

Composição Corpórea, Distribuição de Gordura e Metabolismo de Repouso em Mulheres Histerectomizadas no Climatério - Há Diferenças de Acordo com a Forma da Administração do Estrogênio?

*Cristiana Maria R.F. dos Reis
Nilson R. de Melo
Denise P. Vezzoso
Eduardo de S. Meirelles
Alfredo Halpern*

*Grupo de Obesidade e Doenças
Metabólicas da Disciplina de
Endocrinologia e Metabologia do
Hospital das Clínicas da FMUSP, SP.*

RESUMO

As mulheres no climatério sofrem inúmeras alterações metabólicas, cardiovasculares e de composição corporal. A terapêutica de reposição hormonal (TRH) vem alcançando importância na atualidade, tornando-se quase um consenso que a mulher após a menopausa deve receber hormônios, pelos benefícios que trazem para a saúde, tais como prevenção de doenças coronarianas e osteoporose. A forma de administração de estrogênios influi em uma série de parâmetros metabólicos; é sabido, por exemplo, que a administração oral provoca uma elevação no hormônio de crescimento (GH) e uma diminuição do IGFI; quanto à forma (transdérmica), os estudos ainda não são conclusivos quanto aos níveis do GH e IGFI. Por outro lado, o GH e o IGFI podem agir de maneiras diferentes no metabolismo lipídico, ósseo e na distribuição de gordura corpórea. O objetivo deste trabalho foi estudar as variações da distribuição visceral de gordura nas diferentes formas de administração estrogênica e, particularmente, verificar se a forma de administração do hormônio altera a quantidade de gordura visceral. Foram estudadas 33 mulheres no climatério, histerectomizadas, divididas em 3 grupos: 1) 13 pacientes recebendo estrogênio equino conjugado 0,625mg via oral diariamente; 2) 10 pacientes recebendo 17 β estradiol TTS 50 2x/semana via transdérmica e; 3) 10 pacientes recebendo placebo. Estas pacientes foram submetidas: a) análise da composição corporal pelos métodos de bioimpedância (RJL 101-A) e densitometria óssea e corpórea (DEXA); b) análise da distribuição de gordura, particularmente de adiposidade visceral, pela tomografia computadorizada abdominal e; c) medida do metabolismo de repouso pelo calorímetro DELTA-TRAC. Foram ainda feitas dosagens laboratoriais de colesterol total e frações, triglicérides e glicemia aos 0, 6 e 12 meses. Não observamos diferenças estatísticas significativas nos parâmetros estudados em nenhum dos 3 grupos (placebo, estrógeno oral e estrogênio transdérmico), embora notamos tendência a maior ganho de peso nos grupos com estrógenos e tendência a maior ganho de massa magra no grupo com estrogênio transdérmico. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/2: 178-85**)

Unitermos: Estrogênio; Menopausa; Composição corpórea; Gordura visceral.

ABSTRACT

Women in climacteric go through several metabolic, cardiovascular and body composition alterations. Hormone replacement therapy (HRT) has gained importance, and it is nearly a consensus that post-menopausal women should be given hormones due to benefits to health, such as prevention from coronary artery disease and osteoporosis. Administration of estrogens influence a series of metabolic parameters: orally administered, it causes increase in growth hormone levels and decrease in IGFI; as to transdermal route, the studies are not conclusive in relation to GH and IGFI levels. On the other hand, GH and IGFI may interfere in different ways in lipid and bone metabolism and in body fat distribution. The objective of this paper was to study variations in visceral fat distribution in

different estrogen administration routes and, particularly, to check if administration route alters visceral fat amount. We studied 33 hysterectomized women, in climacteric, and divided them into three groups: 1) 13 patients taking conjugated equine estrogen 0.625mg/day PO; 2) 10 patients taking 17 β estradiol TTS 50, twice a week, transdermal route; 3) 10 patients taking placebo. These patients were submitted to: a) body composition analysis by means of bioimpedance analysis methods (RJL 101-A), bone and body densitometry (DEXA); b) fat distribution analysis, mainly visceral adiposity, by abdominal computerized tomography; c) rest metabolism measurement by DELTA-TRAC calorimeter. The subjects were assessed by the following laboratorial tests: cholesterol – total and fractions, triglycerides and glucose at 0, 6 and 12 months. Our results show a tendency to weight gain in the hormone taking groups in comparison with placebo group, and a tendency to increase in lean body mass measured by densitometry in the transdermal group when compared with the oral route group. This tendency did not attain statistical difference. Visceral fat amount did not change as observed by computerized tomography and also the basal metabolic rate was not different. (Arq Bras Endocrinol Metab 1999;44/2: 178-85)

Keywords: Estrogen; Menopause; Body composition; Visceral fat

OS ÚLTIMOS ANOS TROUXERAM UMA GRANDE quantidade de informações sobre a menopausa. Há, por exemplo, evidências inquestionáveis de aumento das doenças coronarianas e riscos cardiovasculares no período da perimenopausa e climatério (1-7).

