona natural e o estrogênio natural não mostraram alterações vasculares. Apesar de modelo animal, os resultados levaram à suposição de que usar progestogênios sintéticos aumenta os riscos de ações vasculares deletérias. O caminho seria usar progestogênios com o mínimo de toxicidade vascular, tornando o seu uso mais seguro.

Pedersen *et al.* (2004) avaliaram os efeitos vasculares do MPA e do NETA em coelhas ooforectomizadas, com grupo-controle usando placebo. Investigaram a resposta vasoconstritora na artéria coronária esquerda distal sob a ação de potássio, endotelina I, éster metil do cálcio e da nitro-arginina e a resposta vasodilatadora da acetilcolina e do nitroprussiato de sódio. Quando em uso do MPA, as cobaias apresentaram acentuada vasoconstrição com essas substâncias, comparadas com o grupo-controle e as usuárias de NETA.

Oishi *et al.* (2004) analisaram o MPA na diminuição da produção de óxido nítrico induzida pelo 17 β -estradiol em células endoteliais da veia umbilical. Embora não tivesse havido efeito basal, ocorreu diminuição na produção de óxido nítrico quando do uso do MPA, por mecanismo direto na diminuição da ação de fosforização das quinases responsáveis pela produção do óxido nítrico. Essa ação era anulada quando se usava o potente antiprogesterônico RU 486. Os efeitos da actinomicina D foram testados para averiguar a influência dos eventos genômicos mediados por receptores nucleares da actinomicina D. Os autores relataram que não houve interferência no efeito inibitório do MPA na fosforização das quinases induzidas pelo estradiol. Esses resultados indicam que o

MPA atenuou de maneira não genômica as respostas vasodilatadoras mediadas pelo óxido nítrico sob ação do 17- β estradiol.

O papel do MPA nos aspectos hemodinâmicos e vasculares ainda são controversos. Wagner; Kaplan; Burkman (2002) referenciaram que o MPA poderia ter efeito benéfico na resposta inflamatória e aterogênica do tecido endotelial vascular e, assim, diminuir a adesão plaquetária, reduzindo o risco de acidentes tromboembólicos e eventos como o enfarto agudo do miocárdio. As concentrações da proteína C reativa (PCR) e da proteína amiloide plasmática A (PAP) estão aumentadas quando se usa o estrogênio. Esses autores postularam que o MPA atenua o efeito pró-inflamatório do estrogênio, preserva a integridade vascular e evita a adesão plaquetária. Entretanto, o *HERS study* demonstrou que o MPA 2,5 não impediu aumentos da PCR nem da PAP nas mulheres pós-menopausadas, indicando que a dose padrão usada para a terapia combinada contínua não tinha efeito antiinflamatório. Ao se usarem doses maiores, esse efeito pode ser conseguido, em contrapartida, o MPA tem também efeitos aterogênicos, o que poderia danificar a função endotelial. Os progestogênios androgênicos combinados com estrogênios podem impedir os eventos coronarianos, mas, se assim ocorre, mais estudos são necessários para dirimirem-se as dúvidas.

Chataigneau *et al.* (2004) examinaram se a administração prolongada da progesterona natural ou do MPA em ratas ooforectomizadas afetaria o tônus arterial da mesentérica superior. As cobaias receberam injeção subcutânea diária de progesterona ou de MPA por quatro semanas, com grupo-controle que recebia placebo. Em seguida, induziam-se contrações vasculares com epinefrina e nitro-L-arginina, um potente inibidor do óxido nítrico, colocando anéis com essas substâncias nas artérias mesentéricas superiores. A progesterona atenuou as respostas vasoconstritoras ao uso da epinefrina, quando administrada em ratas ooforectomizadas por período prolongado, com provável

elemento na ação endotelial de produção de óxido nítrico. A medroxiprogesterona não teve esse efeito.

Xing *et al.* (2004) investigaram a importância da medroxiprogesterona na lesão endotelial. Utilizaram ratas ooforectomizadas divididas aleatoriamente em subgrupos e tratadas com estradiol (E2), MPA e associação E2+MPA. Produziam lesão endotelial nas artérias carotídeas com um balão. Após um, três ou sete dias, as ratas eram sacrificadas e as artérias carótidas analisadas. As células inflamatórias eram contadas por citometria de fluxo. No primeiro dia, o grupo tratado exibiu aumento na contagem dos granulócitos, monócitos, macrófagos e linfócitos T (CD3+ e CD45+) em 26 vezes, quando comparado com o grupo-controle e com a artéria contralateral. O E2 reduziu em aproximadamente 50% a população de granulócitos, de monócitos e de macrófagos nas lesões endoteliais induzidas. O MPA não teve efeito independente nas células inflamatórias, mas antagonizou completamente o efeito do E2. Os autores perceberam que o E2 pode limitar a resposta da íntima à injúria vascular, restringindo a entrada dos leucócitos da adventícia e periadventícia dos vasos lesados; e que a medroxiprogesterona pode antagonizar esse efeito endotélio-protetor do estrogênio.

Mishira *et al.* (2005) referenciaram que a ação do MPA é diferente da progesterona natural no que concerne à atividade vascular. Conduziram um estudo em primatas masculinos e, por meio de angiografia coronariana, puderam demonstrar a ação vasoconstritora da medroxiprogesterona e o aumento da síntese de tromboxane quando do uso desse hormônio. Os macacos tratados com MPA, ao serem submetidos às medidas angiográficas coronarianas, tiveram maior vasoconstrição do que os do grupo não tratado, com reduções significativas nos diâmetros das coronárias. Em vivo, o MPA aumentou a expressão do receptor do tromboxane em alguns vasos. Essa ação foi atenuada com o uso de flutamida, substância antagonista do receptor de tromboxane. Alertaram que o uso de

medroxiprogesterona pode ocasionar vasoconstrição arterial e predispor ao infarto agudo do miocárdio.

Suparto *et al.* (2005) compararam dois tipos de progestogênios e suas prováveis ações na perfusão miocárdica, usando macacas hysterectomizadas. Utilizaram o MPA e o acetato de noretindrona (NETA) e verificaram que o MPA inibiu os efeitos vasculares benéficos da terapia com o estrogênio, mas seus efeitos no miocárdio não foram bem estabelecidos. O NETA não demonstrou efeitos vasculares contrários ao estrogênio. Nesse experimento foram usadas macacas ooforectomizadas, as quais foram alimentadas com dieta aterogênica por 18 meses. Compararam com um grupo-controle (n=15), administrando nos animais doses de estradiol equivalentes às usadas na terapia humana. Um grupo recebeu NETA, outro MPA (n=15); e o controle, placebo. A artéria coronária descendente anterior esquerda era ocluída e liberada após uma hora, para permitir a reperfusão miocárdica. A área enfartada foi medida por processo imunohistoquímico e avaliou-se a taxa de perfusão usando isótopo radioativo. Concluíram que o tamanho da área enfartada foi similar tanto no grupo-controle quanto nas usuárias de MPA ($21 \pm 3\%$ x $29 \pm 3\%$, $p=0,45$) e que nas usuárias de NETA houve diminuição significativa dessa área. O mecanismo dessa diferença permanece incerto.

Kelemen *et al.* (2005) registraram que o uso da medroxiprogesterona em esquemas de TH associada continuamente ao estrogênio não produz modificações vasculares em artérias de grande porte. Eles submeteram usuárias de esquema contínuo, 0,625mg de estrogênio equino conjugado (CEE) + 2,5mg de medroxiprogesterona, à dopplervelocimetria das artérias braquiais, comparando-as com grupo-controle em uso de placebo. Não foram registradas modificações significativas nas variáveis do estudo dopplervelocimétrico entre os dois grupos.

Em artigo de nossa autoria, em fase de publicação na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (SOUZA; GEBER; SOUZA, *in abstract*, 2007), demonstrou-se que o MPA possui efeito vasoconstritor nas artérias central da retina e oftálmica. Conduziu-se um estudo prospectivo, randomizado, placebo controlado, envolvendo 200 mulheres climatéricas saudáveis no ambulatório da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES-MG). No grupo que usou o princípio ativo MPA na dose de 5mg / dia por 30 dias, as variáveis dopplervelocimétricas definidas como: índice de pulsatilidade (IP), índice de resistência (IR) e a relação sístole/diástole (SD) quando comparadas com o grupo controle (placebo), aumentaram estatisticamente significante, sugerindo então ser o MPA uma substância vasoconstritora nos vasos orbitais.

As controvérsias dos efeitos vasculares da associação do MPA e do estrogênio persistem na literatura e, aparentemente, está-se longe de um consenso. Pirhonen *et al.* (1993) analisaram o efeito da TH nas artérias uterinas em 423 mulheres menopausadas com idades entre 58 e 59 anos. A variável doppler estudada foi o índice de pulsatilidade (IP). Em todas sob TH houve diminuição da resistência vascular, traduzida pelo menor valor do IP, quando comparadas ao tempo sem a reposição. Essa ação já era observada com 30 dias de tratamento. Como a amostra foi expressiva, nos subgrupos de abandono da TH os índices retornavam rapidamente ao nível pré-tratamento; e naquelas que usavam o MPA, a vasodilatação se deu em menor grau.

Bonilla-Musoles *et al.* (1995) estudaram o doppler das artérias uterinas de 203 mulheres menopausadas submetidas a diferentes esquemas de TH. Mediram o IP e o índice de resistência (IR) antes e após 30 dias de medicação. Encontraram aumento de fluxo em todas as mulheres e em todos os esquemas, não havendo inibição do efeito quando o progestogênio estava presente em esquema contínuo ou sequencial.

Algumas observações clínicas indicam ser a progesterona vasodilatadora e os progestogênios sintéticos vasoconstritores, em contraposição aos estudos em animais e *in vitro*, os quais constataam efeito direto vasodilatador de ambos (MINSHALL *et al.*, 1998). Os fatores responsáveis por essas discrepâncias são desconhecidos, podem envolver uma combinação de efeitos genômicos e não genômicos responsáveis pelas observações clínicas. Talvez os efeitos não genômicos predominem no laboratório (*in vitro*), sendo, assim, responsáveis pela discrepância no padrão esperado de ações vasculares dos progestogênios.

Dinh e Nathan (2002) investigaram a administração combinada do 17-beta-estradiol (E2) e do MPA na vasodilatação endotelial dependente da ação da acetilcolina (ACh). Administraram diariamente em ratas fêmeas adultas ooforectomizadas um dos seguintes protocolos, por três dias: a) óleo de milho em injeção intramuscular (IM); b) E2 (20µg/kg IM); ou c) E2 (20µg/kg IM) e MPA (10mg/kg IM). A liberação basal do óxido nítrico e a vasodilatação endotélio-dependente e endotélio-independente dos vasos aorta e carótidas foram obtidas em cada grupo. O tratamento com estradiol potencializou o relaxamento endotélio-dependente quanto à ACh quando comparado com o grupo-controle. A administração de MPA com o E2 não antagonizou o efeito benéfico do E2 no relaxamento endotélio-dependente à síntese de óxido nítrico. O tratamento com estradiol sozinho ou em combinação com MPA não afetou a vasodilatação endotélio-independente em comparação ao grupo-controle. A administração do E2 resultou em aumento basal dos fatores vasodilatadores. Quando se usou a resposta ao vasoconstritor nitro-L-arginina nas cobaias usando o MPA e E2, não se verificou alteração do efeito do E2 no nível basal de óxido nítrico. Os autores concluíram que o estradiol potencializa as respostas endotélio-dependentes aos vasodilatadores e aumenta a liberação basal de óxido nítrico. O MPA não antagoniza esses efeitos do E2.

Atalay *et al.* (2005), acompanharam 40 mulheres menopausadas e clinicamente sem anormalidades, avaliando o impacto da terapia hormonal nas variações hemodinâmicas dos vasos oculares, a partir de estudo prospectivo randomizado. Elas recebiam 2mg de valerato de estradiol por dia nos primeiros 11 dias e, em seguida, passavam a receber associação com 1mg de acetato de ciproterona nos primeiros 10 dias de cada mês, mantendo o tratamento por seis meses. As análises do fluxo orbital eram realizadas no terceiro e sexto meses, comparando-as com um grupo-controle placebo. Os valores do IR, IP e sístole-diástole (S/D) nos exames iniciais dos dois grupos não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Após o terceiro e sexto meses de uso da TH, observaram-se modificações significativas nos índices doppler avaliados, quando comparados com o grupo-controle. Houve diminuição desses índices, definindo-se o efeito vasodilatador desse esquema.

Os efeitos da tibolona no sistema vascular tem sido recentemente estudados. Dören *et al.* (2000), comparam a resistência vascular e o perfil lipídico de mulheres na pós-menopausa usando ou tibolona (2,5mg) ou 0,625mg de CCE + 5mg de MPA. Os índices de pulsatilidade e resistência das artérias pélvicas e o perfil lipídico foram monitorados durante 1 ano, através de um estudo randomizado duplo-cego, envolvendo 100 sujeitos de pesquisa. Tanto os índices das artérias arqueadas bem como das uterinas diminuíram com a reposição hormonal no 3^o, 6^o e 12 meses quando comparado com o início. Porém, a tibolona aumentou o índice de resistência da artéria arqueada mas não ocasionou aumento desse índice nas artérias uterinas. Não houve modificações nos parâmetros de fluxo nas artérias ilíacas quando comparados os dois tratamentos. O HDL mostrou queda mais significativa no grupo usando tibolona quando comparado com o grupo de TH; os dois regimes reduziram similarmente o LDL e a lipoproteína A. Concluíram que a

hormonioterapia possui diferenças quando comparada com a tibolona tanto no perfil de lipídes bem como na resistência vascular de algumas artérias

Pan *et al.*(2002) avaliaram comparativamente o uso da tibolona na dosagem de 2,5mg e do esquema 0,625mg de CCE + 5mg de AMP durante 6 meses. Selecionaram 50 mulheres pós-menopausadas e realizaram um estudo prospectivo, randomizado, cego. No final, 40 mulheres haviam completado a série. No primeiro grupo (n=23) usaram CCE + AMP; no segundo (n=17) usaram 2,5mg de tibolona. Os índices de pulsatilidade e de resistência das artérias carótidas comuns, interna e da cerebral média, bem como as características do perfil lipídico foram determinados. Os resultados mostraram que não houve modificações significantes entre os dois grupos nos índices de impendância das três artérias estudadas. Os dois tratamentos tiveram impactos positivos no perfil lipídico, ou seja, reduziram o colesterol total, porém, com maior redução no HDL no grupo da tibolona nos primeiros 3 meses de tratamento. Como conclusão desse estudo, postularam que a tibolona e o esquema CCE + AMP não tiveram efeitos vasculares nesses vasos que irrigam o território cerebral.

