Obesidade e hipercortisolismo: armadilhas no diagnóstico

Obesity and hypercortisolism: pitfalls in the diagnosis

Ana Beatriz W. Tavares, Vicente L. da Silva Júnior, Ana Lúcia O. Tabet*

Resumo

A síndrome de Cushing é relativamente rara na população geral, porém, apresenta uma prevalência maior em certos grupos populacionais, como hipertensos, diabéticos e obesos. Embora os testes diagnósticos sejam bem estabelecidos para a população geral, eles podem apresentar resultados falso positivos nos pacientes obesos, devido a particularidades encontradas nesta entidade clínica, como hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterações na concentração da globulina ligadora de glicocorticoides, e aumento do *clearance* periférico do cortisol devido à expressão de receptores de glicocorticoides e a alteração da atividade enzimática da 11-beta-hidroxisteroide-desidrogenase, enzima cujas isoformas promovem a interconversão entre a forma ativa – cortisol – e a inativa – cortisona. O cortisol sérico após supressão noturna com 1 miligrama de dexametasona, o cortisol livre urinário e o cortisol salivar noturno são exames usados com frequência na investigação de síndrome de Cushing, inclusive na população obesa. O cortisol livre urinário pode apresentar resultados falso positivos nos obesos, devendo-se ter cautela com a sua interpretação. Por outro lado, a dosagem do cortisol após supressão noturna com 2 miligramas de dexametasona vem sendo apontada por alguns autores como sendo de melhor acurácia em indivíduos obesos, fornecendo menor taxa de resultados falso positivos. O teste de Liddle 1 (dexametasona 0,5 miligrama de 6 em 6 horas por 48 horas) também pode ser utilizado na investigação de síndrome de Cushing em obesos, com menor incidência de falso positivos. Para a confirmação de síndrome de Cushing, é necessária a positividade de dois testes diagnósticos diferentes. O correto diagnóstico da síndrome de Cushing deve ser feito o quanto antes a partir da suspeita clínica, pois pode ser subdiagnosticado na população obesa. O tratamento da síndrome de Cushing melhora a qualidade de vida, reduz o peso corporal e a mortalidade cardiovascular.

Descritores: Obesidade; Sistema hipófise-suprarrenal; Síndrome de Cushing.

Abstract

Cushing's syndrome is a rare entity in the general population, but has a higher prevalence in certain population groups, such as hypertensive, diabetic and obese subjects. Although diagnostic tests are well-established in the general population, they can present false-positive results in the obese population, due to features such as hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, changes in the concentration of cortisol binding globulin, and increased glucocorticoid peripheral clearance of cortisol, caused by changes in the expression of glucocorticoid receptor and in the enzymatic activity of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, whose isoforms promote interconversion between active form – cortisol – and inactive – cortisone. Serum cortisol after overnight suppression with 1 milligram of dexamethasone, urinary free cortisol and salivary cortisol at midnight are frequently used in the Cushing's syndrome investigation, including the obese population. The urinary free cortisol can present false-positive results in obese subjects, and we should be cautious in its interpretation. On the other hand, serum cortisol after overnight suppression with 2 milligrams of dexamethasone is being considered by some authors as a more accurate method in obese patients, with lower false-positive results. The Liddle 1 test (0,5 milligram dexamethasone every 6 hours during 48 hours) can also be used to investigate Cushing's syndrome in this population, with lower incidence of false-positive results. It is necessary to have two different positive diagnostic tests to confirm Cushing's syndrome. The correct diagnosis of Cushing's syndrome has to be done as soon as possible from the clinical suspicion, because it can be subdiagnosed in the obese population. Treatment of Cushing's syndrome improves quality of life, reduces body weight and cardiovascular mortality.

Keywords: Obesity; Pituitary-adrenal system; Cushing syndrome.

