

Efeito da tibolona sobre parâmetros dopplervelocimétricos das artérias oftálmica e retiniana

Tibolone's effect on retinal and ophthalmic arteries flowmetry

Artigos originais

Palavras-chave

Norpregnenos/administração & dosagem
 Artéria oftálmica/efeitos de drogas
 Artéria retiniana/efeitos de drogas
 Ultra-sonografia
 Ensaios clínicos controlados aleatórios
 Placebos
 Fluxometria por laser doppler

Keywords

Norpregnanes/administration & dosage
 Ophthalmic artery/drug effects
 Retinal artery/drug effects
 Ultrasonography
 Randomized controlled trials
 Placebos
 Laser-doppler flowmetry

Resumo

OBJETIVO: avaliar o efeito do uso da tibolona sobre os parâmetros dopplervelocimétricos das artérias oftálmica e retiniana. **MÉTODOS:** realizou-se ensaio clínico, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, controlado com placebo, duplo-cego, no qual dentre 100 mulheres na menopausa, 50 usaram o princípio ativo tibolona 2,5 mg (Grupo Tib) e 50, o placebo para formar o grupo controle (Grupo Plac). No Grupo Tib, das 50 mulheres que iniciaram o estudo, 44 retornaram após 84 dias para a finalização dos exames. No Grupo Plac retornaram 47 delas. As artérias oftálmica e retiniana foram estudadas, determinando-se o índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e relação sístole/diástole (S/D). As aferições foram feitas antes e 84 dias após a medicação. Utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes na comparação das medianas entre os grupos e para amostras dependentes na comparação entre as medianas dentro do mesmo grupo. **RESULTADOS:** as características das mulheres nos dois grupos foram semelhantes em relação à idade, ao tempo de menopausa, ao índice de massa corporal, à pressão arterial, à paridade e à frequência cardíaca. O Grupo Tib apresentou as seguintes medianas: IR(pré)=0,71±0,05, IR(pós)=0,72±0,08 (p=0,43); IP(pré)=1,29±0,22, IP(pós)=1,30±0,25 (p=0,4) e SD(pré)=3,49±0,77, SD(pós)=3,65±0,94 (p=0,32). Na artéria retiniana foram obtidas as seguintes medianas na artéria oftálmica: IR(pré)=0,67±0,09, IR(pós)=0,69±0,10 (p=0,7); IP(pré)=1,20±0,29, IP(pós)=1,22±0,3 (p=0,2) e SD(pré)=3,29±0,95, SD(pós)=3,30±1,07 (p=0,3). Os grupos tibolona e controle não apresentaram diferenças significantes nos índices quando avaliados ao final do estudo. **CONCLUSÕES:** a tibolona, na dose de 2,5 mg, não apresenta efeitos sobre os índices doppler das artérias oftálmica e retiniana.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the effect of tibolone use on dopplervelocimetric parameters of ophthalmic and retinal arteries. **METHODS:** clinical, prospective, longitudinal, randomized, placebo-controlled, triple-blind study, in which among 100 menopausal women, 50 have used 2.5 mg of the active principle tibolone (Tib Group) and 50, placebo as a means to form the control-group (Plac Group). In the Tib Group, 44 of the 50 women returned after 84 days to finish the exams, and in the Plac Group, 47. The ophthalmic and retinal arteries were studied to determine the resistance index (RI), the pulsatility index (PI) and the systole/diastole ratio (S/D). Assessments have been done before and 84 days after medication. The t-Student test has been used for the comparison of means between the groups in independent samples, as well as for within-group comparisons in dependent samples. **RESULTS:** in both groups, the women's characteristics were similar in age, menopause duration, body mass index, arterial blood pressure, deliveries and cardiac rate. The Tib Group presented the following values in the ophthalmic artery: RI(pre)=0.71±0.05, RI(post)=0.72±0.08 (p=0.43); PI(pre)=1.29±0.22, PI(post)=1.30±0.25 (p=0.4) and S/D(pre)=3.49±0.77, SD(post)=3.65±0.94 (p=0.32). In the retinal artery, the following values have been found: RI(pre)=0.67±0.09, RI(post)=0.69±0.10 (p=0.7); PI(pre)=1.20±0.29, PI(post)=1.22±0.3 (p=0.2) and SD(pre)=3.29±0.95, SD(post)=3.30±1.07 (p=0.3). Also, the tibolone and control groups did not show any significant difference in regard to the above indexes in the end of the study. **CONCLUSIONS:** the 2.5 mg dose of tibolone had no effect on the Doppler velocimetry indexes of the ophthalmic and retinal arteries.