Diversos estudos revelam uma relação entre gordura corpórea e os riscos cardiovasculares. Nas mulheres, geralmente o depósito de gordura se faz nas regiões do quadril e das coxas, constituindo a assim chamada distribuição ginoide de gordura. Nos homens, o depósito de gordura acontece predominantemente na região do abdômen, a chamada distribuição andróide, a qual está diretamente associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e alterações do perfil lipídico, efeitos não observados na distribuição ginoide (8-12).

Muitos estudos demonstram que, em mulheres na pré-menopausa, a atividade da lipase lipoprotéica é maior nas regiões glúteo-femural e mamária do que na região abdominal (13-15).

Rebuffé-Scrive et al., em 1986 (16), demonstraram a ação dos esteróides sexuais na atividade da lipase lipoprotéica em diferentes regiões. Na menopausa não foi encontrado aumento do depósito de gordura nas regiões glúteo-femural e mamária, mas

sim de depósito de gordura na região abdominal. Este e outros estudos (13-16) sugerem fortemente que, em decorrência da diminuição dos níveis dos esteróides sexuais no climatério, há diminuição da atividade lipolítica no tecido adiposo abdominal e da ação da lipase lipoprotéica no tecido adiposo fêmuro-glúteo (13-16,24,50,60).

A composição corporal na mulher, a partir da 3ª década, sofre modificações tais como um aumento de massa gorda de 5 a 10% (1,5 a 2,5kg), por década e diminuição de massa magra de 2,5% (1,0 a 1,5kg), por década (61,62).

Wing et al., em 1991, mostraram num estudo prospectivo com 541 mulheres na pré-menopausa, e reestudadas após 3 anos, que todas ganharam peso, em média 2,25kg. Houve, porém, uma tendência não significativa de aumento de peso nas mulheres que receberam hormônios, sendo que uma pequena porcentagem (3%) perdeu peso com a realização diária de exercícios (50).

Reubinoff et al., em 1995, estudaram 63 mulheres na menopausa durante um ano, e dividiram-nas em dois grupos: um com reposição hormonal e outro sem ela.

Ambos os grupos tiveram aumento de peso significativo, em torno de 2,1kg. As medidas de cintura e quadril, porém, diminuíram significativamente nas mulheres que receberam hormônios (51).

Ley et al., em 1992, mostraram, através da utilização da DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*), que a distribuição de gordura em mulheres na pré-menopausa é diferente da distribuição em mulheres na pós-menopausa, sendo que as mulheres na pós-menopausa têm 20% a mais de massa gordurosa (52). Kritz - Silverstein et al., em 1996, demonstraram, num estudo prospectivo de 15 anos, que num grupo de 671 mulheres, com e sem reposição hormonal, todas ganharam peso igualmente (47).

Aceita-se, hoje em dia, que a reposição hormonal por si só não modifica o peso no climatério e que o envelhecimento fisiológico, com o decorrer dos anos, é acompanhado de mudanças na composição corpórea e no metabolismo, tais como: a) diminuição de massa óssea e massa magra com aumento de massa gorda; b) diminuição do metabolismo basal (Pochlman et al., 1995) (12,21,29,39,53).

A terapêutica de reposição hormonal vem adquirindo importância na atualidade, sendo já consensual que, pelos benefícios que traz à saúde, a mulher deve receber hormônios no climatério, desde que não haja contra-indicação do seu uso (32,41,49). Os esteróides sexuais mais utilizados são: o estrógeno equino conjugado (via oral) e o

17 β estradiol (via transdérmica). A forma de administração estrogênica influi em uma série de parâmetros metabólicos. Em relação ao eixo do GH - IGF 1 (Hormônio do Crescimento-Somatomedina) é sabido que a administração oral provoca uma diminuição do IGF 1, pois sua metabolização hepática inibe a formação do RNA mensageiro de IGF 1 (IGF 1 mRNA) e por retroalimentação negativa leva ao conseqüente aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH) (18,33-38).