Em nosso meio, Grinbaum *et al.* (2003) estudaram o efeito da tibolona (2,5mg/dia) na resistência vascular das carótidas internas, artéria radial e poplítea, usando a dopplerveolcimetria. Selecionaram 29 pacientes menopausadas saudáveis, estudando-as prospectiva e longitudinalmente por 7 meses. Determinaram os índices de pulsatilidade desses vasos, antes da medicação, e com 3 e 6 meses depois de tê-la iniciado. Nas carótidas internas não observaram modificações nos índices de pulsatilidade ao longo do estudo. Nas artérias radial houve diminuição no índice de pulsatilidade significantes no 3^o e 6^o mês, ao passo que nas artérias poplíteas, essa queda fora observada apenas no 6^o mês.

Battaglia *et al.*(2004), avaliaram 42 mulheres saudáveis na menopausa comparando os efeitos da tibolona 2,5mg (grupo 1; n=14) com 0,625mg de estrogênio

equino conjugado + 5mg de acetato de medroxiprogesterona (grupo 2; n=14) e estradiol transdérmico 50µg + 5 mg AMP (grupo 3; n=14) determinando a concentração plasmática do troboxane, a viscosidade do plasma e as modificações nos índices de dopplervelocimetria nas artérias uterinas, carótidas internas e oftálmicas. O estudo foi realizado por 6 meses, sendo os dados coletados longitudinalmente no tempo zero, 1, 3 e 6 meses após o início das medicações. Em todos os 3 grupos de medicações, os índices de pulsatilidades das artérias uterinas, carótida interna e artérias oftálmicas reduziram significativamente durante o uso da medicação. Variações similares foram observadas no pico sistólico da carótida interna e oftálmica. Também observaram que a terapia hormonal e tibolona induziram uma profunda e rápida queda no tromboxane plasmático, bem como nos níveis de viscosidade do plasma. Concluíram que tanto a hormonioterapia bem como a tibolona, parecem ter benefícios nos efeitos vasculares e nos parâmetros hematológicos plasmáticos.

Silvestri *et al.* (2005), através de estudo randomizado, duplo-cego, avaliaram o uso da tibolona e compararam com o uso de 0,625mg de estrogênio equino conjugado + 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona nos seguintes aspectos vasculares: vasodilatação; níveis de endotelina e síntese de nitratos. Selecionaram 16 mulheres com risco cardiovascular aumentado a usarem os esquemas acima e mediram a espessura da artéria braquial e os parâmetros de fluxo desse vaso e determinaram os níveis das substâncias citadas, antes das medicações e após 4 semanas do seu uso. Os achados sugeriram que a terapia hormonal teve um impacto positivo nos parâmetro de fluxo da artéria braquial. Porém, o uso da tibolona não demonstrou melhora no fluxo da artéria braquial, como também levou a uma redução dos níveis plasmático da endotelina-1.

Castelo-Branco *et al.* (2005), avaliaram o efeito da tibolona no fluxo da cerebral média e anterior através de um estudo prospectivo aberto. Selecionaram 101

mulheres saudáveis em um seguimento de 48 semanas, divididas em dois grupos: usuárias de tibolona na dose de 2,5mg (n=55) e grupo controle (n=61) sem medicamento. Mediram a espessura da íntima arterial bem como coletaram os índices de pulsatilidade através da dopplervelocimetria. As medidas foram feitas no início, 12, 24, 36 e 48 semanas de tratamento. Observaram que após o uso de tibolona, houve uma marcada diminuição do índice de pulsatilidade, bem como diminuição da espessura da íntima nestas artérias. Concluíram que a tibolona foi capaz de reduzir o espessamento médio-intimal dessas artérias bem como melhorar a perfusão cerebral.

Somunkiran *et al.* (2006) avaliaram o efeito da tibolona nos parâmetros de fluxo do sistema carotídeo e vertebral bem como na progressão da arteriosclerose estudando 25 mulheres saudáveis na menopausa tomando 2,5mg desse medicamento. Realizaram ultra-som doppler das carótidas comuns, interna e vertebral e constataram que não houve modificações nos índices de resistência desses vasos ao se comparar os primeiros exames com os realizados 6 meses após o início do uso da tibolona. Constataram que após 18 meses, houve um aumento da espessura da íntima dessas artérias.

Outro estudo conhecido como OPAL (*Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone*) avaliou 866 mulheres na menopausa em uso de tibolona, comparando-as com o uso de estrogênio equino conjugado associado ao acetato de medroxiprogesterona durante 3 anos. Mediram as espessuras das íntimas das artérias carótidas comuns e concluíram que ambos esquemas tinham efeitos de aumentarem o diâmetro desses vasos (BOTSIS *et al.*, 2006).

Botsis *et al.* (2006), avaliaram o efeito da tibolona nas artérias uterinas e endométrio através de um estudo prospectivo, randomizado, envolvendo 62 mulheres saudáveis na menopausa, usando tibolona 2,5mg por 6 meses. Através do ultra-som endovaginal, determinaram a espessura endometrial bem como os índices de pulsatilidade

(IP) e resistência (IR) das artérias uterinas Tanto o IP como o IR mostraram queda significativas já detectados no 3^o mês de tratamento com a tibolona. Observaram também que a espessura endometrial aumentou durante os 3 primeiros meses, ficando estanque a partir dessa data.

Tendo feito essas considerações dos efeitos vasculares de esteróides sexuais e da tibolona, passamos então a particularidades anatômicas do globo ocular, com ênfase na vascularização, local da coleta dos dados.

1.4 Aspectos anatômicos do globo ocular e a dopplervelocimetria

O estudo dopplervelocimétrico do globo ocular é reprodutível, relativamente fácil, e por conseguinte, possui respaldo científico. A facilidade de acesso aos vasos orbitais, simplicidade de execução, ausência de efeitos adversos e desconforto, além de rapidez no procedimento, torna o método confiável (BERGES *et al.* 2006). Ressalta-se que a microvascularização desse sítio anatômico reflete os efeitos no sistema nervoso central, pois a artéria oftálmica é ramo direto da artéria carótida interna e a central da retina a sua continuação. O que ocorre nesses pequenos vasos pode representar o que ocorre no cérebro (PYSHKINA *et al.*, 1989).

A artéria oftálmica origina as artérias centrais da retina, comunicando-se diretamente com o sistema carotídeo interno, responsável por grande parte da irrigação cerebral. A artéria oftálmica raramente poderá originar-se da artéria meníngea média ou da artéria comunicante anterior e na órbita ela se encontra localizada entre o músculo reto lateral e o nervo óptico (DINIZ *et al.*, 2004). Como importante referência anatômica na ultra-sonografia desse vaso, cita-se o seu cruzamento com o nervo ótico e, em região mais

proximal do globo ocular, origina os principais ramos que irrigam as estruturas oculares: artéria central da retina, artérias ciliares posteriores, artéria lacrimal, artéria supratrocLEAR e artéria supra-orbital.

Em algumas situações clínicas em que ocorre a obstrução da artéria carótida interna, o fluxo cerebral pode ser mantido pela irrigação via artéria temporal superficial, e oftálmica, sendo constatado o fluxo retrógrado nesse compartimento (DINIZ *et al.*, 2004). O sistema de auto-regulação na vascularização da artéria cerebral média, artéria oftálmica e central da retina nem sempre segue o mesmo padrão. Dependendo do grau de hipóxia, podem ser diferentes, ou seja, ocorrer vasodilatação e vasoconstrição em territórios contíguos. O estímulo de receptores simpáticos cervicais reduz o fluxo na artéria oftálmica, ao passo que o bloqueio desse sistema ocasiona vasodilatação (DINIZ *et al.*, 2004).

A artéria central da retina mede, em média, 0,3mm de diâmetro e pode ser observada até a uma distância de 1cm da borda do nervo óptico. Ambas as artérias podem ser estudadas por meio da dopplervelocimetria, em várias situações (BERGES *et al.* 2006). A FIG. 2 ilustra a vascularização arterial orbital.

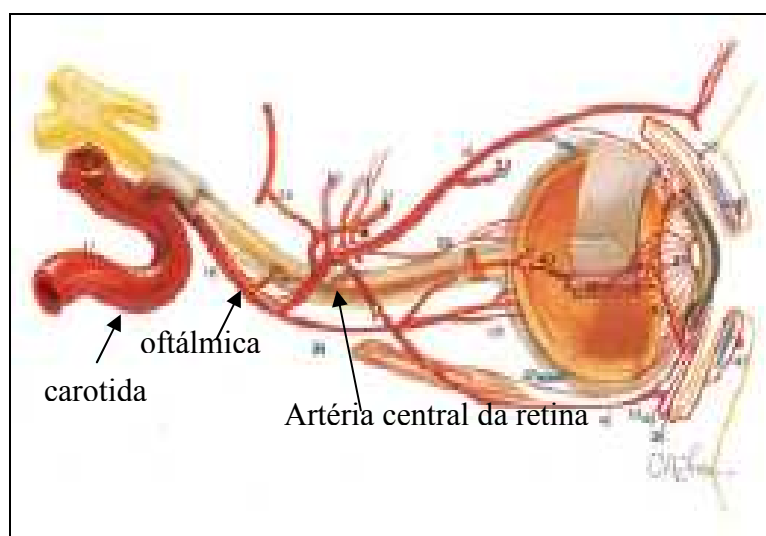


FIGURA 2 – Vascularização arterial orbital.

1.5 O padrão de fluxo nas artérias oftálmicas e retinianas

O estudo doppler representa um importante avanço na Medicina, por possibilitar a avaliação funcional dos órgãos estudados, as modificações fisiológicas e as principais doenças associadas ao leito vascular, bem como a neoangiogênese. Na virada do século, os avanços tecnológicos disponibilizaram, cada vez mais, aparelhos de melhor qualidade, com imagens e padrão espectral de ondas e fluxo em cores de alta sensibilidade e acurácia. Consegue-se, assim, de forma ágil e segura, a rápida interpretação do método e sua incorporação à observação clínica diária.

Como características normais do estudo doppler do complexo retrobulbar ocular, há de se ressaltar a comunicação do sistema carotídeo com as artérias oftálmica e central da retina, em um órgão de fácil acesso e, por conseguinte, passível de reprodutibilidade dos achados encontrados no presente trabalho. O padrão de fluxo da artéria oftálmica consiste de um vaso de alto pico sistólico quando comparado com a central da retina, que possui menor pico sistólico (NEMETZ *et al.*, 2002).

Atila *et al.* (2001) avaliaram o efeito da TH nos vasos oculares de mulheres em pós-menopausa. Estudaram os índices dopplervelocimétricos em 20 pós-menopausadas em TH, comparando-as com 20 sem tratamento, em igual condição. A artéria central da retina, a ciliar posterior e a oftálmica não apresentaram diferenças significativas nos índices quando comparados os dois grupos. Postularam que a TH não tinha efeito na vascularização ocular quando comparado os dois grupos.

Dos vários estudos doppler da vascularização retrobulbar que existem na literatura, nenhum correlacionou as ações da tibolona nesse compartimento vascular nas suas duas artérias mais importantes: oftálmica e retiniana. Por serem sistemas comunicantes, porém, com particularidades de autoregulação tecidual diferentes, o

presente estudo pode contribuir para novos conhecimentos, e a possível inferência dos resultados para os vasos cerebrais, descortinar novas aplicações clínicas. Esses fatos são importantes e justificam o objeto da presente pesquisa.

2 OBJETIVO

Avaliar o efeito da tibolona na resistência vascular das artérias oftálmica e central da retina, através do estudo dopplervelométrico.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho de estudo

Realizou-se estudo longitudinal, prospectivo, randomizado, triplo-cego, placebo controlado, contando com a participação de 100 mulheres no climatério, voluntárias, provenientes do ambulatório de climatério da Faculdade de Medicina de Montes Claros (UNIMONTES), após se inteirarem da pesquisa, dirimir todas as dúvidas, lerem, discutirem e assinarem o consentimento pós-informado de pesquisa em seres humanos (APÊNDICE A) O estudo faz parte do projeto aprovado pelo COEP da UFMG - ETIC 0161/06 (ANEXO A)

3.2 Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se como variável dependente principal o índice de pulsatilidade, tendo como base o valor médio obtido no estudo de Venturini (1996) em mulheres saudáveis. Estimando uma perda de aproximadamente 10%, um erro alfa de 5% e um poder do teste de 0,80 (erro beta), ficou demonstrado que seriam necessários 45 pacientes em cada grupo (JULIOUS, 2004).