Correspondência:

Marco Aurélio Martins de Souza
 Avenida Deputado Esteves Rodrigues, 616, sala 203 – Centro
 CEP 39400-215 – Montes Claros/MG
 Fone: (38) 3221-1771/Cel: (38) 9986-8910/
 Fax: (38) 3222-8397
 E-mail: marcoams@uai.com.br

Recebido

15/2/08

Aceito com modificações

14/10/08

Ambulatório de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Montes Claros – Unimontes – Montes Claros (MG), Brasil.

¹ Professor Adjunto da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes – Montes Claros (MG), Brasil.

² Professor-assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesses: os autores deste estudo não apresentam nenhum interesse financeiro ou de qualquer outra natureza em relação à publicação deste artigo.

Introdução

Estudos observacionais iniciais indicam benefícios com a terapia hormonal (TH) quando se usa estrogênio¹. Entretanto, os estudos subsequentes com associações contendo estrogênio e progestogênio demonstraram efeitos diferentes, com risco maior para trombose, acidente vascular cerebral e infarto². O esquema alternativo de TH com tibolona no tratamento dos sintomas do climatério tem benefícios comprovados quanto à redução dos fogachos e aumento da massa óssea. Permanecem incertos, porém, os seus efeitos sobre o sistema cardiovascular, sobre a função sexual e sobre o metabolismo lipídico³. Discute-se qual o melhor esquema de TH, e há uma preocupação constante em minimizar os riscos evidenciados em ensaios clínicos randomizados quando se ministra estrogênio equívoco conjugado em associação com o acetato de medroxiprogesterona⁴. Estudos que possam contribuir para o maior entendimento de como agir novas alternativas para TH sobre o aparelho cardiovascular são necessários, tendo-se sempre em mente os riscos e benefícios, visando à melhoria da qualidade de vida dessas mulheres⁵. Discute-se o aumento do risco de eventos tromboembólicos⁶ associado ao uso da tibolona, elemento fundamental na patogenia do infarto e acidente vascular cerebral. Alguns autores sugerem que essa droga teria efeito benéfico quanto à fibrinólise⁷.

A tibolona é um derivado do noretinodrel, liberada no mercado de alguns países desde 1998. Sua modalidade farmacológica possui um perfil diferente dos estrogênios e progestogênios usados na reposição hormonal com a finalidade de tratar os sintomas climatéricos e de prevenir da osteoporose. Embora seja freqüentemente descrita como um produto para TH, suas ações diferem dos estrogênios e progestogênios⁸. É uma substância com efeitos teciduais específicos, através da interação com receptores e enzimas⁹.

Alguns estudos mostram efeitos benéficos da tibolona sobre os parâmetros doplervelocimétricos, com diminuição do índice de pulsatilidade de algumas artérias avaliadas, o que pode sugerir uma tendência vasodilatadora desta substância¹⁰. Entretanto, o efeito cardiovascular da tibolona ainda é incerto e permanece em constante estudo, com resultados conflitantes: seria um vasodilatador ou constritor?¹¹.

A doplervelocimetria dos vasos orbitais encontra-se descrita na literatura há mais de 20 anos¹². Mostra-se factível, reprodutível e pode refletir alterações sistêmicas no aparelho cardiovascular. Provavelmente, em condições normais, o que ocorre nesse território vascular pode ser, em parte, transposto para outros vasos cerebrais, em virtude das características anatômicas compartilhadas, pois são ramos diretos e indiretos da artéria carótida interna¹³. A

artéria retiniana é ramo da artéria oftálmica, que tem sua origem na artéria carótida interna¹⁴, sendo anatômica e funcionalmente semelhante aos vasos intracranianos de igual diâmetro.

A presente investigação teve como objetivo avaliar se a tibolona interfere nos parâmetros doplervelocimétricos dos vasos orbitais e, assim, fornecer elementos novos para se compreender melhor a farmacodinâmica desta substância.