Quanto à forma parenteral, os estudos não são conclusivos. Weissberger et al., em 1991, mostraram aumento dos níveis de IGF 1 durante a administração parenteral, porém, Campagnoli et al., em 1997, mostraram que a associação com a progesterona influi nestes resultados, ou seja, progesterona androgênica com estrógeno oral ou transdérmico leva ao aumento do IGF 1 e do hormônio de crescimento (GH), enfatizando a forte ação hepatocelular da progesterona androgênica (33-35).

Por outro lado, o hormônio de crescimento (GH), como já é sabido, promove lipólise. Este efeito foi demonstrado por Ottoson et al., em 1995, em cultura de tecido adiposo humano (64).

O efeito lipolítico do GH leva ao aumento de ácidos graxos livres na circulação e do seu fluxo para o fígado (63,64).

Edén et al., em 1997, estudaram os efeitos do GH na lipase hepática (HL) e na lipase lipoprotéica (LPL) em ratos hipofisectomizados, e verificaram que o GH leva um aumento na LPL muscular e do coração e não altera a LPL do tecido adiposo. Por outro lado, a administração do IGF 1 inibe a atividade da LPL do tecido adiposo e não influi na atividade da LPL muscular (63,64).

Quanto aos efeitos do GH e do IGF 1 nas lipoproteínas circulantes, temos uma diminuição do LDL colesterol e aumento do HDL colesterol em ambos; porém, o GH aumenta triglicérides e LP (a), efeito não observado com o IGF 1.

O'Sullivan et al., em 1998, mostraram que a ação do estrogênio oral na composição corpórea é semelhante à do envelhecimento fisiológico, que é acompanhado de aumento de 5% da massa gorda e diminuição de 2% da massa magra. Este fato, não observado na forma parenteral, pode ser explicado pela supressão da oxidação lipídica e da supressão crônica dos níveis de IGF 1 (48).

Quanto ao metabolismo ósseo, vários estudos mostram o efeito anabólico do IGF 1 no tecido ósseo (26-28,42-46).

O IGF 1 age a nível de procolágeno, influenciando na função osteoblástica e estimulação óssea. Ho et al.,

em 1992, demonstraram que ambas as formas, oral e transdérmica, suprimem a perda de cálcio urinário. A integridade da estrutura do tecido ósseo no entanto é melhor conservada na forma transdérmica (43).

Estudos epidemiológicos demonstram que níveis elevados de colesterol total, LDL colesterol e triglicérides estão associados com maior incidência de doença cardíaca coronariana e doença cardiovascular, ao passo que níveis aumentados de HDL colesterol estão associados com menor incidência de doenças coronarianas

Níveis aumentados de apoproteína A e diminuídos de apoproteína B também estão associados com menor incidência de doenças cardíacas coronarianas (54,66,67).

Os esteróides sexuais, estrógeno e progesterona podem modificar o risco de doença cardiovascular, favorável ou desfavoravelmente, dependendo do tipo utilizado. Os estrógenos orais com radical etinil e os estrógenos eqüinos conjugados diminuem o LDL colesterol e elevam o HDL colesterol, porém, podem aumentar os triglicérides. Já o estradiol via parenteral apresenta poucos efeitos nos triglicérides, reduzindo o LDL e elevando também o HDL colesterol (54,59,60).

Grady et al. (32), em 1992, mostraram que 0,625mg de estrógenos eqüinos conjugados ou seu equivalente em outro tipo de estrógeno diminuíram o LDL colesterol em 10 a 15% e aumentaram o HDL colesterol de 10 a 15%.

Os progestágenos têm papel importante porque, na presença do útero, há aumento de risco relativo de câncer endometrial quando só se utiliza o estrógeno.

Geralmente os progestágenos têm efeitos opostos aos estrógenos, aumentando o LDL colesterol e diminuindo o HDL colesterol e os triglicérides.

Os progestágenos mais androgênicos, por exemplo o levonorgestrel, têm maiores efeitos hipercolesterolemicos do que o acetato de medroxiprogesterona. Uma combinação de estrógenos eqüinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona diminui o LDL e aumenta o HDL colesterol, enquanto uma combinação progestagênica dominante pode aumentar o LDL e diminuir o HDL colesterol (Godsland et al., 1993) (59).

A forma transdérmica em associação com norestisterona (progesterona androgênica) determina a queda do colesterol total, do LDL colesterol e da apoproteína B, concomitantemente com elevação do HDL colesterol e da apoproteína A (54).

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina parecem ter um importante papel na associação entre

metabolismo lipídico e distribuição adiposa, sendo que mulheres na menopausa, com reposição estrogênica, apresentam níveis de insulina mais baixos, quando comparadas com mulheres sem reposição (Evans et al., 1984, Després et al., 1990, Barrett-Connor & Laakso 1990) (59,65-67).