3.3 Grupo de estudo

Todas as participantes foram submetidas a: anamnese completa, exame clínico e ginecológico, dados biométricos - cálculo do índice de massa corpórea pela fórmula: índice de massa corporal (IMC)=peso/(altura)² - e avaliação propedêutica complementar (hemograma, perfil lipídico, glicemia de jejum, hormônios tireoideanos, urina rotina, hormônio folículo-estimulante - FSH, citologia oncótica cervical, mamografia, ultrasonografia endovaginal), conforme o modelo de ficha utilizada no estudo (APÊNDICE B).

Foram randomicamente distribuídas em grupos pela tabela de números aleatórios computadorizada, sendo orientadas a usarem o medicamento do lote 021 ou 041 grupo A e B, respectivamente, por período de 84 dias. Antes de iniciarem o uso da medicação, foram submetidas ao estudo dopplervelocimétrico das artérias oftálmica e central da retina, na tomada de tempo zero, sempre pela manhã, após 15 minutos de repouso, para diminuir a frequência cardíaca do exercício físico inicial de caminhada até a clínica e padronizar a aferição. Após a obtenção da frequência cardíaca e da pressão arterial, iniciou-se o exame dopplervelocimétrico.

3.4 Estudo doppler dos vasos orbitais

O exame foi realizado com a participante sempre em decúbito dorsal uma vez que a modificação da posição poderia levar a interferência nas variáveis dopplervelocimétricas (Viana, 2002). O transdutor era posicionado transversalmente em sua pálpebra superior com os olhos fechados, após a colocação de uma gota de gel. O examinador realizava movimentos no sentido cranial e caudal, a fim de identificar os vasos, mantendo o cuidado para não pressionar o transdutor sobre a pálpebra, o que

poderia alterar os resultados dopplervelocimétricos obtidos. O equipamento usado para o exame foi de alta resolução, com transdutor linear eletrônico de frequência variável de 7,5 a 10 MHz. O ângulo de insonação da amostra volume da dopplervelocimetria foi sempre aferido preferencialmente abaixo de 20 graus, com filtro de 50Hz, frequência de repetição de pulso (PRF) de 125kHz e amostra volume de 2mm. O tempo médio utilizado para a execução do exame foi de dois a três minutos para cada órbita.

A artéria oftálmica era identificada mais profundamente na face temporal da região retrobulbar, sendo possível ver seu cruzamento anterior ao nervo óptico, prosseguindo medialmente em relação ao nervo em sua porção mais superficial. O registro da artéria foi feito sempre no momento do cruzamento com o nervo ótico, onde era obtido um fluxo de maior velocidade, com padrão dicrótico (incisura) na fase de desaceleração, semelhante ao observado na artéria carótida interna (FIG. 3).

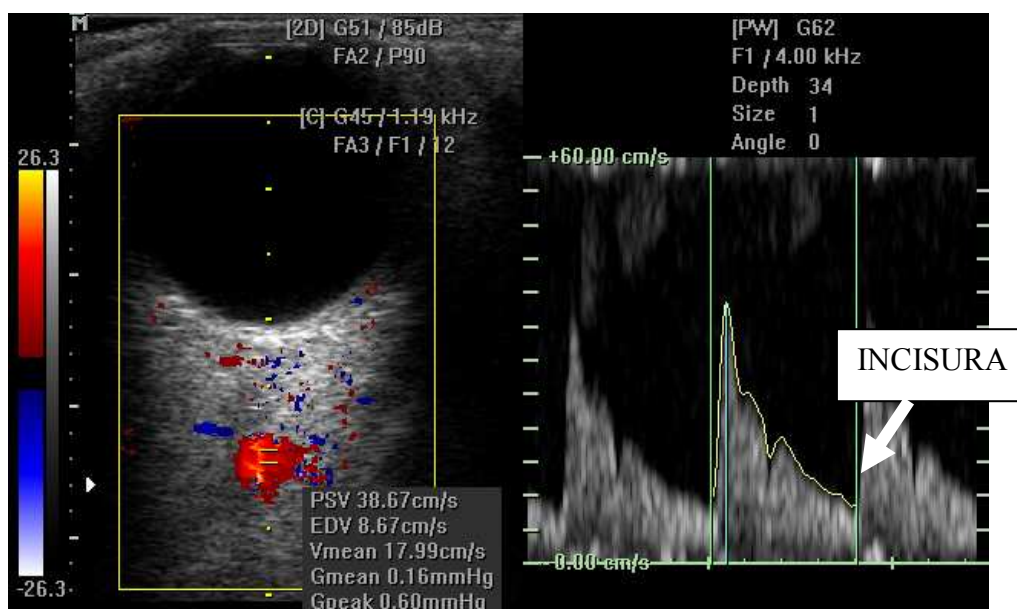


FIGURA 3 – Representação dopplervelométrica da artéria oftálmica.

A artéria central da retina era identificada no interior dos 5mm proximais do nervo óptico e sua onda de velocidade de fluxo mostrava-se pulsátil, com baixas velocidades, sendo necessário, em algumas vezes, reduzir a PRF para obter melhor registro ou usar o *power doppler*. O ponto de amostra foi sempre no mesmo local, o mais próximo possível do disco ótico, conforme a FIG. 4.

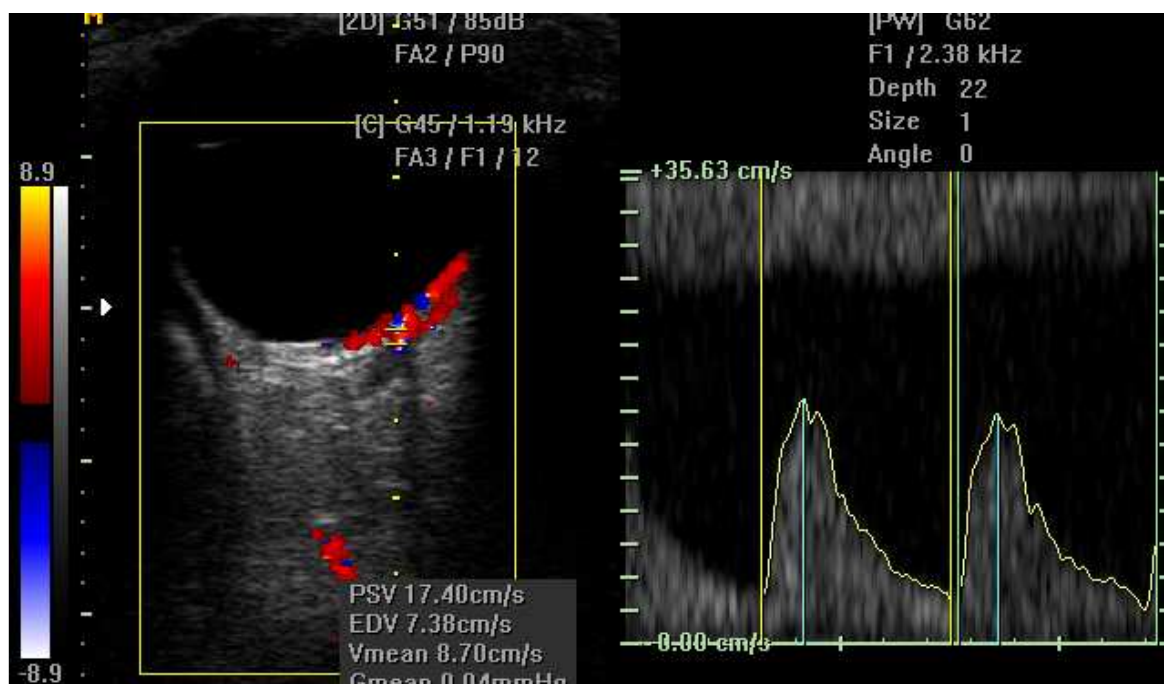


FIGURA 4 – Representação dopplervelocimétrica da artéria central da retina.

Ressalta-se que para ambas as artérias o local de insonação era sempre o mesmo em cada mulher, para evitar viés de medidas por modificação do sítio de estudo dopplervelocimétrico (USTYMOWICZ *et al.*, 1999). É importante lembrar que o registro pulsátil e positivo da artéria central da retina sempre era acompanhado do registro contínuo e negativo da veia homônima.

Insonaram-se os referidos vasos pela borda superior do globo ocular, com varredura transversal, ficando a participante com olhar fixo em um ponto cego à sua frente, com parada total dos movimentos oculares.

Iniciou-se o estudo sempre pelo globo ocular esquerdo, primeiro medindo-se os índices da artéria oftálmica, em seguida a central da retina. O mesmo procedimento foi feito no olho direito, imediatamente depois. As variáveis de interesse: IR, IP e relação S/D foram medidas, impressas, tabuladas, armazenadas em computador e fotografadas para posterior averiguação. Os dados foram digitados e tabulados pela mesma secretária e conferidos pelo pesquisador, como forma de evitarem-se erros amostrais.

Após o primeiro exame, as mulheres eram orientadas a iniciar a medicação, devendo tomá-la sempre pela manhã, ininterruptamente e, após 80 dias, retornar à clínica onde os mesmos dados foram coletados. Ressalta-se que, em todas elas, o segundo exame foi realizado ainda durante o uso da medicação.

O exame foi feito no período matutino, entre 8.00 e 10.00h, para evitar-se o viés do ciclo circadiano (BLASE; GUILLAUM, 2005), pelo mesmo examinador (o pesquisador), utilizando-se o mesmo aparelho (*Medison Sono Acer 9900 – KOREA*; Impressora *Laser Konica Minolta - KOREA*), para evitar-se viés de variação interobservador e interaparelhos (DELORME *et al.*, 1995) Uma vez identificado o melhor traçado doppler, coletavam-se três medidas de cada índice para, em seguida, considerar a média aritmética. Os parâmetros dopplervelocimétricos basearam-se em:

- Profundidade de imagem de 1cm.
- Potência do doppler pulsátil $< 94 \text{ mW/cm}^2$.
- *Box* delimitando área de interesse menor possível, para melhor sensibilidade do doppler colorido.
- Ganho do doppler colorido adequado, minimizando artefatos.

- Volume da amostra de 1 a 2mm, obtido no centro da imagem do fluxo em cores.
- Filtro de parede de 50Hz, ajustado para melhor caracterização de toda a amplitude da onda de velocidade de fluxo.
- Traçado espectral definido esboçando no mínimo três picos sistólicos semelhantes.
- Utilização do *software* do equipamento para traçar os pontos na curva espectral para obter a velocidade sistólica (VS), a velocidade diastólica (VD), a velocidade média (VM) e posterior cálculo automático dos índices IP, IR e S/D, conforme as fórmulas:

$$IP = \frac{\text{velocidade sistólica máxima} - \text{velocidade diastólica mínima}}{\text{velocidade média do fluxo sanguíneo durante o ciclo cardíaco}}$$

$$IR = \frac{\text{velocidade sistólica máxima} - \text{velocidade diastólica mínima}}{\text{velocidade sistólica máxima}}$$

$$S/D = \frac{\text{velocidade sistólica máxima}}{\text{velocidade diastólica mínima}}$$

Índice de resistência de Pourcelot = IR (POURCELOT, 1974) e índice de pulsatilidade (IP) (GOSLING; KING, 1975) e relação S/D= Vs/Vd (STUART *et al.* 1980).

3.5 Medicação

O placebo foi fornecido pela Farmácia Santa Clara, sob a supervisão técnica de uma bioquímica e professora universitária da UNIMONTES. A tibolona foi fornecida pelo laboratório Organon. Os frascos de acondicionamento dos medicamentos eram os mesmos

e foscas, sendo impossível distinguir visualmente diferenças sugestivas de qual seria o medicamento ou placebo. Os lotes foram subdivididos em duas séries de medicações: GRUPO A: 021 e no GRUPO B os lotes 041, todos com 84 unidades em cada frasco.

3.6 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Mulheres híginas no climatério há pelo menos um ano e FSH > 40 Ui/L.
- Mulheres com idade inferior a 65 anos.
- Mulheres que leram e assinaram o consentimento pós-informado.
- Mulheres que se inteiraram da pesquisa, estavam conscientes e lúcidas a fim de poderem manifestar livre e espontaneamente o desejo de participar do estudo.
- Mulheres sem uso prévio de medicamentos com potencial efeito vascular.
- Mulheres sem uso de medicação hormonal há pelo menos um ano.

Critérios de exclusão:

- Mulheres que não leram e/ou não assinaram o termo de consentimento pós-informado.
- Mulheres em tratamento de diabetes *mellitus* ou com glicemia >99mg/dl.
- Mulheres com histórico de hipertensão arterial ou com PA $\geq$ 160/90mmHg.
- Mulheres com histórico de neoplasia maligna, coronariopatia, insuficiência renal ou hepática.
- Mulheres com histórico de doenças oftalmológicas graves (glaucoma, retinopatia hipertensiva, angiodisplasia, tumores cerebrais e cirurgias orbitais prévias).

- Mulheres com tromboflebite ativa ou distúrbio tromboembólico e história de doenças vasculares (vasculopatia diabética, acidente vascular cerebral, aterosclerose).
- Fumantes.
- Índice de massa corpórea - IMC $> 30\text{kg/m}^2$.

Critérios de Retirada:

- Não comparecimento na data marcada para os exames.
- Informação da não ingestão adequada dos medicamentos.
- Queixa de algum evento adverso aos medicamentos.
- Desistência do termo de concordância ou consentimento.

3.7 Randomização

A alocação dos sujeitos da pesquisa foi feita em grupos de 20. A partir da geração de números aleatórios em programa de computador, escolhiam-se seqüências para os lotes e respectivas pessoas. Cada uma recebia um envelope que continha um número correspondente a um lote específico para retirar o medicamento placebo ou princípio ativo, garantindo, assim, chances iguais no processo de escolha.

3.8 Cegamento

O trabalho foi triplo-cego. O pesquisador (operador do ultra-som), as participantes e o estatístico não souberam quem estava usando princípio ativo ou placebo.