Métodos

Realizou-se estudo longitudinal, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com a participação de 100 mulheres voluntárias no climatério, provenientes do ambulatório de ginecologia da Faculdade de Medicina de Montes Claros (Unimontes). Após se inteirarem da pesquisa, esclarecerem todas as dúvidas, lerem, discutirem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido pós-informado de pesquisa em seres humanos, foram divididas em dois grupos. As pacientes usaram a tibolona (Grupo Tib) na dose de 2,5 mg ou placebo (Grupo Plac) por 84 dias (três ciclos de 28 comprimidos). O estudo faz parte do projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – ETIC 0161/06 em 6 de julho de 2006. Optou-se por usar grupo controlado com placebo por se tratar de um ensaio clínico, duplo-cego, ideal para avaliação de efeitos medicamentosos. Adotou-se uma seleção aleatória 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.

Os critérios de elegibilidade foram: mulheres híginas no climatério há pelo menos um ano e FSH >40 mUI/mL, idade inferior a 65 anos, sem uso prévio de medicamentos com potencial efeito vascular e sem uso de medicação hormonal há pelo menos um ano. Os critérios de exclusão foram: tratamento de *diabetes mellitus* ou glicemia >99 mg/dL, histórico de hipertensão arterial ou PA ≥ 160/90 mmHg, histórico de neoplasia maligna, coronariopatia, insuficiência renal ou hepática, histórico de doenças oftalmológicas graves (glaucoma, retinopatia hipertensiva, angioidisplasia, tumores cerebrais e cirurgias orbitais prévias), tromboflebite ativa ou distúrbio tromboembólico, história de doenças vasculares (vasculopatia diabética, acidente vascular cerebral, aterosclerose), fumantes e com índice de massa corpórea (IMC) >30 kg/m².

Os critérios de retirada do estudo foram: não comparecimento na data marcada para os exames, informação da ingestão não-adequada dos medicamentos, queixa de algum evento adverso aos medicamentos e desistência do

termo de concordância ou consentimento. Todas leram e assinaram o consentimento livre e esclarecido.

Todas as participantes foram submetidas a: anamnese completa, exame clínico e ginecológico, dados biométricos (cálculo do IMC pela fórmula: $IMC = \text{peso em kg} / \text{altura em cm}^2$) e avaliação propedêutica complementar (hemograma, perfil lipídico, glicemia de jejum, hormônios tireoideanos, urina rotina, hormônio folículo-estimulante – FSH, citologia oncótica cervical, mamografia e ultrasonografia endovaginal), conforme o modelo de ficha utilizada no estudo.

Seguindo as recomendações do Consort (Consolidated Standards Reporting Trial)¹⁵, foi elaborado um fluxograma que demonstrava a seqüência das mulheres desde o processo de escolha até a análise final. O estudo teve início em julho de 2006, com a análise de um total de 3.200 mulheres que foram atendidas no ambulatório de ginecologia da Unimontes no período de 2004 a 2006. Desse total, 328 delas preencheram os critérios de elegibilidade e foram convidadas a participar por carta ou contato direto. Dentre essas, 126 aceitaram fazer parte do estudo, entendendo claramente o objetivo da pesquisa e em plena consciência de estarem contribuindo com a Ciência. Selecionaram-se 100 pacientes, obedecendo à ordem cronológica de chegada ao ambulatório. Essa fase durou oito meses. Em seguida, foram alocadas aleatoriamente 50 delas no Grupo Tib e 50 no Grupo Plac. Finalizaram o estudo 44 no Grupo Tib e 47 no Grupo Plac.

Os comprimidos de placebo eram idênticos ao da tibolona (fornecida pelo laboratório Organon®). Os frascos de acondicionamento dos medicamentos eram iguais e foscos, não havendo, portanto, possibilidade de distinção visual entre o medicamento e o placebo; havia 84 unidades em cada frasco.

A alocação dos sujeitos da pesquisa foi feita a partir da geração de números aleatórios pelo programa de computador Microsoft® Office Excel. Gerou-se uma seqüência para os lotes e outra para as 100 participantes. Cada mulher recebeu um envelope lacrado que continha um número correspondente ao lote específico para retirar o medicamento princípio ativo ou placebo e a ordem de entrada no protocolo, garantindo, assim, chances iguais no processo de escolha. As seqüências foram realizadas no momento final da seleção, e o responsável pela geração foi o pesquisador. A distribuição dos envelopes, a entrega dos medicamentos e o agendamento dos exames ficaram por conta das secretárias do ambulatório.