Godsland et al., em 1993, mostraram uma pequena mas significativa piora de tolerância à glicose na forma oral, em relação à transdérmica (59). O'Sullivan et al., em 1995, não encontraram diferença nos níveis de glicemia e insulina demonstradas em CLAMP. A forma parenteral, porém, leva a uma pequena mas significativa diminuição dos níveis de ácidos graxos, melhorando a ação da insulina no metabolismo lipídico, sendo provavelmente mais indicado em diabéticos (17,40).

Estas considerações levam como conseqüência à hipótese de que a apresentação do estrogênio oral ou transdérmico difere em relação ao metabolismo glicídico, lipídico e em relação aos níveis de GH e IGF 1. É possível, também, que sejam observadas diferenças na composição corpórea e no metabolismo de repouso quando comparadas às duas formas de administração destes esteróides.

OBJETIVOS DO ESTUDO

- 1) **Primário:** Verificação de diferenças na ação do estrogênio oral e parenteral na composição corpórea, assim como na distribuição do tecido adiposo e no metabolismo de repouso.
- 2) **Secundário:** Verificação de diferenças da ação do estrogênio oral e parenteral nos padrões de glicemia, de lípidos bioquímicos e plasmáticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudadas 33 mulheres no climatério (comprovado por dosagens hormonais e história clínica sugestiva), até 65 anos de idade, hysterectomizadas (para evitar utilização de progestágeno), sem contra-indicações para o uso de estrogênio, sem diabetes mellitus, hepatopatia, nefropatia, hipertensão arterial e sem uso de medicações que pudessem interferir no estudo. Estas pacientes foram divididas em três grupos:

- a) pacientes recebendo estrogênio equino conjugado: Premarin 0,625mg via oral, uma vez ao dia;
- b) pacientes com 17b estradiol transdérmico TTS 50, duas vezes por semana;
- c) grupo controle recebendo placebo.

Quanto à análise de composição corpórea e distribuição do tecido adiposo, as pacientes foram submetidas aos métodos: de Bioimpedância (RJL 101 A) (19,20,23), Densitometria óssea e corpórea (DEXA) (21,22,24) e Tomografia abdominal (25).

A medida do metabolismo de repouso foi feito pelo calorímetro DELTA-TRAC (31).

As pacientes foram submetidas a avaliação clínica, mensalmente, e a dosagens laboratoriais de glicemia, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicérides. Aos 6 e 12 meses foram avaliados, novamente, a composição corpórea, a distribuição do tecido adiposo e do metabolismo de repouso.

As estatísticas descritivas (média e desvio padrão) foram realizadas utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis para comparar os grupos oral, transdérmico e placebo, e inclusive para as medidas iniciais, intermediárias e finais nas variáveis estudadas. O nível de significância foi considerado de 95%.

RESULTADOS

Os grupos eram semelhantes quanto à idade, ao peso e ao índice de massa corpórea (IMC). Após os 6 a 12 meses todas as mulheres ganharam peso. Houve porém uma tendência a ganho de peso maior nas mulheres que receberam hormônios quando comparadas ao grupo placebo, embora tal ganho de peso não atingisse significância estatística (tabelas 1 e 2).

A análise da composição corpórea pelo método do DEXA não evidenciou diferenças significativas entre os 3 grupos em relação massa magra, massa gorda e massa óssea nem no início, nem ao 6 e 12 meses (tabelas 3, 4 e 5).

Tabela 1 - Peso em kg (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	62,7 ± 10,4	63,44 ± 10,62	63,94 ± 11,09
Transdérmico	64,3 ± 9,9	65,96 ± 10,71	65,75 ± 10,49
Placebo	66,3 ± 10,2	65,07 ± 10,56	66,44 ± 11,12
	P = 0,52	P = 0,70	P = 0,74

Tabela 2 - IMC em kg/m² (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	24,56 ± 3,14	24,78 ± 3,13	24,86 ± 3,29
Transdérmico	26,82 ± 3,80	27,43 ± 3,77	27,38 ± 3,93
Placebo	25,86 ± 3,66	25,78 ± 3,77	26,00 ± 4,17
	P = 0,32	P = 0,33	P = 0,28

Tabela 3 - DEXA Massa Magra em kg (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	36,83 ± 3,22	36,55 ± 4,01	35,04 ± 3,38
Transdémico	34,69 ± 4,30	34,16 ± 5,24	35,47 ± 4,31
Placebo	36,68 ± 4,73	37,66 ± 4,75	38,03 ± 4,09
	P = 0,43	P = 0,25	P = 0,22