A bioquímica responsável ficou com os códigos de abertura do trabalho, os quais só foram revelados após a análise dos resultados e a sua demonstração.

3.9 Análise estatística

Com o propósito de avaliar as diferenças observadas entre as artérias oftálmica direita e esquerda e entre as artérias centrais da retina direita e esquerda, utilizou-se o teste t de Student para amostras pareadas (dependentes). Trata-se de um teste paramétrico que tem como objetivo comparar medidas realizadas no mesmo indivíduo. O teste avalia se a diferença média entre as medidas é ou não significativamente diferente de zero, isto é, se existem ou não diferença entre a primeira e a segunda medidas (lado direito e esquerdo).

No intuito de investigar a influência das outras variáveis, como paridade, pressão arterial, idade da menopausa, idade do grupo, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes. Esse teste paramétrico compara, também, médias das variáveis de interesse realizadas em dois grupos distintos. A igualdade de variância, conhecida como homocedasticidade, é um pressuposto importante para aplicar-se o teste t de Student, fazendo com que os resultados tenham conclusões mais apropriadas. Ao considerarem-se os grupos A e B, lotes 021 e 041, respectivamente, rejeitou-se a hipótese nula ($H_0: M_1 = M_2$) se no grupo 1 o valor obtido foi estatisticamente diferente do grupo 2, representado por um valor, no teste t, de $p < 0,05$ (5%) como ponto de corte para significância, ou seja, nível necessário para rejeição da hipótese.

Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

3.10 Método bibliográfico

Para a redação desta tese e da bibliografia descrita, foram consultadas e seguidas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) preconizadas no Manual para normalização de publicações técnico-científicas (FRANÇA *et al.*, 2004).

Os estudos e autores citados foram obtidos de pesquisa de artigos médicos e científicos no Medline, Lilacs, Bireme e de livros-textos citados na bibliografia.

4 RESULTADOS

Um total de 100 mulheres foi selecionado para começar o estudo, sendo 50 no grupo A e 50 no grupo B. No grupo A, disponibilizaram-se os medicamentos dos lotes 021 (tibolona); e no grupo B, os medicamentos dos lotes 041 (placebo). No grupo A, das 50 que iniciaram o estudo, 48 retornaram após 84 dias para a realização do segundo exame; no grupo B, 47 retornaram. Foram, portanto, retiradas 6 do grupo A e 3 do grupo B. Nesse, em virtude de não terem comparecido na data agendada para o segundo exame; naquele, 1 em virtude de não respeitar o prazo e 5 por terem alguma queixa relacionada com a medicação. O principal sintoma relacionado nestas 5 foi dor pélvica, seguindo de aumento da secreção vaginal. Nenhuma apresentou queixa relativa ao exame doppler.

A idade média no grupo A foi de 54 anos $\pm$ 6,5 anos e no grupo B de 55 anos $\pm$ 6,5. A idade média da menopausa foi de 47 anos $\pm$ 4,0 no grupo A e de 48 anos $\pm$ 4,2 anos no grupo B. A paridade para o grupo A foi de cinco filhos $\pm$ 2 e no B de quatro filhos $\pm$ 3; a frequência cardíaca de base após o repouso foi de 69 $\pm$ 10 batimentos por minuto (bpm) para o grupo A e de 70 $\pm$ 11 bpm no grupo B. A pressão arterial sistólica apresentou médias de 132mmHg $\pm$ 22,4 no grupo A e de 135mmHg $\pm$ 22,9 no grupo B e a diastólica médias de 85 $\pm$ 15,1 no grupo A e de 84 $\pm$ 12,1 no grupo B (TAB. 1).

TABELA 1

Características gerais dos dois grupos de estudo

Variáveis	Grupo A	Grupo B	Valor p
Idade (anos)	54 ± 6,5	55 ± 6,5	0,71
Menopausa (anos)	47 ± 4,0	48 ± 4,2	0,55
Paridade	5 ± 2	4 ± 3	0,14
Frequência cardíaca (bpm)	69 ± 10	70 ± 11	0,80
PA sistólica (mmHg)	132 ± 22,4	135 ± 22,9	0,39
PA diastólica (mmHg)	85 ± 15,1	84 ± 12,1	0,34

Teste t Student - Valores são média ± desvio-padrão

As variáveis de interesse dopplervelocimétricas consideradas no estudo foram: IR, IP e a relação S/D. Com o objetivo de avaliar se havia ou não diferença entre a resistência vascular no olho direito e no olho esquerdo, compararam-se as médias obtidas para ambos os olhos, dentro do mesmo grupo, para todas as 100 mulheres, tanto para as artérias oftálmicas quanto para as artérias centrais da retina.

A média do IP na artéria oftálmica no olho direito foi de 1,30 e no olho esquerdo de 1,32 ($p=0,76$); o IR no olho direito foi de 0,70 e no olho esquerdo de 0,72 ($p=0,10$); o S/D da artéria oftálmica para o olho direito foi de 3,39 e para o olho esquerdo de 3,54 ($p=0,08$). As análises da artéria central da retina mostraram médias para o IP no olho direito de 1,09 e no olho esquerdo de 1,15 ($p=0,16$); para o IR no olho direito de 0,75 e no esquerdo obteve-se média de 0,74 ($p=0,29$); para o S/D à direita de 2,82 e à esquerda de 3,09 ($p=0,23$), conforme TAB. 2 e 3.

TABELA 2

Comparação entre as variáveis dopplervelocimétricas nas artérias oftálmicas
olho direito x olho esquerdo

Variáveis	Olho direito	Olho esquerdo	Valor p
IP	1,30 ± 0,23	1,32 ± 0,25	0,76
IR	0,70 ± 0,05	0,72 ± 0,07	0,10
S/D	3,39 ± 0,77	3,54 ± 0,75	0,08

Teste t Student - Valores são média ± desvio-padrão

TABELA 3

Comparação entre as variáveis dopplervelocimétricas nas artérias centrais da retina
olho direito x olho esquerdo

Variáveis	Olho direito	Olho esquerdo	Valor p
IP	1,09 ± 0,20	1,15 ± 0,18	0,16
IR	0,75 ± 0,06	0,74 ± 0,08	0,29
S/D	2,82 ± 0,77	3,09 ± 0,76	0,23

Teste t Student - Valores são média ± desvio-padrão

Após ter-se demonstrado que as médias nas artérias oftálmicas e centrais da retina não mostravam diferenças significativas entre os dois olhos da mesma pessoa, utilizou-se então a média de ambos os olhos para as demais análises.

Inicialmente, foram analisados os efeitos da medicação sobre a artéria oftálmica. Os resultados observados quando se mediu o índice de pulsatilidade das

mulheres do grupo A não apresentaram aumento significativo quando comparado o IP pós-tratamento com o pré-tratamento. Nas mulheres do grupo B, o IP foi semelhante nas duas fases do tratamento. Em relação ao IR, no grupo A não houve aumento significativo no pós-tratamento comparado ao pré-tratamento. No grupo B, o IR manteve-se semelhante quando avaliado em ambas as fases do tratamento. A análise da relação sístole/diástole não mostrou aumento significativo no exame realizado pós-tratamento em relação ao pré-tratamento nas mulheres do grupo A. Nas participantes do grupo B, não foi constatada diferença entre as duas fases analisadas (TAB. 4 e 5).

TABELA 4

Distribuição das variáveis dopplervelocimétricas nas artérias oftálmicas no grupo usando tibolona

Variáveis	Antes da medicação	84 dias após a medicação	Valor p
IR	0,71 ± 0,05	0,72 ± 0,08	0,43
IP	1,29 ± 0,22	1,30 ± 0,25	0,46
S/D	3,49 ± 0,77	3,65 ± 0,94	0,32

Teste t Student - Valores são média ± desvio-padrão

TABELA 5

Distribuição das variáveis dopplervelocimétricas nas artérias oftálmicas
no grupo usando placebo

Variáveis	Antes da medicação	84 dias após a medicação	Valor p
IR	0,71 ± 0,07	0,72 ± 0,07	0,35
IP	1,34 ± 0,24	1,36 ± 0,26	0,31
S/D	3,51 ± 0,75	3,62 ± 0,92	0,20

Teste t Student - Valores são média ± desvio-padrão

Quanto aos resultados obtidos na análise das artérias centrais da retina quando o IP foi avaliado, não houve aumento significativo no pós-tratamento quando comparado ao pré-tratamento nas mulheres do grupo A. Em relação ao IR, também não foi observado aumento significativo no pós-tratamento, em comparação ao realizado no período pré-tratamento, para as participantes do grupo A. O mesmo se deu quando da análise da relação S/D, isto é, não houve aumento na relação após o uso da medicação, novamente para as mulheres do grupo A. Não foram identificadas diferenças entre as duas fases para as participantes do grupo B em nenhuma das três variáveis analisadas (TAB. 6 e 7).

TABELA 6

Distribuição das variáveis dopplervelocimétricas nas artérias centrais da retina
no grupo usando tibolona

Variáveis	Antes da medicação	Após a medicação	Valor p
IR	0,67 ± 0,09	0,69 ± 0,10	0,78
IP	1,20 ± 0,29	1,22 ± 0,32	0,27
S/D	3,29 ± 0,95	3,30 ± 1,07	0,36

Teste t Student - Valores são média ± desvio-padrão

TABELA 7

Distribuição das variáveis dopplervelocimétricas nas artérias centrais da retina
no grupo usando placebo

Variáveis	Antes da medicação	Após a medicação	Valor p
IR	0,68 ± 0,10	0,69 ± 0,11	0,65
IP	1,21 ± 0,30	1,22 ± 0,32	0,73
S/D	3,28 ± 1,01	3,38 ± 1,17	0,38

Teste t Student - Valores são média ± desvio-padrão

Os resultados demonstraram que as mulheres do grupo A que utilizaram o medicamento do lote 021, isto é, tibolona, não tiveram aumento significativo nos índices de resistência vascular de ambas as artérias estudadas, sugerindo que essa droga não possui efeito vascular nesse segmento estudado. As do grupo B que usaram o medicamento do lote 041 (placebo) não apresentaram diferenças nos índices de resistência vascular, em ambas as artérias estudadas, após o uso da medicação.

5 DISCUSSÃO

O propósito do presente estudo foi avaliar a ação da tibolona nos vasos orbitais, descrevendo os efeitos dessa substância na resistência vascular das artérias oftálmica e central da retina. Provavelmente, em condições normais, o que ocorre nesse território vascular pode ser, em parte, transposto para outros vasos cerebrais, em virtude das características anatômicas, pois são ramos diretos e indiretos da carótida interna. A artéria central da retina é anatômica e funcionalmente semelhante aos vasos intracranianos de igual diâmetro (BILL, 1975). É ramo da artéria oftálmica, que tem sua origem na artéria carótida interna (FUJIOKA *et al.*, 2006). Os resultados obtidos utilizando-se os índices dopplervelocimétricos, demonstraram que a tibolona não apresenta efeito vascular na artéria central da retina e artéria oftálmica, na dose utilizada e no período da observação.

Ao analisar a metodologia empregada, o desenho do presente estudo deve ser considerado correto por se tratar de ensaio clínico, randomizado, longitudinal, triplo-cego e com amostra adequada, ideal para avaliar efeito medicamentoso. Adotou-se seleção randômica para que os participantes tivessem a mesma probabilidade de receber tanto a intervenção a ser testada (tibolona) quanto o seu controle (placebo). Isso permitiu excluir a escolha tendenciosa para um ou outro grupo (YUSUF; COLLINS; PETO, 1984). Como esse princípio foi respeitado e realizado de maneira adequada, reduziu-se a probabilidade de erros sistemáticos (ou viés), produzindo equilíbrio entre os diversos fatores de riscos e particularidades individuais, que poderiam influenciar no desfecho clínico a ser medido (ROTNITZKY, *et al.*, 2001). O processo de randomização escolhido foi consistente, pois se adotou a tabela de números aleatórios gerados em computador, completamente dentro dos padrões de cientificidade.

A escolha de mulheres menopausadas na presente pesquisa teve o intuito de averiguar especificamente o efeito do hormônio que seria ministrado (tibolona), afastando-se a possibilidade de interferência maior do estrogênio endógeno. Vários estudos referenciaram que os estrogênios modulam outros compostos com ações vasculares.

Hashimoto *et al.* (1995) sugeriram que a ação endotelial dos esteróides sexuais varia durante o ciclo menstrual, a depender da presença do estradiol. Esse hormônio é um potente ativador da síntese do óxido nítrico, um dos mais importantes vasodilatadores conhecidos, além de ter outras inúmeras ações vasculares. No meio do ciclo, existe uma tendência à vasodilatação induzida pelo estrogênio, quando comparada com o início da fase proliferativa. Portanto, a resposta endotelial poderia variar se os estrogênios estivessem sendo liberados em ciclos fisiológicos, como na mulher em menacme. Como todas as mulheres selecionadas estavam em hipogonadismo hipergonadotrófico, é de se esperar a ação isolada da tibolona sem o possível viés do estrogênio. Como critério de inclusão, a dosagem de FSH > 40 U_i/l confirmou o hipogonadismo hipergonadotrófico

Poucos estudos na literatura avaliam alterações do fluxo vascular orbital nas mulheres pós-menopausa em função dos hormônios. Toker *et al.* (2003) analisaram a velocidade de pico sistólico, a velocidade diastólica final e o índice de resistência em 22 mulheres pré-menopausa e 32 pós-menopausa, as quais nunca tinham recebido terapia de reposição. Estudaram os parâmetros doppler tanto na artéria oftálmica quanto na retiniana. Constataram que a menopausa estava relacionada ao aumento da resistência vascular, traduzida tanto pelo IR aumentado como pela velocidade diastólica final. Concluíram que o estradiol exercia efeito vasodilatador em ambas as artérias estudadas.