O trabalho foi duplo-cego. O pesquisador (operador de ultra-sonografia), as participantes e o estatístico não souberam quem estava usando princípio ativo ou placebo. A bioquímica responsável deteve os códigos de abertura do trabalho, revelados apenas após a análise e demonstração dos resultados.

Antes de iniciarem o uso da medicação, as pacientes foram submetidas ao estudo doplervelocimétrico das artérias oftálmica e retiniana, 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. Após a obtenção da frequência cardíaca e da pressão arterial, iniciou-se o exame doplervelocimétrico. O equipamento usado para todos os exames foi o Sonoace 9900 (Medison Co., Seoul, Coréia), de alta resolução, com transdutor linear eletrônico de frequência variável modelo L5-12 IM. O exame foi realizado com a participante sempre em decúbito dorsal. 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, sempre com o cuidado de não pressionar o transdutor sobre a pálpebra, o que poderia alterar os resultados obtidos. O ângulo de insonação da amostra volume da doplervelocimetria foi sempre aferido de 0 a 20 graus, com filtro de 50 Hz, frequência de repetição de pulso entre 1,1 e 4 kHz e amostra volume de 2 mm. O tempo médio utilizado para a execução do exame foi entre dois e três minutos para cada órbita.

A artéria oftálmica era identificada mais profundamente na face temporal da região retrobulbar, sendo possível observar 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 ponto de cruzamento com o nervo óptico, onde obtia-se um fluxo de maior velocidade, com padrão dicrótico (incisura) na fase de desaceleração, semelhante ao observado na artéria carótida interna.

A artéria retiniana era identificada no interior dos 5 mm proximais do nervo óptico através da diminuição da frequência Doppler ao máximo; se não fosse possível um bom traçado, utilizava-se o de amplitude. Por se tratar de um vaso de baixa impedância, algumas vezes esse procedimento era necessário, para um melhor registro. O ponto de amostra foi sempre no mesmo local, o mais próximo possível do disco óptico.

Ressalta-se que para ambas as artérias o local de insonação era sempre o mesmo em cada sujeito do estudo, para evitar viés de medidas por modificação do sítio de estudo do fluxo. É importante lembrar que o registro pulsátil e positivo da artéria retiniana sempre era acompanhado do registro contínuo e negativo da veia homônima.

O exame foi realizado 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 retiniana. O mesmo procedimento foi feito no olho direito, imediatamente depois. As variáveis de interesse índice de resistência (IR), índice de pulsatibilidade (IP) e relação sístole/diástole (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.

Após o primeiro exame, as mulheres eram orientadas a iniciar a medicação, devendo tomá-la sempre pela manhã, ininterruptamente e, após 84 dias, retornar à clínica. 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 oito e dez horas, para evitar o viés do ciclo circadiano¹⁶, pelo mesmo examinador (MAMS) e com o mesmo aparelho, para evitar viés de variação interobservador e interaparelho¹⁷. Uma vez identificado o melhor traçado, eram coletadas três medidas de cada índice para que, em seguida, fosse considerada a média aritmética.

A análise estatística foi realizada levando-se em conta a mediana, por se tratar de uma medida de tendência central, robusta, ideal para avaliar índices. Consideraram-se como significantes as diferenças entre os grupos que obtivessem um $p < 0,05$. Com o objetivo de avaliar se havia ou não diferenças entre os parâmetros doplervelocimétricos no olho direito e no olho esquerdo, compararam-se as medidas obtidas para ambos os olhos em todas as mulheres, tanto para as artérias oftálmicas quanto para as artérias retinianas, quando da realização do primeiro estudo. Na comparação entre os mesmos sujeitos, utilizou-se o teste *t* de Student para amostras dependentes. Para as comparações entre os grupos, ou seja, sujeitos diferentes, utilizou-se o teste *t* de Student para amostras independentes. Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se como variável dependente principal o IP, tendo como base o valor médio obtido no estudo de Venturini et al.¹⁸ em mulheres saudáveis. Baseando-se em uma estimativa de diferença de 0,03 a ser detectada, uma perda de aproximadamente 10%, um erro alfa de 5% e um poder do teste de 0,8 (erro

beta), foi decidido que seria necessário um mínimo de 44 pacientes em cada grupo.