Tabela 4 - DEXA Massa Gorda em kg (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	23,05 ± 8,13	23,76 ± 8,38	25,79 ± 0,38
Transdémico	26,54 ± 6,04	27,97 ± 5,34	26,80 ± 5,92
Placebo	27,18 ± 6,41	25,10 ± 7,84	24,83 ± 7,70
	P = 0,36	P = 0,39	P = 0,98

Tabela 5 - Densitometria Óssea em g/cm² (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	1016 ± 0,14	1004 ± 0,14	1011 ± 0,14
Transdémico	1067 ± 0,80	1082 ± 0,80	1090 ± 0,74
Placebo	1037 ± 0,58	1032 ± 0,58	1029 ± 0,60
	P = 0,35	P = 0,15	P = 0,11

Tabela 6 - Tomografia Abdominal em cm²/área de gordura visceral (média ± dp).

	Início	1 ano
Oral	86,00 ± 34,80	83,33 ± 37,30
Transdémico	103,12 ± 44,03	100,92 ± 43,90
Placebo	107,27 ± 55,88	104,74 ± 55,79
	P = 0,49	P = 0,54

Tabela 7 - Calorimetria em Kcal/24h (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	1280 ± 128	1316 ± 155	1253 ± 182
Transd	1306 ± 113	1251 ± 121	1263 ± 174
Placebo	1356 ± 220	1322 ± 190	1330 ± 213
	P = 0,36	P = 0,46	P = 0,62

Quanto à análise da gordura visceral medida pela tomografia abdominal, não houve diferença estatística, assim como não houve diferença no metabolismo de repouso quando comparados os 3 grupos aos 0, 6 e 12 meses de tratamento (tabelas 6 e 7).

Os níveis glicêmicos não se alteraram estatisticamente entre os grupos, ocorrendo o mesmo com os níveis de colesterol total, LDL colesterol e triglicérides (tabelas 8,9,10 e 11).

Tabela 8 - Glicemia em mg/dl (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	93,6 ± 17	92,3 ± 11	90,2 ± 9
Transdémico	91,9 ± 8	98,2 ± 8	93,2 ± 10
Placebo	96,4 ± 17	96,7 ± 26	99,7 ± 29
	P = 0,99	P = 0,28	P = 0,77

Tabela 9 - Colesterol total em mmol/L (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	235 ± 41	232 ± 46	227 ± 33
Transdémico	214 ± 45	208 ± 33	201 ± 40
Placebo	240 ± 60	249 ± 46	226 ± 30
	P = 0,46	P = 0,51	P = 0,13

Tabela 10 - LDL-Colesterol em mmol/L (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	148 ± 35	132 ± 29	133 ± 27
Transdémico	139 ± 41	131 ± 41	127 ± 41
Placebo	154 ± 27	161 ± 36	137 ± 25
	P = 0,61	P = 0,10	P = 0,81

Tabela 11 - Triglicérides em mmol/L (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	166 ± 77	169 ± 60	183 ± 64
Transd	146 ± 61	148 ± 85	131 ± 50
Placebo	216 ± 185	157 ± 75	180 ± 47
	P = 0,85	P = 0,38	P = 0,15

Tabela 12 - HDL-Colesterol em mmol/L (média ± dp).

	Início	6 meses	1 ano
Oral	54 ± 19	65 ± 24	58 ± 17
Transd	45 ± 7	47 ± 10	47 ± 14
Placebo	52 ± 11	56 ± 13	53 ± 12
	P = 0,365	P = 0,02	P = 0,15

Em relação ao HDL colesterol, observamos um aumento estatisticamente significativo apenas aos 6 meses no grupo oral em relação aos outros grupos (tabela 12).

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a ação de diferentes tipos de esteróides sexuais (estrógenos con-

jugados via oral e 17 β estradiol via transdérmico) na composição corpórea, distribuição da gordura visceral e metabolismo de repouso em mulheres no climatério hysterectomizadas.

As formas de estrogênoterapia - oral ou parenteral - apresentam algumas diferenças quanto à sua atuação no organismo do ponto de vista metabólico e hormonal. Em relação ao eixo GH-IGF, por exemplo a passagem do estrógeno oral pelo fígado, propicia uma menor síntese de IGFI e conseqüente aumento do GH; este fato não ocorre com o estrogênio transdérmico, que é absorvido diretamente na circulação.

Esta diferença pode teoricamente acarretar modificações na adiposidade total, na composição corpórea, no metabolismo de repouso e nos níveis de glicemia e dos lípides plasmáticos.