Altintas *et al.* (2004) preconizaram que a menopausa ocasiona alterações importantes no globo ocular, quando se comparam mulheres em menacme. Estudando pessoas saudáveis de 40 a 50 anos, puderam observar que quanto maior o hipogonadismo,

maior a resistência no fluxo dos vasos orbitais e maior a sensibilidade a substâncias vasoconstritoras. Ao iniciar a TH, provavelmente por ação do estrogênio havia nítido decréscimo da resistência vascular. O fato de a pesquisa ter sido realizada com mulheres na menopausa e em hipogonadismo possibilitou a comparação homogênea entre os grupos randomizados para o placebo e princípio ativo.

Considerando-se o tempo da medicação, Pirhonen *et al.* (1993), investigaram o efeito da TH nas artérias uterinas de 423 mulheres menopausadas com idade entre 58 e 59 anos. Perceberam que em todas aquelas sob TH houve diminuição da resistência vascular, traduzida por menor valor do IP, quando comparadas ao tempo sem a reposição. Essa ação já era observada com 30 dias de tratamento. Bonilla-Musoles *et al.* (1995) mediram o IP e o IR antes após 30 dias de início de TH e também encontraram aumento de fluxo em todas as mulheres e em todos os esquemas, neste período de tempo. Mais recentemente, Landgren *et al.* (2005), examinaram 770 mulheres em uso de tibolona nas dosagens de 1,25 e 2,5mg comparando os efeitos com 28, 42 e 84 dias de uso. Demonstraram que as queixas específicas do climatério como fogachos, vagina seca, suores noturnos, melhoram significativamente em todas as pacientes sem distinção entre os períodos de uso da medicação. Estes dados oferecem respaldo de que 84 dias de uso é suficiente para apreciar-se o efeito da intervenção.

O presente estudo foi realizado utilizando-se a dopplervelocimetria, método já exaustivamente demonstrado na literatura e com importante função propedêutica, por possibilitar avaliação funcional dos órgãos estudados; modificações fisiológicas; principais doenças associadas ao leito vascular; e sinais de neoangiogênese, elemento fundamental na distinção entre neoplasias malignas e benignas (ATTA, 1999). O procedimento foi realizado com êxito em todas as participantes, com tempo curto de exame, sem desconforto para as mulheres, demonstrando ser uma técnica de fácil execução.

A determinação da velocidade do fluxo sanguíneo e do desvio da frequência doppler é influenciada pela completa interação de múltiplos fatores, entre os quais o ângulo de incidência formado pelo feixe ultra-sônico e o vaso sanguíneo estudado. Diante da dificuldade de determinar esse ângulo de incidência na maioria dos vasos, por terem trajetos curtos e serem tortuosos, criaram-se métodos alternativos para o estudo da dinâmica do fluxo sanguíneo, que são os índices doppler. São índices ângulo-independentes e correlacionam-se fielmente com a velocidade do fluxo e a resistência do vaso.

Os índices mais utilizados para proporcionar uma descrição numérica dos sinais do fluxo sanguíneo são o IP, o IR e a relação S/D. Todos refletem a resistência da parede vascular ao fluxo sanguíneo (BORISOVA, 1997; FLEISCHER; EAGLE, 2006).

O IP por ser medido levando-se em consideração todo o desenho da onda, ou seja, desde o início da diástole contorna todo o trajeto espectral da onda até a fase final da sístole, provavelmente reflete com mais acurácia as individualidades de cada fluxo, variações da resistência periférica, particularmente quando o vaso é pequeno e o fluxo de baixa impedância. Nessas circunstâncias, a variação doppler no final da diástole pode cair abaixo do filtro de frequência, dificultando a análise do espectro da onda, perdendo acurácia e modificando o valor absoluto (POULSEN; KIM, 1996). O fato de as artérias estudadas terem ondas e padrão de fluxos diferentes permite supor que quanto mais elementos para demonstrar-se um efeito, melhor respaldo. Ressalta-se que a artéria central da retina é um vaso de baixa impedância e a artéria oftálmica de maior impedância, com pico sistólico mais amplo do que a retiniana (NEMETH *et al.*, 2002).

Nas situações em que a velocidade mínima for igual a zero (diástole zero), o IR será sempre igual à unidade e a relação S/D não poderá ser determinada. Esse problema acontece em vasos de alta resistência ou quando a onda possui comportamento bifásico,

com o componente telediastólico final na linha de base do gráfico espectral. Para o IP, essa situação não irá ocorrer, uma vez que são utilizadas três variáveis para o seu cálculo, tornando-o, de fato, o mais acurado para um estudo comparativo. O IP, portanto, teria melhor acurácia, independentemente do tipo de onda, ou seja, com diástole zero ou bifásico. Para estudar os vasos retinianos e oftálmicos, optamos por utilizar os três índices com a finalidade de fornecer mais parâmetros aos resultados e conclusões. O fato de não terem sido identificados dados discrepantes entre os três índices, reforça os achados obtidos ao demonstrar a ação da tibolona nesse compartimento vascular.

Na presente pesquisa, todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, eliminando-se, assim, as chances de variação inter-observador. Segundo Mikkonen (1998), existem diferenças significativas quando os exames são realizados por mais de um examinador, especialmente quando se usam medidas de velocidade (pico sistólico, velocidade diastólica final). Esses índices possuem mais probabilidade de variações em decorrência da calibragem dos ângulos, volume da amostra, posicionamento do local a ser insonado, etc. Esse autor relatou que ao se usarem as outras medidas de fluxo, tais como IP, IR e S/D, essa variabilidade se reduz, permitindo maior reprodutibilidade do método, o que foi feito neste estudo.

Para determinar a variabilidade de medidas de velocidade no doppler, Tessler *et al.* (1990) avaliaram quatro experientes radiologistas, usando um sistema laboratorial de fluxo controlado por computador. Estudaram duas unidades de ultra-som com um total de 303 medidas. Os resultados demonstraram que a maior variação ocorria devido às mudanças no transdutor ou à mudança na calibragem do aparelho. As interações entre o observador e o equipamento explicaram 15,8% de variabilidade nos dados. O tempo de experiência do radiologista não teve efeito significativo. Para evitar esse viés, todos os

exames foram realizados no mesmo aparelho, no mesmo transdutor, com a mesma calibragem basal dos transdutores, frequência e índice de repetição de pulsos (PRF).

Quaranta *et al.* (1997) avaliaram a reprodutibilidade do estudo doppler dos vasos orbitais entre dois observadores. Os resultados no erro estimado das medidas (variabilidade entre leituras repetidas no mesmo objeto) indicam a reprodutibilidade do método. No estudo conduzido por esses autores, as medidas variaram somente 5,6% para a velocidade de pico sistólico, 11,4% para a velocidade diastólica final e 6,2% para a velocidade média. A análise estatística da reprodutibilidade mostrou intervalo de confiança próximo de 95% para ambos os observadores. A concordância de medidas entre os dois observadores revelou a existência de boa reprodutibilidade do método. Os resultados sugerem que o estudo dopplervelocimétrico das artérias do globo ocular é uma ferramenta de confiança para a avaliação quantitativa e qualitativa do fluxo arterial nesse compartimento anatômico. Isso permite uma possível confrontação desta pesquisa, por parte de outros, possibilitando a validação científica.

Um outro ponto importante observado neste estudo foi a estratégia para anular as variações dos índices diante do ciclo circadiano. Zaidi *et al.* (1995) verificaram que os índices doppler podem variar, comparando o horário matutino e vespertino, independentemente de alterações nos níveis hormonais. Eles estudaram as artérias uterinas e ovarianas e mostraram modificações significativas no IP, quando da variação do horário. No presente estudo, todos os exames foram realizados no período da manhã, entre 10 e 11 horas, padronizando as aferições, tentando evitar esse viés.

Todos os índices foram obtidos manualmente. Este é um importante elemento para evitarem-se medidas falsas, sub ou superestimadas. O contorno da onda de vasos com baixa impedância sempre deve ser feito manualmente, pois, com o filtro de ruídos em nível baixo para melhorar o desenho espectral, o aparelho no modo automático às vezes falseia o

resultado ao medir área maior ou menor em torno da onda principal. Isso foi um parâmetro importante para evitarem-se *outliers* (valores distantes do valor real), o que poderia funcionar como viés (UNAL *et al.*, 2004).

Outro aspecto importante observado na pesquisa foi a padronização do local de amostra tanto para a retiniana quanto para a oftálmica. Ustymowicz *et al.* (1999) avaliaram 80 exames doppler nas artérias centrais da retina de 22 mulheres e 18 homens para detectar se havia modificações dos valores em relação à proximidade do disco ótico. Notaram que à medida que se afasta do disco ótico, ocorre diminuição do pico sistólico e da velocidade diastólica e do IR.

Nesta pesquisa, todos os exames foram realizados no mesmo local, próximo do disco ótico para a central da retina e logo no início da oftálmica, portanto, foram evitadas modificações que pudessem interferir nos resultados. Além disso, para cada vaso realizaram-se três medidas consecutivas para as variáveis de interesse, sendo posteriormente tabuladas para efeito de cálculo o valor médio.

Consideramos o estudo do fluxo orbital importante, pela possibilidade de se inferir a respeito do compartimento cerebral. Isso pode representar um importante avanço na abordagem de síndromes mais complexas, pois, por ser uma via de mais fácil acesso, onde se estudam as artérias orbitais, poder-se-ia diagnosticar e prever eventos no sistema nervoso central, bem como universalizar ações vasculares (rins, coração, músculo, aparelho digestório, etc.).

A avaliação dos vasos orbitais tem sido usada em anos recentes em um grande número de desordens oculares. Atualmente, detectam-se fluxos delicados, de baixa impedância e velocidades outrora despercebidas pelos aparelhos. As velocidades que são um requisito para a avaliação quantitativa do fluxo hoje são aferidas com mais precisão, possibilitando a reprodutibilidade do método. A artéria oftálmica, a artéria e a veia central

da retina, a artéria ciliar posterior e a veia oftálmica superior podem facilmente ser identificadas usando-se a dopplervelocimetria colorida (TRANQUART *et al.*, 2003).

Baseados nesses pressupostos, esse território vascular mostra-se de fácil acesso ao estudo das modificações induzidas por medicações que possam ter ações vasculares. As mudanças do fluxo nessas artérias estão relatadas na literatura em inúmeras situações clínicas, desordens vasculares não tumorais, incluindo: estenose da artéria carótida interna, oclusão da veia central da retina, arterite de células gigante, glaucoma, diabetes, fístulas, pré-eclampsia e eclampsia e em processos tumorais do olho e da órbita. Levando-se em consideração que o método é relativamente simples e fácil de ser executado por profissionais com treinamento em ultra-sonografia doppler, e por não ser invasivo, oferece a oportunidade de repetições para validações posteriores (BORISOVA, 1997).

Como características especiais do estudo doppler do complexo retrobulbar ocular e cerebral, há de se ressaltar a comunicação do sistema carotídeo, artérias oftálmica e central da retina, possibilitando o acesso fácil a esses vasos e prováveis correlações. Chama-se a atenção para o fato de ser o sistema carotídeo a principal fonte de vascularização do encéfalo e, por isso, o estudo da microcirculação orbital, por ser sua continuidade, oferece indícios de que a observação do que acontece nos vasos oculares pode refletir de maneira bastante provável o que acontece dentro do cérebro e talvez em outros sítios orgânicos. Este é um dos elementos fundamentais desta pesquisa.

Poder-se-ia questionar o motivo do estudo de dois vasos (oftálmica e retina) no mesmo território (globo ocular), o que, a nosso ver, foi fundamental. Evidências indicam que em determinadas situações a retina pode ter auto-regulação de fluxo, completamente diferente da oftálmica, embora seja seu ramo direto. Papacci *et al.* (1998) correlacionaram o fluxo da cerebral média, cerebral anterior, artéria central da retina e oftálmica em 45 recém-nascidos ao longo da primeira semana de vida, utilizando o estudo doppler.

Demonstraram que tanto a artéria central da retina como a oftálmica tinham índices de impedância vasculares menores do que a cerebral média e anterior. Observaram que a partir do quinto dia de vida dos recém-nascidos, havia maior vasodilatação na artéria oftálmica, fenômeno não acompanhado pela retiniana. Postularam que algum mecanismo de regulação local na retina estaria envolvido nessa diferença.

A auto-regulação é um fenômeno local, que pode ser diferente para cada vaso, independentemente de serem ramos sequenciais. Acredita-se que a artéria oftálmica e a central da retina em determinadas situações podem comportar-se diferentemente nas respostas vasculares, portanto, foi importante estudar esses dois vasos para avaliar-se o efeito vascular da tibolona. Os dois vasos responderam de forma semelhante, ou seja, a tibolona não teve efeito vascular significativo nos dois compartimentos.

Nemeth *et al.* (2002) estudaram a influência do exercício físico no fluxo dessas duas artérias em 24 jovens voluntárias saudáveis. Observaram que no período de maior esforço físico havia modificação acentuada nos parâmetros de fluxo da artéria oftálmica, com decréscimo do pico de velocidade e aumento da resistência. E na artéria central da retina esses parâmetros se mantinham relativamente estáveis, indicando um processo de auto-regulação distinto na retina e oftálmica.