Resultados

No Grupo Tib, das 50 mulheres que iniciaram o estudo, seis foram retiradas. Uma participante não retornou na data agendada (sem motivo aparente, conforme relatou) e cinco por terem interrompido o uso da medicação devido a efeitos adversos. Dessa forma, 44 retornaram após 84 dias para a realização do segundo exame. No Grupo Plac, três mulheres foram retiradas por não terem comparecido na data agendada (duas por motivos familiares e uma em decorrência de mudança de cidade). Quarenta e sete retornaram após 84 dias para a realização do segundo exame.

As pacientes do Grupo Tib que interromperam o estudo, o fizeram por dor pélvica. O segundo sintoma mais freqüente foi o aumento da secreção vaginal, porém, não foi causa de descontinuidade da série. Nenhuma participante apresentou queixa relativa ao exame doplervelocimétrico nos dois grupos.

A faixa etária, a idade da menopausa, a paridade, a freqüência cardíaca e a pressão arterial sistólica e diastólica foram semelhantes entre os grupos, como apresentado na Tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas para nenhum dos parâmetros avaliados.

A mediana do IP na artéria oftálmica no olho direito foi de 1,3 e no olho esquerdo de 1,32 ($p=0,7$); o IR no olho direito foi de 0,7 e no olho esquerdo de 0,72 ($p=0,1$); 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 retiniana mostraram medianas para o IP no olho direito de 1,1 e no olho esquerdo de 1,1 ($p=0,1$); para o IR no olho direito de 0,75 e no esquerdo obteve-se mediana de 0,74 ($p=0,2$); para o S/D à direita de 2,82 e à esquerda de 3,1 ($p=0,2$), conforme mostra a Tabela 2.

Em seguida, compararam-se as medianas dos índices doplervelocimétricos das referidas artérias entre os grupos antes do início da medicação. A Tabela 3 demonstra os

Tabela 1 - Características epidemiológicas e biométricas das participantes dos dois grupos de estudo

Variáveis	Tibolona (n=50)	Placebo (n=50)	p*
Idade (anos)	54±6,5	55±6,5	0,7
Menopausa (anos)	47±4,0	48±4,2	0,6
Paridade	5±2	4±3	0,1
Freqüência cardíaca (bpm)	69±10	70±11	0,8
PA sistólica (mmHg)	132±22,4	135±22,9	0,4
PA diastólica (mmHg)	85±15,1	84±12,1	0,3

*Teste *t* de Student; os valores empregados são mediana e desvio padrão.

PA=pressão arterial

Tabela 2 - Índices doplervelocimétricos das artérias retinianas e oftálmicas no olho direito e olho esquerdo, n=100

	Artéria retiniana		P*	Artéria oftálmica		P*
	Direita	Esquerda		Direita	Esquerda	
IP	1,09±0,20	1,15±0,18	0,1	1,30±0,23	1,32±0,25	0,8
IR	0,75±0,06	0,74±0,08	0,2	0,70±0,05	0,72±0,07	0,1
S/D	2,82±0,77	3,09±0,76	0,2	3,39±0,77	3,54±0,75	0,1

*Teste *t* de Student. Os valores são mediana e desvio padrão.

IP=índice de pulsatibilidade; IR=índice de resistência; S/D=relação sístole/diástole.

Tabela 3 - Índices doplervelocimétricos nas artérias retiniana e oftálmica dentro dos grupos tibolona e placebo (Grupo Tib e Grupo Plac) antes e depois da medicação

	Artéria retiniana Grupo Tib			Artéria oftálmica Grupo Tib		
	Antes (n=50)	Depois (n=44)	p	Antes (n=50)	Depois (n=44)	p*
IP	0,67±0,09	0,69±0,10	0,78	0,71±0,05	0,72±0,08	0,4
IR	1,20±0,29	1,22±0,32	0,27	1,29±0,22	1,30±0,25	0,4
S/D	3,29±0,95	3,30±1,07	0,36	3,49±0,77	3,65±0,94	0,3
	Artéria retiniana Grupo Plac			Artéria oftálmica Grupo Plac		
	Antes (n=50)	Depois (n=47)	p	Antes (n=50)	Depois (n=47)	p*
IP	0,68±0,10	0,69±0,11	0,65	0,71±0,07	0,72±0,07	0,4
IR	1,21±0,30	1,22±0,32	0,73	1,34±0,24	1,36±0,26	0,3
S/D	3,28±1,01	3,38±1,17	0,38	3,51±0,75	3,62±0,92	0,2

*Teste de *t* de Student; os valores são mediana e desvio padrão.