Introdução

A partir de semelhanças clínicas, metabólicas e cardiovasculares entre hipercortisolismo e a obesidade com predomínio abdominal, sugeriu-se um papel importante dos glicocorticoides nesse fenótipo de obesidade. Algumas anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e do metabolismo periférico do cortisol têm sido descritas em indivíduos obesos ou em portadores de síndrome metabólica.¹ O excesso de tecido adiposo, particularmente visceral, está associado à resistência insulínica, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios, ou seja, à síndrome metabólica,² que se assemelha em muito às manifestações da síndrome de Cushing (SC).

A obesidade é considerada um estado de pseudo-Cushing, pela presença de fenótipo clínico similar ao da SC verdadeira, associado a alguma evidência de hipercortisolismo.³ É importante excluir o hipercortisolismo que pode acontecer na obesidade da SC que pode estar presente em obesos, agravando ainda mais as comorbidades da obesidade.

Vários estudos demonstraram prevalências entre 1 a 5% de síndrome de Cushing em indivíduos com diabetes *mellitus* descontrolado e/ou hipertensão arterial sistêmica. No entanto, existem poucos estudos sobre a prevalência da SC ou testes de rastreamento em indivíduos com sobrepeso e obesos.⁴

O diagnóstico precoce da SC é importante, pois a taxa de mortalidade padronizada sofre aumento de 3,8 a 5 vezes na presença de hipercortisolismo persistente moderado. Os marcadores de risco cardiovascular permanecem elevados por até 5 anos após o tratamento cirúrgico da SC, e a qualidade de vida ajustada pode permanecer abaixo do padrão por até 15 anos.⁵

Nesse artigo, discutiremos a fisiopatologia do hipercortisolismo na obesidade, e como deve ser feita essa avaliação clínico-laboratorial, no intuito de excluir a presença de SC associada à obesidade.

Fisiopatologia do hipercortisolismo na obesidade

Existem diversas evidências na literatura sobre a hiperativação do eixo HHA em indivíduos

obesos, principalmente naqueles com distribuição central de gordura.^{6,7} Fisiologicamente, observa-se uma resposta aumentada do cortisol ao estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e à alimentação. Há também uma maior frequência de liberação de pulsos de ACTH, com menor amplitude de pulso, mas com níveis basais de ACTH normais.⁶

Apesar da hiperatividade do eixo HHA na obesidade, a maior parte dos estudos sugere que as concentrações de cortisol estejam normais, em decorrência do aumento da metabolização periférica do cortisol. Esses achados são compatíveis com a quantidade aumentada de compostos urinários oriundos da metabolização do cortisol, bem como o aumento da atividade de enzimas envolvidas na metabolização, como a 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (11-beta-HSD) tipo 2.¹ Essa enzima é responsável pela conversão de cortisol (forma ativa) em cortisona (forma inativa). Uma forma de se avaliar o *clearance* metabólico do cortisol é através da dosagem de cortisol livre urinário (CLU), que pode estar normal ou levemente aumentado, mas raramente maior que quatro vezes o valor de referência.⁶ O ritmo circadiano do cortisol é mantido em obesos.⁶

O *clearance* metabólico do cortisol apresenta forte correlação com a quantidade de gordura abdominal, ou seja, quanto maior a quantidade de gordura visceral, maior o *clearance* metabólico de cortisol, resultando em redução dos seus níveis plasmáticos e maior estímulo do eixo HHA.⁸ Outras alterações que favorecem a metabolização do cortisol em obesos é a diminuição da globulina ligadora de corticoides (CBG) e a alta densidade de receptores de glicocorticoides periféricos (presente nos adipócitos viscerais)⁶ – quadro 1.