Da mesma forma, a auto-regulação havia sido estudada por Belfort *et al.* (1995), investigando o fluxo sanguíneo nas artérias cerebral média, oftálmica e retiniana em 24 mulheres grávidas saudáveis e em 19 gestantes com pré-eclampsia. Utilizaram 79 mulheres com pré-eclampsia para, por meio da análise de regressão e co-variância, correlacionar os dois grupos da pesquisa. Nas gestantes normais, à medida que a pressão arterial média se elevava, havia redução progressiva do índice de resistência dos três vasos. Nas gestantes com pré-eclampsia sem cefaléia, a elevação da pressão arterial média induzia a redução do índice de resistência da cerebral média e diminuição desse valor nos

vasos orbitais. Quando se avaliaram as pré-eclâmpticas que apresentavam cefaléia (quadros mais graves), a artéria cerebral média mostrou vasodilatação e hiperfluxo e não havia modificações no padrão vascular dos vasos orbitais. Relataram que, nestas, havia falha no mecanismo de auto-regulação no sistema nervoso central (artéria cerebral média). Mulheres com pré-eclampsia grave possuem hiperperfusão cerebral e distúrbios na auto-regulação, levando à vasodilatação acentuada, com baixos índices de resistência e respostas deficitárias a estímulos vasoativos no encéfalo, o que pode levar a edema cerebral e convulsões (BELFORT, 2005). Esses dados demonstram a complexidade de ações envolvidas na auto-regulação do fluxo cerebral e orbital, justificando o estudo em dois vasos para o propósito desta pesquisa.

O fato de termos avaliado as duas artérias e encontrado os mesmos resultados para ambas confere mais solidez aos nossos achados, relativos à ausência de efeitos vasculares da tibolona, pois mesmo tendo possíveis mecanismos regulatórios diferentes, ambas artérias apresentaram a mesma resposta.

Os dois grupos (intervenção x placebo) foram submetidos a comparações e considerados semelhantes em vários critérios, portanto, homogêneos, adequando-se os cálculos estatísticos, tendo sido apropriado escolher um teste paramétrico para as medidas dos índices doppler. Optou-se por realizar o teste t de Student para amostras pareadas, considerando-se que as variáveis de interesse ultra-sonográficas (IP, IR e S/D) seguem distribuição normal, com média $\pm$ desvio-padrão; as modificações esperadas eram na mesma mulher. O corte de nível de significância aplicado foi o preconizado na literatura, representado por valor no teste t de $p < 0,05$ (5%), ou seja, nível necessário para sinalizar ter ou não efeito com 95% de probabilidade de se estar correto. Nas características gerais dos dois grupos, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes, pois se tratavam de comparações entre mulheres pertencentes a dois grupos, embora homogêneos,

diferentes umas das outras. Avaliando essas variáveis, permitiu-se concluir que os grupos foram homogêneos, conforme os resultados.

A pressão arterial tem importância nos índices doppler e da mesma maneira sofre variações com o ritmo circadiano. Wong *et al.* (2005) investigaram o uso da TH e o perfil da pressão arterial durante 24 horas utilizando o mapeamento da PA (MAPA). Compararam 38 mulheres em TH com não usuárias e verificaram que no grupo de TH com estrogênio e progestogênio havia diminuição da PA em MAPA de 24 horas, com flutuações maiores no período noturno. Os nossos exames sempre foram realizados no mesmo período, evitando-se, assim, esse viés. Mais ainda, tanto no grupo de intervenção quanto no placebo as médias das pressões arteriais foram semelhantes, o que afasta um possível efeito da pressão arterial sobre os resultados.

O possível efeito do peso das participantes nos resultados, foi valorizado na presente pesquisa. Pérsico *et al.* (2004) avaliaram 45 mulheres menopausadas em TH com uso contínuo de estrogênio equino conjugado + acetato de medroxiprogesterona a cada dois meses. Elas foram divididas em dois grupos: IMC $<25\text{kg/m}^2$ e IMC $>25\text{kg/m}^2$. Os autores encontraram, no grupo de obesas, um aumento significativo da viscosidade plasmática, síntese de tromboxane A2 e elevação nos índices doppler das artérias oftálmica, carótida interna, uterina e artérias da parede vesical, concluindo ser o processo universal. Em nosso estudo, não foram incluídas mulheres com IMC $>30\text{kg/m}^2$, evitando também esse viés.

Os dados coletados para a artéria oftálmica e central da retina estão dentro dos valores relatados na literatura. Venturini *et al.* (1996) obtiveram valor médio para o IR na artéria oftálmica de 0,75 e na central da retina de 0,72; IP médio $1,20\pm0,19$ na oftálmica e $1,12\pm0,24$ na retiniana. No presente estudo, a média do IR na artéria oftálmica foi de 0,74 e na central da retina 0,70 e de IP 1,15 e 1,30, respectivamente. Não existem, até o presente,

na literatura, valores abordando a S/D, porém, como são índices correlatos ao IP e IR, se estes estão dentro da média, é de se esperar o mesmo comportamento da outra variável estudada, no caso a relação S/D.

Não foram observadas diferenças entre as variáveis dopplervelocimétricas estudadas, quando comparados o olho direito e esquerdo das participantes do estudo, tanto para a artéria oftálmica quanto para a artéria central da retina no exame realizado no pré-tratamento. Ainda assim, optamos por avaliar todos os índices em ambos os olhos, e utilizar a media dos dados obtidos. Acreditamos que desta forma evitamos possíveis interferências de variações individuais.

Nossos resultados demonstraram que a tibolona não interfere na resistência vascular da artéria central da retina e artéria oftálmica. A ausência de efeito da tibolona sobre o sistema vascular foi observado na literatura, porém com resultados conflitantes, e em nenhum trabalho comparou-se esses dois sistemas juntos. Para complicar, diferentes autores avaliaram artérias iguais (braquiais, p.ex.) e encontraram resultados opostos. Estas diferenças podem ser explicadas por uso de metodologias incompletas ou numero de sujeitos insuficiente.

Dören *et al.* (2000), demonstraram que tanto os índices (resistência?) das artérias arqueadas como das uterinas diminuíram com a reposição hormonal tanto no esquema com CCE/MPA bem como usando NETA + estradiol no 3^o, 6^o e 12^o meses quando comparado com o início. Porém, a tibolona aumentou o índice de resistência da artéria arqueada mas não ocasionou aumento desse índice nas artérias uterinas. Não houve modificações nos parâmetros de fluxo nas artérias ilíacas quando comparados os dois tratamentos. Os autores concluíram que a hormonioterapia possui diferenças quando comparada com a tibolona na resistência vascular de algumas artérias. Os dados encontrados para as artéria uterinas diferem completamente do observado recentemente por

Botsis *et al.* (2006), que avaliaram o efeito da tibolona nas artérias uterinas e no endométrio, através de um estudo prospectivo, randomizado, envolvendo 62 mulheres saudáveis na menopausa, usando tibolona 2,5mg por 6 meses. Tanto o IP como o IR mostraram queda significativas já detectados no 3^o mês de tratamento com a tibolona.

Pan *et al.* (2002), avaliaram comparativamente o uso da tibolona na dosagem de 2,5mg e do esquema 0,625mg de CCE + 5mg de AMP durante 6 meses. Os dois tratamentos não mostraram modificações nos parâmetros dopplervelocimétricos nas artérias carótidas internas, externas e cerebral média. Como conclusão desse estudo, postularam que a tibolona e o esquema CCE + AMP não tiveram efeitos vasculares nesses vasos que irrigam o território cerebral. Estes dados estão em acordo com os obtidos em nosso estudo, mesmo considerando a diferença no calibre dos vasos estudados, e confirma a ausência de efeito da tibolona na circulação cerebral.

Em nosso meio, Grinbaum *et al.* (2003) estudaram o efeito da tibolona (2,5mg/dia) na resistência vascular das carótidas internas, artéria radial e poplítea, usando a dopplerveolcimetria. Nas carótidas internas não observaram modificações nos índices de pulsatilidade ao longo do estudo. Nas artérias radial houve diminuição no índice de pulsatilidade significantes no 3^o e 6^o mês, ao passo que nas artérias poplíteas, essa queda fora observada apenas no 6^o mês. A ausência de diferença observada na artéria carótida é semelhante ao observado em nosso estudo. A redução encontrada nos vasos periféricos, entretanto, difere do observado por Silvestri *et al.* (2005), que em estudo randomizado, duplo-cego, avaliaram o uso da tibolona, 0,625mg de estrogênio equino conjugado + 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona nos seguintes aspectos vasculares: vasodilatação; níveis de endotelina e síntese de nitratos. Os autores sugeriram que a terapia hormonal teve um impacto positivo nos parâmetro de fluxo da artéria braquial. Porém, o

uso da tibolona não demonstrou melhorar o fluxo da artéria braquial, como também levou a uma redução dos níveis plasmático da endotelina-1.

Battaglia *et al.*(2004) avaliaram 42 mulheres saudáveis na menopausa comparando os efeitos da tibolona 2,5mg (grupo 1; n=14) com 0,625mg de estrogênio equino conjugado + 5mg de acetato de medroxiprogesterona (grupo 2; n=14) e estradiol transdérmico 50µg + 5 mg MPA (grupo 3; n=14) determinando a concentração plasmática do troboxane, a viscosidade do plasma e as modificações nos índices de dopplervelocimetria nas artérias uterinas, carótidas internas e oftálmicas. O estudo foi realizado por 6 meses, sendo os dados coletados longitudinalmente no tempo zero, 1, 3 e 6 meses após o início das medicações. Em todos os 3 grupos de medicações, os índices de pulsatilidades das artérias uterinas, carótida interna e artérias oftálmicas reduziram significativamente durante o uso da medicação. Variações similares foram observadas no pico sistólico da carótida interna e oftálmica. Também observaram que a terapia hormonal e tibolona induziram uma profunda e rápida queda no tromboxane plasmático, bem como nos níveis de viscosidade do plasma.

Concluíram que tanto a hormonioterapia como a tibolona, parecem ter benefícios nos efeitos vasculares e nos parâmetros hematológicos plasmáticos. Os resultados obtidos diferem dos encontrados em nosso estudo e nos demais observados na literatura em todos os vasos analisados. Esta diferença pode ser explicada pela metodologia aplicada pois, ao contrario do utilizado em nosso estudo, Battaglia *et al* (2004) não realizaram um estudo placebo controlado. Mais ainda, o número de pacientes utilizado pode ter sido insuficiente.

Castelo-Branco *et al.* (2005), avaliaram o efeito da tibolona no fluxo da cerebral média e anterior através de um estudo prospectivo aberto. Mediram a espessura da íntima arterial bem como coletaram os índices de pulsatilidade através da

dopplervelocimetria, em um total de 116 mulheres menopausadas saudáveis por 48 semanas. Foram divididas em grupo A (n = 55) as quais receberam 2.5mg/dia de tibolona e grupo B (n = 61) que formaram o controle. Para avaliar a resistência vascular mediam o IP e para avaliar a espessura das placas, utilizavam o ultra-som convencional. As medidas eram feitas antes de iniciar as medicações e nas 12⁰, 24⁰, 36⁰ e 48⁰ semanas de tratamento. Concluíram que a tibolona foi capaz de reduzir o espessamento médio-intimal dessas artérias bem como melhorar a perfusão cerebral. Os resultados estão em discordância com os nossos, porém, esse estudo não foi randomizado, foi comparativo, era um estudo aberto, portanto, mais sujeito a vieses inter-observador bem como entre centros diferentes, com população mais heterogênea.

O manejo da TH implica conhecimentos cada vez mais complexos, para uma demanda cada vez maior de mulheres em climatério, em virtude da maior expectativa de vida. Entendemos que o resultado desta pesquisa poderá contribuir para maiores esclarecimentos a respeito das ações vasculares da tibolona e ampliar os horizontes de pesquisas para se definir o seu perfil de ações em TH.

Existe clara necessidade de se terem respostas a várias indagações que se tornaram patentes com a divulgação dos ensaios clínicos randomizados (HERS I, II e WHI), contrários aos dados observacionais e ao que era paradigma na TH. As indicações específicas para iniciar e continuar a TH e a informação sobre os riscos reais e não apenas dos riscos relativos são uma alternativa equilibrada. As indicações para a TH não mudaram: sintomas vasomotores acentuados e atrofia urogenital (SPEROFF, 2004). O esquema contínuo de CEE + MPA parece ter mais riscos do que benefícios para a maioria das mulheres. Estudos que permitam alternativas a esses compostos são promissores para melhor entendimento de toda a complexidade de ações dos hormônios no corpo humano.

Considerando-se que os efeitos avaliados nesses pequenos vasos podem ser considerados universais, e transportando-se esses achados, pode-se inferir que, para os esquemas terapêuticos utilizados nos ensaios clínicos que demonstraram efeitos cardiovasculares adversos com o uso da medicação hormonal, talvez a tibolona possa ser uma alternativa terapêutica livre deste riscos. Nos estudos HERS I, II e WHI, observou-se aumento de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, o que teve um impacto acentuado nos parâmetros de prescrição até então sedimentados.

O presente estudo demonstra não haver ação da tibolona nos vasos orbitais e, esse fato merece consideração quando da seleção da opção terapêutica em mulheres com indicação de TH. É importante incluir este resultado durante a avaliação para definir a relação risco/benefício do seu uso na TH. Sabe-se que as intenções baseadas na plausibilidade biológica são boas, porém, os níveis de evidência dos estudos experimentais são mais fortes. As mulheres com sintomas do climatério têm de fazer opções e cabe aos médicos individualizar as decisões terapêuticas e expor os resultados, trazendo a opinião delas para discussão e opção de tratamento. Hoje, uma análise dos benefícios clínicos deve ser prioritária e levar à introspecção, onde se deve contrabalançar o futuro risco (PRENTICE; PETTINGER; ANDERSON, 2005). O risco elevado de infarto e de AVC encontrado no estudo WHI pode ter sido decorrente da ação vasoconstritora do MPA. Assim, a tibolona passa ser uma opção interessante para as mulheres sintomáticas e com risco de eventos adversos no sistema cardiovascular.