IP=índice de pulsabilidade; IR=índice de resistência; S/D=relação sístole/diástole.

resultados. A comparação entre os Grupos Tib e Plac antes da medicação mostrou semelhança.

As medianas nas artérias oftálmica e retiniana não mostraram diferenças significativas quando se compararam os dois olhos do mesmo sujeito e, por isso, utilizou-se a mediana de ambos os olhos para as demais análises.

Inicialmente, foram analisados os efeitos da medicação sobre a artéria oftálmica. Os resultados para os índices doplervelocimétricos antes e após o tratamento não evidenciaram diferenças significantes (IR pré=0,71, IR pós=0,72, IP pré=1,29, IP pós=1,3; SD pré=3,49, SD pós=3,65). Nas mulheres do Grupo Plac, os índices também foram semelhantes antes e após o tratamento (IR pré=0,71, IR pós=0,72, IP pré=1,34, IP pós=1,36, SD pré=3,51, SD pós=3,62).

Quanto aos resultados obtidos no Grupo Tib para a artéria retiniana, tanto para o IP, IR e SD, não houve diferença significativa quando comparados o pré e pós-tratamento, conforme: IR pré=0,67, IR pós=0,69. IP pré=1,2; IP pós=1,22; SD pré=3,29, SD pós=3,3.

Para a artéria retiniana, no Grupo Plac também não foram identificadas diferenças significantes nos índices avaliados entre o início da medicação e o final em nenhuma das três variáveis analisadas: IR pré=0,68, IR pós=0,69; IP pré=1,21, IP pós=1,22; SD pré=3,28, SD pós=3,38. Os dados estão sumarizados na Tabela 3.

Compararam-se, também, os Grupos Tib e Plac ao final do trabalho, ou seja, após 84 dias. A Tabela 4 mostra que não foram apresentadas modificações nos índices doplervelocimétricos.

Os resultados demonstraram que as mulheres do Grupo Tib que utilizaram o medicamento do lote 021, isto é, tibolona, não tiveram aumento significativo nos índices de resistência vascular em ambas as artérias estudadas. As participantes do Grupo Plac que usaram o medicamento do lote 041 (placebo) não apresentaram diferenças significativas nos índices de

Tabela 4 - Comparação dos índices doplervelocimétricos entre os grupos tibolona e placebo (Grupo Tib e Plac) nas artérias retiniana e oftálmica depois da medicação

	Artéria retiniana			Artéria oftálmica		
	Grupo Tib (n=44)	Grupo Plac (n=47)	P	Grupo Tib (n=44)	Grupo Plac (n=47)	P*
IP	0,69±0,10	0,69±0,11	0,12	0,72±0,08	0,72±0,07	0,5
IR	1,22±0,32	1,22±0,32	0,45	1,30±0,25	1,36±0,26	0,3
S/D	3,30±1,07	3,38±1,17	0,10	3,65±0,94	3,62±0,92	0,2

*Teste *t* de Student; os valores são mediana e desvio padrão.

IP=índice de pulsabilidade; IR=índice de resistência; S/D=relação sístole/diástole.

resistência vascular das artérias estudadas, após o uso da medicação.

Discussão

Os resultados obtidos demonstraram que a tibolona não modificou os parâmetros doplervelocimétricos nas artérias retiniana e oftálmica, com dose utilizada e no período da observação.

Poucos estudos na literatura avaliam alterações do fluxo vascular orbital nas mulheres na pós-menopausa sob regime de TH e nenhum deles contempla a tibolona. Percebe-se em um dos estudos¹⁹ que a velocidade de pico sistólico, a velocidade diastólica final e o IR em mulheres na pré e na pós-menopausa são diferentes. Há um aumento da resistência vascular, traduzida tanto pelo IR aumentado como pela velocidade diastólica final. Parece, assim, que o estradiol exerce efeito vasodilatador sobre estas artérias.

A menopausa ocasiona alterações importantes no globo ocular, verificadas quando se compara com mulheres em menacme²⁰. Quanto menor o nível estrogênico, maior a resistência ao fluxo dos vasos orbitais e a sensibilidade a substâncias vasoconstritoras²¹. Ao se iniciar a TH, provavelmente por ação do estrogênio, há um nítido decréscimo da resistência vascular²². Na presente pesquisa, o efeito do estradiol endógeno e exógeno pode ser desconsiderado, pois o estudo foi realizado com mulheres na menopausa, sem TH há pelo menos um ano e em hipogonadismo, o que possibilitou o estudo da provável ação vascular da tibolona.