No nosso estudo, não verificamos estas diferenças a não ser uma elevação significativa do HDL colesterol no grupo do estrógeno oral aos 6 meses.

É digno de nota que nosso grupo placebo se comportou de uma maneira que não era esperada, visto que após 1 ano de evolução era de se esperar, de acordo com a literatura, uma tendência à diminuição de massa magra e com maior concentração de gordura na região visceral.

Também quanto ao perfil lipídico poder-se-ia esperar uma elevação do colesterol total e do LDL colesterol no grupo placebo, o que não ocorreu.

Na realidade, o único dado estatisticamente significativo quando da comparação dos 3 grupos foi a elevação do HDL colesterol no grupo estrógeno oral aos 6 meses de tratamento.

Assim sendo, o comportamento não casual do grupo placebo - no qual a alteração é aparente, embora possamos especular que 1 ano não seja o suficiente para verificar as alterações citadas na literatura - pode justificar a não diferença nos parâmetros estudados em relação aos grupos que usaram estrógenos.

Em relação aos estrógenos (oral x parenteral) não foram notadas, também, diferenças no ganho de peso, massa gorda, massa magra, gordura visceral e metabolismo de repouso. Apenas a elevação do HDL colesterol aos 6 meses de tratamento com estrógeno oral foi significativa do ponto de vista estatístico.

É possível que o não achado de diferença no comportamento dos grupos de estrógenos entre si e quando comparados ao grupo placebo na composição corpórea, distribuição de tecido adiposo e metabolismo de repouso deve-se às dosagens utilizadas, que apesar de menores que as utilizadas em outros estudos, correspondem às utilizadas na prática diária; à duração do estudo. Se o estudo se prolongasse, talvez pudéssemos

verificar diferenças significativas; ao número de pacientes. Talvez em um número maior de pacientes pudéssemos demonstrar diferenças entre os grupos.

CONCLUSÃO

Concluimos que, nas dosagens utilizadas (0,625mg de estrógenos conjugados via oral por dia e 50mg de estradiol via parenteral duas vezes por semana), e por um período de um ano, não houveram modificações no peso, na composição corpórea, na distribuição do tecido adiposo e no metabolismo de repouso em mulheres hysterectomizadas no climatério quando comparados o grupo placebo, o grupo estrogênio oral e o grupo estrogênio transdérmico.

REFERÊNCIAS

1. Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor E. Cholesterol, lipoproteins, and coronary heart disease in women. **Clin Chem** 1988;34:B60-B70.
2. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: Results from the lipid research clinics program follow-up study. **Circulation** 1987;75:1102-9.
3. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, et al. A prospective study of post menopausal estrogen therapy and coronary heart disease. **N Engl J Med** 1985;312:1044-9.
4. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, Mc Namara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. **Ann Intern Med** 1978;89:157-61.
5. Bush TL, Barrett-Connor E. Non contraceptive estrogen use and cardiovascular disease. **Epidemiol Rev** 1985;7:80-104.
6. Barrett-Connor E. Epidemiology and the menopause: a global overview. **Int J Fertil Menopausal Stud** 1993;38 (Suppl 1):6-14.
7. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. **N Engl J Med** 1989;321:641-6.
8. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. **Br Med J** 1984;289:1257-61.
9. Wittman JCM, Grobbee DE, Kok FJ, et al: Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. **Br Med J** 1989;298:642-4.
10. Desprès JP, Moorjani S, Ferland M, et al: Adipose tissue distribution and plasm lipoprotein levels in obese women. Importance of intra abdominal fat. **Atherosclerosis** 1989;9:203-10.
11. Haarbo J, Marslew V, Goffredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. **Metabolism** 1991;12:1323-6.