A presente pesquisa oferece novos dados sobre esse excitante campo que é a ação endotelial dos hormônios usados na prática médica e espera-se contribuir com este tema para que novas propostas e estudos definam com mais clareza o papel da tibolona no rol da terapia dos sintomas menopausais e prevenção da osteoporose.

A expectativa é de que a conclusão apresentada seja importante elemento para definir nova aplicação clínica, especialmente em TH, onde o uso da tibolona pode ser uma importante alternativa por não potencializar eventos adversos na microcirculação, o que pode evitar o que foi observado no estudo WHI para eventos do sistema nervoso central.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos utilizando-se os índices dopplervelocimétricos, demonstraram que a tibolona não apresenta efeito vascular na artéria central da retina e artéria oftálmica, na dose utilizada e no período da observação.

REFERÊNCIAS

- ALTINTAS, O. *et al.* The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. **Ophthalmologica**, Basel, v.218,n2:p.120-9, Mar-Apr, 2004.
- ATALAY, E. *et al.* Early impact of hormone replacement therapy on vascular hemodynamics detected via ocular colour Doppler analysis. **Maturitas**, Antalya, Germany, v.11, n.50(4): p.82-282, 2005.
- ATILLA, H. *et al.* Effect of hormone replacement therapy on ocular hemodynamics in postmenopausal women. **Eur J Ophthalmol**, Berlin, v.11, n.3:p.80-277, 2001.
- ATTA, H.R. New applications in ultrasound technology. **Br J Ophthalmol**, London, v.83:p.1246-1249, 1999.
- BATTAGLIA, C. *et al.* Tibolone, oral or transdermal hormone replacement and colour Doppler analysis: a prospective, randomised pilot study. **Maturitas**, Bologna, v.20, n.48: p.55-446, 2004.
- BILL A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. **Physiol Rev.**, Washington, Jul; v.55,3:p.383-417, 1975.
- BELFORT, M.A. *et al.* Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.172,n.4,Pt 1:p.1273-8, Apr, 1995.
- BERGES, O. *et al.* Sonography of the eye and orbit with a multipurpose ultrasound unit. **J Radiol**, Paris, v.87, n.4:p.53-345, Apr, 2006.
- BLAISE,P.; GUILLAUME, S. Circadian variations in intraocular pressure and their clinical implications. **J Fr Ophthalmol**, Paris, v.28,n.3:p.317-25, Mar, 2005.
- BONILLA-MUSOLES, F. *et al.* Normal uterine arterial blood flow in postmenopausal women assessed by transvaginal color Doppler ultrasonography. **J Ultrasound Med**, New York, v.14,n.7:p.491-4; quiz 495-6, 1995.
- BORISOVA, S.A. Doppler ultrasonography in ophthalmology. **Vestn Oftalmol**, Autins, v.113, n.6: p.5-43, 1997.
- BOTSIS, D. *et al.* The effect of raloxifene and tibolone on the uterine blood flow and endometrial thickness: a transvaginal Doppler study. **Maturitas**, Atenas, v.53, n.3:p.8-362, 2006.
- CASTELO-BRANCO, C. *et al.* Vascular reactivity and atheromatous plaques in postmenopausal women on tibolone treatment. Open prospective study with Doppler ultrasonography in internal carotid artery. **Maturitas**, Barcelona, v.11,n.4:p.65-259, 2005.

CHATAIGNEAU, T. *et al.* Chronic treatment with progesterone but not medroxyprogesterone acetate restores the endothelial control of vascular tone in the mesenteric artery of ovariectomized rats. **Menopause**, Illkirch, v.11, n.3:p.63-255, 2004.

CHETRITE, GS.*et al.* Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effects of Org OD14 (Livial) and its metabolites on 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cells. **Anticancer Res.**, Paris, v.19, n.1: p.7-261, 1999.

DAVIS, S.R. The effects of tibolone on mood and libido.**Menopause**, Victoria, v.9, n.3: p.5-153, 2002.

DELORME, S. *et al.* Quantitative characterization of color Doppler images: reproducibility, accuracy, and limitations. **J. Clin. Ultrasound.**, New York, v.23, n.9: p.537-50, 1995.

DINH, H.; NATHAN, L. Medroxyprogesterone acetate does not antagonize estrogen-induced increases in endothelium-dependent vasodilation: potential clinical implications. **Fertil Steril**, Los Angeles, v.78, n.1: p.7-122, 2002.

DINIZ, A.L.D. *et al.* Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. **Radiol Bras**, São Paulo, v.37, n.4: p.287-290, 2004.

DÖREN, M. *et al.* Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, Münster, v.183, n.3: p.82-575, 2000.

EAGLE, M. Doppler ultrasound--basics revisited. **Br J Nurs**, London, v.8, n.21; p.24-30, 2006.

FALANY J.L.; FALANY, C.N. Regulation of estrogen sulfotransferase in human endometrial adenocarcinoma cells by progesterone. **Endocrinology**, Baltimore, v.137, n.4: p. 401-1395, Apr, 1996.

FALANY, J.L.; MACRINA, N.; FALANY. C.N. Sulfation of tibolone and tibolone metabolites by expressed human cytosolic sulfotransferases. **Steroid. Biochem. Mol. Biol.**, Birmingham, v.88, n.(4-5): p.91-383, 2004.

FAIT, T. *et al.* Present position of the hormonal replacement therapy. **Cas Lek Cesk.** Praha, v.143. n.7, p:52-447, 2004.

FARIA, A.F.M. **Ação do estrogênio na resistência vascular da artéria retiniana central na pós-menopausa avaliada por dopplerfluxometria** [Tese de doutorado], Ginecologia e Obstetrícia, Belo Horizonte, UFMG, 2005.

FERNANDES, H.M. *et al.* Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. **Acta Neurochir. Suppl.** Tyne, v.76: p.6-463, 2000.

FLEISCHER, A.C.; ANDREOTTI, R.F.; Color Doppler sonography in obstetrics and gynecology. **Expert Rev Med Devices**, Nashville, v.2, n 5: p 11-605, 2005.

FRANÇA, Júnia Lessa *et al.* **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. 7. ed. rev. e ampl. Belo Horizonte: UFMG, 2004.

FUJIOKA, S. *et al.* Classification of ophthalmic artery flow in patients with occlusive carotid artery disease. **Jpn J Ophthalmol**, Tokyo, v.50,n.3:p.224-8, May-Jun; 2006.

GABRIEL, S.R. *et al.* Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. **Cochrane Database Syst. Rev.** London, Apr v.18; n.2, 2005.

GARBE, E.; SUISSA, S. Hormone replacement therapy and acute coronary outcomes: methodological issues between randomized and observational studies. **Hum Reprod**, Oxford, v.19(1):p.8-13, Jan. 2004.

GENAZZANI, A.D. *et al.* Modulatory effects of a synthetic steroid (tibolone) and estradiol on spontaneous and GH-RH-induced GH secretion in postmenopausal women. **Maturitas**, Modena, v.28, n.1: p.27-33, 1997.

GERHARD, M. *et al.* Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women. **Circulation**, Dallas, v.98: p.1158-1163, 1998.

GOSLING, R.G.; KING, D.H. Arteries and Veins **Ultrasound angiology**, Edinburgh, 1st ed. Churchill-Livingstone In: Marcus AW, Adamson J, editors: p.61-71,1975.

GRINBAUM, M.L. *et al.* Evaluation of tibolone effect on arterial resistance in postmenopausal women **Climacteric**. São Paulo, v.6, n.2: p.8-151, 2003.

HAAS, J.S. *et al.* Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. **Ann Intern Med**. Philadelphia, v.140, n.3: p.8-184, 2004.

HASHIMOTO, M. *et al.* Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. **Circulation**. Tokio, v.92,n.12:p.3431-5, 1995.

HOFLING, M. *et al.* Different effects of tibolone and continuous combined estrogen plus progestogen hormone therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels--an association with mammographic density. **Gynecol. Endocrinol**. Stockholm, v.20, n.2: p.5-110, 2005.

JULIOUS, S.A. Sample sizes for clinical trials with normal data. **Stat. Med.**, Sheffield, v.23, n.12: p.86-1921, 2004.

KARADENIZ, M.Y. *et al.* Change in retrobulbar circulation during menstrual cycle assessed by Doppler ultrasound. **Ultrasound Med Biol**, Turkey, v.28, n.1: p.7-33, 2002.

KAUNITZ, A.M. Use of combination hormone replacement therapy in light of recent data from the Women's Health Initiative. **Medscape Womens Health**, Jacksonville, v.7, n.4, 2002.

KAWANO, H. *et al.* Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women. **Am J Cardiol**, Bethesda, v.87:p.238-240, 2001.

KELEMEN, M. *et al.* Hormone therapy and antioxidant vitamins do not improve endothelial vasodilator function in postmenopausal women with established coronary artery disease: a substudy of the Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) trial. **Atherosclerosis**. Baltimore, v.179, n.1: p.193-200, 2005.

KLOOSTERBOER, H.J. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. **J Steroid Biochem Mol Biol**, Pennsylvania, v. 70, n.2: p. 231-238, 2001.

LANN, E. *et al.* The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. **Climacteric**, Amsterdam, v.4, n.1: p. 28-41, 2001.

LANDGREN, M.B. *et al.* Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. **Maturitas**. Stockholm, v.14, n.3: p. 30-222, 2005.

MCDONOUGH, P.G. The randomized world is not without its imperfections: reflections on the Women's Health Initiative Study. **Fertil Steril**, Georgia, v.78,n.5:p.6-951, Nov, 2002.

MIKKONEN, R. Incidence and risk factors for delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media in adult and pediatric populations. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, Helsinki, v.1, n.1: p.5-11,1998.

MINSHALL, R. *et al.* Ovarian steroid protection against coronary artery hyperreactivity in Rhesus monkeys. **J Clin Endocrinol Metab**, Philadelphia, v.83:p.649-659, 1998.

MISHRA, R.G. *et al.* Medroxyprogesterone acetate and dihydrotestosterone induce coronary hyperreactivity in intact male rhesus monkeys. **J Clin Endocrinol Metab**, Portland, v.90, n.6: p. 14-3706, 2005.

MIYAGAWA K. *et al.* Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. **Nature Med**, London, v.3:p.324-327, 1997.

MORRIS, E.P. *et al.* Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, London, v.106, n.9: p.9-954,1999.

NELSON, H.D. *et al.* Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. **JAMA**. Chicago, v.21;p.288(7):872-81, Aug. 2002.

NEMETH, J. *et al.* Different autoregulation response to dynamic exercise in ophthalmic and central retinal arteries: a color Doppler study in healthy subjects. **Arch Clin Exp Ophthalmol**, London, v.240,n.10:p.835, 2002.

OISHI, A. *et al.* Medroxyprogesterone acetate attenuates estrogen-induced nitric oxide production in human umbilical vein endothelial cells. **Biochem Biophys Res Commun**, Tochigi, v.5, n.1: p.8-193, Nov, 2004.

OSTERLUND, M.K.; HURD, Y.L. Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. **Prog. Neurobiol.**, Huddinge, v.64,n.3: p.67-251, 2001.

PAN, H.A. *et al.* Flow resistance in carotid and middle cerebral arteries in postmenopausal women: a comparative study of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy. **Climacteric**. Tainan, v.5, n.3: p.65-259, 2002.

PAPACCI, P. *et al.* Doppler ultrasound of blood flow velocities in ophthalmic and central retinal arteries during the early neonatal period. **Am J Ophthalmol**, Chicago, v.126,n.5:p.691-7, 1998.

PEDERSEN, A.T.; OTTESEN, B. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Epidemiology or randomized clinical trials--time out for hormone replacement therapy studies? **Hum Reprod**, Oxford, v.18,n.11:p.2241-4, 2003.

PEDERSEN, N.G. *et al.* Progestins used in hormonal replacement therapy display different effects in coronary arteries from New Zealand white rabbits. **Maturitas**, Antalya, Germany, v.10, n. 49(4): p.14-304, 2004.

PIRHONEN, J.P. *et al.* Long-term effects of hormone replacement therapy on the uterus and on uterine circulation. **Am J. Obstet. Gynecol**, Saint Louis, v.168,n.2:p.620-30, 1993.

POULSEN, J.K.; KIM, W.Y. Measurement of volumetric flow with no angle correction using multiplanar pulsed Doppler ultrasound. **IEEE. Trans Biomed Eng**, London, v.43,n.6,p.589-99, 1996.

PRENTICE, R.L.; PETTINGER, M.; ANDERSON, G.L. Statistical issues arising in the Women's Health Initiative. **Biometrics**, London, v.61,n.4:p899-911; discussion 911-41, 2005.

PYSHKINA, L.I. *et al.* Cerebral hemodynamics in occlusive diseases of major extracranial arteries, **Zh. Nevropatol. Psikiatr**, Berlin, 89(7):86-8, 1989.

QUARANTA, L. *et al.* Color Doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement. **Ophthalmology**, Brescia, v.104,n.4: p.8-653, 1997.

RISKIN-MASHIAH, S.; BELFORT, M.A. Preeclampsia is associated with global cerebral hemodynamic changes. **J Soc Gynecol Investig**, New York, v.12,n.4:p.253-6. 2005.

ROTNITZKY, A. *et al.* Methods for conducting sensitivity analysis of trials with potentially nonignorable competing causes of censoring. **Biometrics**, Madison, v.57, n1: p.13-103, 2001.

SARREL, P. The differential effects of oestrogens and progestins on vascular tone. **Human. Reprod**, Oxford, v.5:p.205-209, 1999.

SCHNEIDER, H.P. Hormone replacement therapy - less is often more. **Zentralbl Gynakol**, Berlim, v.123, n.9: p.72-546, Sep, 2001.