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, seria possível diagnosticar e prever eventos no sistema nervoso central, bem como universalizar essas ações vasculares (para rins, coração, músculo, aparelho digestório, etc.).

As mudanças do fluxo nessas artérias estão relatadas em inúmeras situações clínicas: desordens vasculares

não tumorais, incluindo estenose da artéria carótida interna, oclusão da veia retiniana, arterite de células gigantes, 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 de fácil execução por profissionais treinados em doplervelocimetria; por não ser invasivo, há a oportunidade de repetição do método para validações posteriores.

Foi importante estudar esses dois vasos para avaliar se o efeito vascular da tibolona é semelhante em ambos. Embora sejam vasos seqüenciais, apresentam comportamentos fisiológicos independentes em decorrência da auto-regulação. Esse é um fenômeno local indutor de respostas vasoconstritoras ou dilatadoras em cada segmento, para cada vaso, independentemente de serem ramos seqüenciais²³. As artérias oftálmica e retiniana em determinadas situações podem se comportar de forma diferente em relação às respostas vasculares. No presente ensaio clínico, as dois vasos responderam de forma semelhante, ou seja, a tibolona não interferiu nos parâmetros doplervelocimétricos dentro do globo ocular (retina) nem no território cerebral (oftálmica).

Os dados coletados para a artéria oftálmica e retiniana condizem com os valores relatados na literatura¹⁸. Não foram observadas diferenças entre as variáveis doplervelocimétricas analisadas quando comparados os olhos direito e esquerdo, ou as artérias oftálmica e retiniana no exame realizado no pré-tratamento. Ainda assim, optamos por avaliar todos os índices em ambos os olhos, e utilizar a mediana dos dados obtidos. Acreditamos que, dessa forma, evitamos possíveis interferências de variações individuais.

A literatura é escassa no que tange ao efeito de medicações, usadas no tratamento dos sintomas climatérios, nos vasos orbitais. Os resultados aqui apresentados demonstraram que a tibolona não interfere nos parâmetros doplervelocimétricos das artérias estudadas. A ação da tibolona em outros vasos, além dos orbitais, foi objeto de estudo de alguns autores, embora com resultados conflitantes. Em nosso meio, alguns autores²⁴ estudaram o efeito da tibolona (2,5 mg/dia) sobre a resistência

vascular das carótidas internas, artéria radial e poplítea, por meio da doplervelocimetria. Na carótida interna não se observaram modificações nos índices de pulsatilidade ao longo do estudo. Na artéria radial houve diminuição no índice de pulsatilidade significativa no terceiro e sexto meses, ao passo que nas artérias poplíteas essa diminuição foi observada apenas no sexto mês de uso da droga. A ausência de modificações no fluxo na artéria carótida foi também observada. A redução encontrada nos vasos periféricos, entretanto, difere de outro estudo²⁵. Este estudo randomizado, duplo-cego, comparou os efeitos do uso de doses padronizadas de tibolona, com o de 0,625 mg de estrogênio equino conjugado associado a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona. Os seguintes parâmetros foram avaliados: vasodilatação, níveis de endotelina e síntese de nitratos. Os autores sugerem que a TH tenha tido um impacto positivo no parâmetro de fluxo da artéria braquial. Porém, a tibolona não melhorou o fluxo da artéria braquial, além de levar a uma redução dos níveis plasmáticos da endotelina-1.

O manejo da TH implica conhecimentos cada vez mais complexos para uma demanda cada vez maior de mulheres no climatério, em virtude da maior expectativa de vida. Sabe-se que os resultados desta pesquisa poderão contribuir em muito para esclarecimentos a respeito das ações vasculares da tibolona.

Os parâmetros doplervelocimétricos avaliados em nosso estudo podem indicar o comportamento do tônus vascular sistêmico. Nos estudos HERS I, II e WHI observou-se um aumento dos casos de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, o que teve um impacto acentuado sobre os parâmetros de prescrição até então sedimentados²⁶.