12. Poehlman ET, Michael TJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled longitudinal study. **Ann Intern Med** 1995;123:673-5.
13. Rebuffe-Scrive M, Lönnroth P, Marin P, et al: Regional adipose tissue metabolism in men and post menopausal women. **Int J Obes** 1987;11:347-55.
14. Pasqualli R, Casimiri F, Pascal G, Tortelli O, Morselli Labate AM, Bertazzo D, et al. Influence of menopause on blood cholesterol levels in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal milieu. **J Int Med** 1997;241:195-203.
15. Somjen D, Tordjman K, Waisman A, Mor G, Amir-Zaltsman Y, Kohen F, et al. Estrogen stimulation of creatine kinase B specific activity in 3T3L1 adipocytes after their differentiation in culture: dependence on estrogen receptor. **J Steroid Biochem Mol Biol** 1997;62(5-6):401-8.
16. Rebuffe-Scrive M, Eldh J, Hafström LO, et al: Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after the menopause. **Metabolism** 1986;35:792-7.
17. O'Sullivan AJ, Ho KKY. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in post menopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1783-8.
18. Kelly JJ, Raybovic IA, O'Sullivan AJ, Sernia C, HO KKY. Effects of different oral estrogen formulations on insulin-like growth factor-1, GH and GHBP in post menopausal women. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993;39:561-7.
19. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat free mass using bio-electrical impedance measurements of the human body. **Am J Clin Nutr** 1985;41:810-7.
20. Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Van Itallie T. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. **J Appl Physiol** 1985;58(5):1565-71.
21. Gottfredsen A, Jensen J, Borg J, et al. Measurement of lean body mass and total body fat using dual photon absorptiometry. **Metabolism** 1986;35:88-93.
22. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, et al. Dual-energy x-ray absorptiometry for total body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. **Am J Clin Nutr** 1990;51:1106-12.
23. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods In: Brozek J, Henschel A, eds. Techniques for measuring body composition. Washington, DC: National Research Council. 1961;223-44.
24. Haarbo J, Gottfredsen A, Hassager C, et al: Validation of body composition measurement by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA). **Clin Phys** 1991;11:331-41.
25. Schlemmer A, Hassager C, Haarger C, Haarbo J, et al. Direct measurement of abdominal fat by dual photon absorptiometry. **Int J Obes** 1990;14:603-11.
26. Gottfredsen A, Riis BJ, Christiansen C. Total and local bone mineral during estrogen treatment: A placebo controlled trial. **Bone Miner** 1986;1:167-73.
27. Riis BJ, Thomsen K, Strom V, et al. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone and post menopausal bone loss. **Am J Obstet Gynecol** 1987;156:61-5.
28. Christiansen C, Christiansen MS, Mc Nair P, et al. Prevention of early post menopausal bone loss: Controlled 2-year study in 315 normal females. **Eur J Clin Invest** 1980;10:273-9.
29. Wang Q, Hassager C, Raun P, Wang S, Christiansen C. Total and regional body-composition changes in early post menopausal women: age-related or menopause-related? **Am J Clin Nutr** 1994;60:843-8.
30. Hassager C, Christiansen C. Estrogen/gestagen therapy changes soft tissue body composition in post menopausal women. **Metabolism** 1989;38:662-5.
31. Poehlman ET, Goran MI, Gardner AW, Ades PA, Arciero PJ, Katzman-Rooks SM, et al. Determinants of the decline in resting metabolic rate in aging females. **Am J Physiol** 1993;264(3 pt 1):E450-5.
32. Grady D, Rubin S, Petitti D, Fox Cary Black D; Ettinger B, Ernster V, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. **Ann Intern Med** 1992;117:1016-37.
33. Weissberg A, Ho K, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour Growth Hormone (GH) Secretion, Insulin Like Growth Factor I, and GH Binding protein in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:374-81.
34. Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynski S, Jeske W, Stopinska-Gluszak U, Szrednicki M, Brzezinska A, et al. Transdermal 17 β -estradiol combined with oral progestogen increases plasma levels of insulin like growth factor-I in postmenopausal women. **J Endocrinol Invest** 1992;15:533-8.
35. Campagnoli C, Biglia N, Cantamessa C, DiSario M, Lesca L. Effect of progestins on IGF 1 serum level in estrogen-treated postmenopausal women. **Zentralbl Gynakol** 1997;119:7-11.
36. Thompson J, Butterfield G, Marcus R, Hintz R, Van Loan M, Ghiron L, et al. The effects of Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor I and Growth Hormone on body composition in elderly women. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1845-52.
37. Frienel K, Hartman M, Pezzoli S, Clasey J, Thorner M. Both oral and transdermal estrogen increase Growth hormone release in postmenopausal women - A Clinical Research Center Study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2250-6.
38. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Effect of replacement estrogen on insulin like growth factor-I in postmenopausal women: The Rancho Bernardo Study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:4268-71.
39. Sujimoto T, Nakaoka D, Nasu M, Kanzawa M, Sugishita T, Chihara K. Age-dependent changes in body composition in postmenopausal Japanese women: relationship to growth hormone secretion as well as serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. **Eur J Endocrinol** 1998;138:633-9.
40. Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, Poehlman ET. Menopause, central body fatness and insulin resistance:

- effects of hormone-replacement therapy. **Coron Artery Dis** 1998;9:503-11.
41. Hammond, Maxson W. Current status of estrogen therapy for the menopause. **Fertil Steril** 1982;37:5-25.
42. Ernest M, Rodan G. Estradiol Regulation of insulin-like growth factor-I Expression in osteoblastic cells: Evidence for transcriptional control. **Mol Endocrinol** 1991;5:1081-9.
43. Ho K, Weissberg A. Impact of short-term estrogen administration on growth hormone secretion and action; Distinct route-dependent effects on connective and bone tissue metabolism. **J Bone Miner Res** 1992;7:821-7.
44. Zofková J, Kandcheva R. Effect of estrogen status on bone regulating hormone. **Bone** 1996;19:227-32.
45. Aloia J, McGowan D, Vaswani A, Roos P, Cohn S. Relationship of menopause to skeletal and muscle mass. **Am J Clin Nutr** 1991;53:1378-83.
46. Romagnoli E, Minisola S, Carnevale V, Scarda A, Rosso R, Scarnecchia L, et al. Effect of estrogen deficiency on IGF-I plasma levels: relationship with bone mineral density in perimenopausal women. **Calcif Tissue Int** 1993;53:1-6.
47. Kritz-Silverstein D, Barrett Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity and fat distribution in older women. **JAMA** 1996;275:46-9.
48. O'Sullivan A, Crampton L, Freund J, Ho K. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. **J Clin Invest** 1998;102:1035-40.
49. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, DeSimone L, Orlandi R, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:414-7.
50. Wing R, Matthews K, Kuller L, Meilahn E, Plantinga P. Weight gain at the time of menopause. **Arch Intern Med** 1991;151:97-102.
51. Reubinoff B, Wurtman J, Rojasky N, Adler D, Stim P, Schenker J, et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. **Fertil Steril** 1995;64:963-8.
52. Ley C, Lees B, Stevenson J. Sex and menopause associated changes in body-fat distribution. **Am J Clin Nutr** 1992;55:950-4.
53. Arciero P, Goran M, Poehlman E. Resting metabolic rate is lower in women than in men. **J Appl Physiol** 1993;75(6):2514-20.
54. Jens Haarbo. Impact of hormone replacement therapy on serum lipides, lipoproteins, body composition, and atherosclerosis: clinical and experimental studies. **Danish Medical Bulletin** 1994;41:412-22.
55. Mizutani T, Nishikawa Y, Adachi H, Enomoto T, Ikegami H, Kurachi H, et al. Identification of estrogen receptor in human adipose tissue and adipocytes. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:950-4.
56. Bellantoni M, Vittone J, Campfield A, Bass K, Harmam M, Blackman M. Effects of oral versus transdermal estrogen on the growth hormone /insulin like Growth factor I Axis in younger and older post-menopausal women: A Clinical Research Center Study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2848-53.
57. Dawson-Hughes B, Stern D, Goldman J, Reichlin S. Regulation of Growth Hormone and Somatomedin-C secretion in post-menopausal women: effect of Physiological estrogen replacement. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:424-32.
58. Kelly J, Rajkovic J, O'Sullivan A, Sernia C, Ho K. Effects of different oral estrogen formulations on insulin-like growth factor-I growth hormone and growth hormone binding protein in post-menopausal women. **Clin Endocrinol** 1993;39:561-7.
59. Godsland J, Gangar K, Walton C, Cust M, White head M, Wynn V, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in post-menopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. **Metabolism** 1993;42:846-53.
60. Jensen J, Christian Sen C, Rodbro P. Oestrogen-progestagen replacement therapy changes body composition in early post-menopausal women. **Meturitas** 1986;8:209-16.
61. Rudman D. Growth hormone, body composition and aging. **J Am Geriatr Soc** 1985;33:800-7.
62. Forbes GB, Reina J. Adult lean body mass declines with age: Some longitudinal observations. **Metabolism** 1970;19:653-63.
63. Edén S, Oscarsson J. GH and IGF-I in lipoprotein metabolism. **J Ped Endocrinol Metab** 1997;10:137-41.
64. Ottoson M. Cortisol and growth hormone regulation of human adipose tissue metabolism. Thesis. Goteborg, 1995.
65. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. **Metabolism** 1984;33:68-75.
66. Barrett-Connor E, Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels. **Arteriosclerosis** 1990;10:531-4.
67. Wakatsuki A, Nobuo I, Yusuke S. Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. **Obstet Gynecol** 1998;91:234-40.

Endereço para correspondência:

Cristiana Maria RF dos Reis
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 8º andar
PAMB - Bloco 03, 1ª Clínica Médica
05403-000 São Paulo, SP