SCHVED, J.F.; BIRON, C. Progestogens, progesterone, coagulation and vascular tone. **Gynecol Obstet Fertil**. Montpellier, v.30, n.5: p.6-421, May, 2002.

SCHATZ, F. *et al.* Tibolone and its metabolites enhance tissue factor and PAI-1 expression in human endometrial stromal cells: Evidence of progestogenic effects. **Steroids**, New Haven, v. 70, n.12: p.5-840, 2005.

SILVESTRI, A. *et al.* Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and tibolone on endothelial function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. **Maturitas**, Roma, v.50, n.4: p.11-305, 2005.

SOMUNKIRAN, A. *et al.* Effects of tibolone on blood flow resistance and intima-media thickness of the carotid arteries: effect of time since menopause. **Climacteric**, Duzce, Turkey, v.9, n.1: p.59-65, 2006.

SOUZA, M.A.M; GEBER, S.; SOUZA, G.V. Efeito vascular do acetato de medroxiprogesterona nas artérias oftálmica e central da retina. Ensaio clínico randomizado triplo cego e estudo dopplervelocimétrico. **RBGO**, Ribeirão Preto, *in abstract*, outubro, 2007.

SPEROFF, L. **A clinical guide for contraception**. 2nd edition. Williams & Wilkins; Baltimore; 1996.

SPEROFF, L. A clinician's review of the WHI-related literature. **Int J Fertil Womens Med**, Sidney, v.49, n.6: p.252-67, Nov-Dec, 2004.

STECKELBROECK, S. *et al.* Tibolone metabolism in human liver is catalyzed by 3alpha/3beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities of the four isoforms of the aldo-keto reductase (AKR)1C subfamily. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Philadelphia, v.16, n.3: p. 9-1300, 2006.

STUART, B.; DRUMM, J.; FITZGERALD, D.E.; DUGNAN, N.M.; Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.87, n.9: p.780, 1980.

SUPARTO, I.H. *et al.* A comparison of two progestins on myocardial ischemia-reperfusion injury in ovariectomized monkeys receiving estrogen therapy. **Primate Research J. Coron. Artery Dis**, [s.l.], v.16, n.5: p.8-301, 2005.

TESSLER, F.N.; Inter- and intra-observer variability of Doppler peak velocity measurements: an in-vitro study. **Ultrasound Med Biol.**, Los Angeles, v.16, n.7:p.71-653, 1990.

THOMAS, T. *et al.* Progestins initiate adverse events of menopausal estrogen therapy. **Climacteric**, Tampa, v.6,n.4:p.293-301, 2003.

TIMMER, C. J. *et al.* Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women. **British J. of C. Pharmacology**, New Jersey, v.54, n. 2, p:101–106, 2002.

TIMINS, J.K. Current issues in hormone replacement therapy. **N. J. Med.**, New Jersey, v.101, n.3, p:7-21, Mar, 2004.

TOKER, E. *et al.* The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. **Acta Ophthalmol Scand**, Copenhagen, v.81,n.6:p.617-24, 2003.

TRANQUART, F. *et al.* Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. **J. Clin. Ultrasound.**, Bretonneau , v. 31, n.5: p. 73-258,2003.

TSAI, M.J; O'MALLEY, B.W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. **Annu. Rev. Biochem.**, Paris, v.63:p.451–486,1994.

UNAL, B. *et al.* Evaluation of differences between observers and automatic-manual measurements in calculation of Doppler parameters. **J Ultrasound Med**, New York, v.23,n.8:p.1041-8, 2004.

USTYMOWICZ, A. *et al.* Variations of Doppler blood flow parameters in central retinal artery in relation to position of sample volume. **Klin Oczna**, Bialymstoku, v.101, n.6: p.4-441, 1999.

VENTURINI, M. *et al.* Ocular color Doppler echography: the examination technic, identification and flowmetry of the orbital vessels. **Radiol Med**, Torino, v.91, n.1-2: p.5-60, 1996.

VIANA, L.C. **Análise dopplerfluxométrica da artéria central da retina durante o ciclo menstrual** [Tese de Mestrado], Ginecologia e Obstetrícia, Belo Horizonte, UFMG, 2002.

VOS, R.M.E. *et al.* The in Vivo Human Metabolism of Tibolone. **Drug Metab Dispos**, Oss, v.30, n.2: p.106-112, 2002.

WAGNER, J.D.; KAPLAN, J.R.; BURKMAN, R.T. Reproductive hormones and cardiovascular disease mechanism of action and clinical implications. **Obstet Gynecol Clin North Am**, Winston-Salem, v.29, n.3: p.93-475, Sep, 2002.

WEGIENKA, G.; HAVSTAD, S.; KELSEY, J.L. Menopausal Hormone Therapy in a Health Maintenance Organization before and after Women's Health Initiative Hormone Trials Termination. **J Womens Health**, Boxtel, v.15,n.4:p.369-78, 2006.

WHITE, M. *et al.* Estrogen, progesterone, and vascular reactivity: potential cellular mechanisms. **Endocrine Rev.**, Chevy Chase, v.16:p.739-751, 1995.

WHITEHEAD, M.I. *et al.* Clinical considerations in the management of the menopause: the endometrium. **Postgrad Med J**, London, v.54, n. 2, p:69-73, 1978.

WIEGRATZ, I; SANGER, N; KUHL, H. Formation of 7 alpha-methyl-ethinyl estradiol during treatment with tibolone. **Menopause**, Frankfurt, v.9, n.4, p:5-293, 2002.

WONG, J. *et al.* Hormone replacement use, arterial distensibility, cardiac structure and circadian blood pressure profile in menopausal women. **Blood Press**, Oslo, v.14,n.1:p.12-20, 2005.

XING, D. *et al.* Estradiol and progestins differentially modulate leukocyte infiltration after vascular injury. **Circulation**, Birmingham, v. 20, n.109: p.41-234, 2004.

YNGVE, A. *et al.* The Women's Health Initiative. What is on trial: nutrition and chronic disease? Or misinterpreted science, media havoc and the sound of silence from peers? **Public Health Nutr**, Huddinge, v.9, n.2:p.72-269, 2006.

YUSUF, S.; COLLINS, R.; PETO, R. Why do we need some large, simple randomized trials? **Stat Med**. [s.l.], v.3, n.4: p.22-409, 1984.

ZAIDI, J. *et al.* Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period. **Hum Reprod**, Oxford, v.10,n.7:p.1642-6, 1995.

APÊNDICE A - Consentimento pós-informado

Eu.....

C.I.:.....

Declaro estar de acordo em participar do presente estudo, tendo entendido que o mesmo tem objetivo de avaliar as artérias dos meus olhos, e que os conhecimentos obtidos poderão ajudar diversas pessoas, mesmo que não haja benefício direto para mim neste momento. Entendo que os exames que realizarei não me causarão riscos ou desconfortos nem interferirão em meu bem estar.

Entendo que poderei estar utilizando medicamento habituais para mulheres na menopausa ou placebo por um período de 30 dias e que nenhum dos compostos me causará efeitos adversos não me expondo a riscos. Após este período poderei manter o uso da medicação se me for conveniente.

Entendo que não serei obrigada a manter o uso dos medicamentos se não desejar, independente de qual seja o motivo.

Compreendo que existem outras formas de uso da terapia de reposição hormonal e que esta não difere das demais.

Entendo que estarei sob os cuidados da responsável pelo estudo durante todo este período, podendo recorrer à mesma sempre que julgar necessário.

Todos os detalhes sobre o exame a ser realizado me foram explicados e serão repetidos quando da realização do mesmo.

Por fim, entendo que a minha participação no estudo é voluntária não havendo nenhum tipo de remuneração ou indenização ao final.

Permito ao pesquisador a utilização dos dados obtidos nos exames em mim realizados, para serem incluídos na pesquisa, sem que isso implique na minha identificação.

ASS.:.....

MÉDICOS COORDENADORES :

Selmo Geber (31 - 21026363) CRM: 22188

Marco Aurélio Martins de Souza (38 - 32221771) CRM:16 723

DATA: ____/____/____

Montes Claros – MG

APÊNDICE B – Ficha clínica

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: - N° estudo: N°registro: Grupo de medicamento: N° estudo: MENOPAUSA HÁ / / Idade: 1 anos Altura: 2 cm Peso: 3 Kg**Tempo: 0** Data 4 / / FQ: 5 bpm PA: 6 / 7 mmHg MAMOGRAFIA NORMAL SIM ☐Estradiol Sérico: 8 Dosagem do FHS: 9 pg/ml Colesterol Total: mg/dlHDL: 10 mg/dl LDL: 11 mg/dl VLDL: 12 mg/dlTriglicérides: 14 mg/dlDOPPLERVELOCIMETRIA DOS VASOS ORBITAIS

ARTÉRIA OFTÁLMICA OLHO DIREITO

IP O D: , IR O D , S/D O D ,

ARTERIA OFTÁLMICA OLHO ESQUERDO

IP O D: , IR O D , S/D O D ,

ARTERIA CENTRAL DA RETINA OLHO DIREITO

IP O D: , IR O D , S/D O D ,

ARTERIA CENTRAL DA RETINA OLHO ESQUERDO

IP O D: , IR O D , S/D O D ,**Tempo: 30 DIAS RETORNO**Data / /

ARTERIA OFTÁLMICA OLHO DIREITO

IP O D: , IR O D , S/D O D ,

ARTERIA OFTÁLMICA OLHO ESQUERDO

IP O D: , IR O D , S/D O D ,

ARTERIA CENTRAL DA RETINA OLHO DIREITO

IP O D: , IR O D , S/D O D ,

ARTERIA CENTRAL DA RETINA OLHO ESQUERDO

IP O D: , IR O D , S/D O D ,Quantos dias deixou de tomar o remédio? 20 FQ: 21 bpmPeso: 22 Kg PA: 23 / 24 mmHg

ANEXO A – Parecer ético

Recebi do Colegiado de Pós-Graduação em Saúde da Mulher para avaliação a proposta do Professor Selmo Geber quanto a mudança do estudo do aluno Marco Aurélio Martins de Souza na sua tese de Doutorado.

Documentos presentes:

Carta de encaminhamento ao Programa de Saúde da Mulher pelo Professor Selmo Geber
Parecer consubstanciado da Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG
Protocolo de Pesquisa
Carta de aprovação do projeto pelo COEP-UFMG

Mérito: O presente projeto apresentado pelo Professor Selmo Geber segue uma linha de pesquisa do professor e que originou inclusive a tese de Doutorado de uma professora deste departamento, Professora Alice Melgaço, fato este que inclusive esta citado no parecer consubstanciado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG. O presente projeto faz parte desta pesquisa que foi aprovada por todos os órgãos competentes da Universidade como a Câmara Departamental e COEP-UFMG.

O projeto é bastante interessante e apresenta metodologia atual que pode implicar em um maior conhecimento da fisiologia da mulher no climatério e da resposta a medicações, sendo pela revisão da literatura um estudo inédito.

Voto: O projeto esta bem estruturado e a meu ver não existem implicações éticas quanto ao mesmo, que justifiquem a não aceitação como tema para Tese de Doutorado do aluno Marco Aurélio. Somos portanto, SMJ pela aprovação do estudo "Avaliação dos efeitos da Tibolona na resistência da artéria central da retina, medida pela dopplerfluxometria" como tema da tese do aluno Marco Aurélio Martins de Souza.

Atenciosamente,

Professor Henrique Vitor Leite

*Aprovado
"ad. Re/encaminhado"
B. A. 25/06/07
[Assinatura]*



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO

Montes Claros, 22 de dezembro de 2006.

Processo N.º **536/06**.

Título do Projeto: **ESTUDO DOPPLERVELOCIMETRICO DAS ARTÉRIAS CENTRAL DA RETINA, OFTÁLMICA, CAROTIDA INTERNA E UTERINAS EM PACIENTES NO CLIMATÉRIO ANTES E APÓS TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL.**

Coordenador: **Prof. Dr. Marco Aurélio Martins de Souza.**

Relatora: **Profa. Ms Vânia Silva Vilas Boas Vieira Lopes.**

Histórico

Devido ao expressivo e crescente número de mulheres na peri e pós-menopausa, aumenta a importância do tratamento de reposição hormonal, para alívio das queixas e doenças associadas, tendo importante papel socioeconômico e médico em países industrializados. O objetivo principal da Terapia de Reposição Hormonal é melhorar o estado físico e psicológico das mulheres que apresentam distúrbios climatéricos, levando à melhoria de sua qualidade de vida. Diversos estudos demonstram o efeito da TIBOLONA sobre os vasos sanguíneos de grande calibre, entretanto até o momento, não existe na literatura estudo semelhante em que se tenta avaliar três compartimentos vasculares importantes: olhos, cérebros e útero, tendo como base a microcirculação.

Mérito

Esse estudo tem por objetivo estudar os efeitos da Terapia de Reposição com TIBOLONA sobre a resistência vascular das artérias retinianas, caróticas internas e uterinas em pacientes na pós-menopausa, medida pela Dopplerfluxometria colorida. Os indivíduos a serem avaliados serão recrutados a partir do ambulatório de ginecologia da Unimontes. O risco em participar do estudo é pequeno, pois o período de uso da medicação é muito curto e esse medicamento é largamente usado em reposição hormonal.

Parecer

A presidência do Comitê de Ética da Unimontes analisou o processo **536**, e entende que o mesmo está completo e dentro das normas do Comitê e das Resoluções do Conselho Nacional da Saúde/Ministério da Saúde. Sendo assim, somos pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa.


 **Profª. Vânia Silva Vilas Boas Vieira Lopes**
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes

Ata reunião do Departamento

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](#)