A verificação da não-interferência da tibolona nos parâmetros doplervelocimétricos dos vasos orbitais poderia ser uma desvantagem quando comparada ao estradiol, já que esse sim é um vasodilatador²⁷. Esse fato merece consideração no momento de seleção da opção terapêutica em mulheres com indicação de TH. É importante que este resultado seja levado em consideração durante a avaliação para que a relação risco/benefício do seu uso na TH seja definida.

Referências

1. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev.* 2008;60(2):210-41.
2. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359(7):697-708.
3. Skouby SO, Sidelmann JJ, Nilas L, Jespersen J. A comparative study of the effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on blood coagulability. *Hum Reprod.* 2007;22(4):1186-91.
4. Speroff L. A clinician's review of the WHI-related literature. *Int J Fertil Womens Med.* 2004;49(6):252-67.
5. Pardini D. Terapia hormonal da menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(6):938-42.
6. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Osmanagaoglu T, Okumus B, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2005;84(2):384-93.

7. Koh KK, Han SH, Shin MS, Ahn JY, Lee Y, Shin EK. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *Eur Heart J*. 2005;26(4):1362-8.
8. Garefalakis M, Hickey M. Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):1-8.
9. Kloosterboer HJ. Tibolone is not aromatized in postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11(2):175.
10. Carranza-Lira S, Cuan-Martínez JR, Rosales-Ortiz S. Brachial artery responses in menopausal women using tibolone. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(1):43-6.
11. Campisi R, Marengo FD. Cardiovascular effects of tibolone: a selective tissue estrogenic activity regulator. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007;25(2):132-45.
12. Diniz AL, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires RC. Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(4):168-173
13. Zion IB, Harris A, Siesky B, Shulman S, McCranor L, Garzoli HJ. Pulsatile ocular blood flow: relationship with flow velocities in vessels supplying the retina and choroid. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(7):882-4.
14. Kreis AJ, Nguyen T, Rogers S, Wang JJ, Harazny J, Michelson G, et al. Reliability of different image analysis methods for scanning laser Doppler flowmetry. *Curr Eye Res*. 2008;33(5):493-9.
15. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;5(1):e20.
16. Staboulidou I, Wüstemann M, Schmidt P, Günter HH, Hillemanns P, Scharf A. Influence of circadian rhythm on fetal and maternal Doppler parameters—is a diurnal variation detectable? *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2008;212(2):47-52.
17. Iester M, Ciancaglini M, Rolle T, Vattovani O. Observer interpretation variability of peripapillary flow using the Heidelberg Retina Flowmeter. *Eye*. 2006;20(11):1246-53.
18. Venturini M, Zaganelli E, Angeli E, Castrucci M, Pierro L, Salvioni M, et al. Ocular color Doppler echography: the examination technic, identification and flowmetry of the orbital vessels. *Radiol Med*. 1996;91(1-2):60-5.
19. Toker E, Yenice O, Akpınar I, Aribal E, Kazokoglu H. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(6):617-24.
20. Altıntaş O, Çağlar Y, Yüksel N, Demirci A, Karabaş L. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophthalmologica*. 2004;218(2):120-9.
21. Ahmed B, Bairey Merz CN, Johnson BD, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD, et al. Diabetes mellitus, hypothalamic hypoestrogenemia, and coronary artery disease in premenopausal women (from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored WISE study). *Am J Cardiol*. 2008;102(2):150-4.
22. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):79-87.
23. Ustymowicz A. Color Doppler ultrasound examinations of the eye and orbit: personal experience and literature review. *Klin Oczna*. 2008;110(1-3):108-11.
24. Grinbaum ML, de S Ferreira JA, Fernandes CE, de Azevedo LH. Evaluation of tibolone effect on arterial resistance in postmenopausal women. *Climacteric*. 2003;6(2):151-8.
25. Silvestri A, Gambacciani M, Vitale C, Monteleone P, Ciapponi M, Fini M, et al. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and tibolone on endothelial function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. *Maturitas*. 2005;50(4):305-11.
26. Parente L, Uyehara C, Larsen W, Whitcomb B, Farley J. Long-term impact of the women's health initiative on HRT. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(3):219-24.
27. Clapauch R, Mattos TM, Uchoa HB, Ferreira AS, Bonisson VG, Lopes EL, et al. Use of vascular Doppler ultrasound to detect acute estradiol vascular effect in postmenopausal women. *Clinics*. 2007;62(6):673-8.