Tais mecanismos de aumento da produção de cortisol por hiperativação do eixo HHA, e ao mesmo tempo aumento do seu *clearance*, aparentemente se compensam, mas na população obesa pode ocorrer um hipercortisolismo bioquímico, além do hipercortisolismo funcional.³

No hipercortisolismo associado à obesidade, existe uma distribuição predominantemente abdominal de gordura, especialmente em condições que cursam com síndrome metabólica, cujas características se assemelham às manifestações da SC.^{1,6} Ocorre um aumento da atividade gli-

cocorticoide na gordura abdominal pela maior atividade local da 11-beta-HSD tipo 1, que reativa o cortisol a partir do composto inativo cortisona, acarretando maior geração de glicocorticoide local (independentemente dos níveis sistêmicos), e consequentemente maior ativação do seu receptor, promovendo mais obesidade e criando um ciclo vicioso.^{6,9} Já foi demonstrado que ocorre uma autorregulação positiva da atividade dessa enzima no tecido adiposo visceral e autorregulação negativa no fígado, corroborando para o desenvolvimento da obesidade, além de outros achados característicos da síndrome metabólica.^{10,11}

É importante ressaltar que a perda de peso normaliza os níveis de cortisol e melhora a resistência insulínica. Enquanto na síndrome metabólica, a perda de peso reverte o hipercortisolismo e as alterações fenotípicas, tais melhorias só acontecem na SC quando o tumor é removido.¹² Estudos experimentais com inibidores da 11-beta-HSD tipo 1 confirmam o papel dessa enzima na patogênese da síndrome metabólica e pode ser uma nova terapia em pacientes com síndrome metabólica e obesidade.¹²

Suspeição clínica

Embora a síndrome de Cushing seja inconfundível quando acompanhada do quadro clínico clássico, seu espectro de apresentação é amplo, sendo importante que métodos de rastreamento confiáveis sejam empregados, principalmente quando temos uma probabilidade pré-teste baixa, quando o diagnóstico poderia ser menos suspeitado.⁵ Mais ainda, pode ser necessário um período de observação prolongado dos pacientes portadores de queixas sugestivas, já que no pseudo-Cushing não ocorre evolução do quadro clínico e, quando corrigido o distúrbio de base, há tendência de regressão do fenótipo.³

Poucos achados são bastante típicos da SC, havendo muita sobreposição de sinais e sintomas encontrados na população geral. Entre os achados mais específicos para SC, destacamos: estrias violáceas maiores que 1 centímetro de largura, pletora facial, fraqueza muscular proximal, equimoses na ausência de trauma e osteoporose sem causa aparente (Quadro 2). Outros achados que podem estar presentes na SC (obesidade, depressão, hipertensão arterial e diabetes) são

Quadro 1. Mecanismos envolvidos no metabolismo do cortisol na obesidade.

Alterações do cortisol na obesidade.

Fonte: Adaptado de Romanholi, et al; 2007.³

GCC – glicocorticoides; CBG – globulina ligadora do cortisol; ACTH – hormônio adreno-corticorrótico; 11-beta-HSD – 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase.

muito comuns na população geral, não sendo bons parâmetros para se suspeitar desta síndrome. Some a isto o fato de algumas condições clínicas referidas anteriormente como pseudo-Cushing (obesidade mórbida, gestação, quadros psiquiátricos, alcoolismo, resistência aos glicocorticoides, diabetes mal controlado) estarem associadas à presença de hipercortisolismo (inclusive com CLU e cortisol pós-dexametasona elevados) na ausência de SC, devido à hiperativação do eixo HHA.⁵

Testes diagnósticos padrão para SC e possíveis fatores de confundimento

Como sabemos, o cortisol é secretado de acordo com o ritmo circadiano, com pico entre as 6 e 8h e nadir entre as 23 e 24h. Apesar de indivíduos obesos e portadores de outras causas de pseudo-Cushing apresentarem níveis mais elevados de cortisol, tal ritmo encontra-se mantido.³ Desta forma, testes diagnósticos que empregam o ritmo do cortisol podem ser úteis na distinção entre pseudo-Cushing e SC, já que nesta última, a perda do ritmo circadiano de secreção do cortisol é um achado característico.³

Segundo o consenso da Endocrine Society de 2008,⁵ deve-se investigar a SC nos seguintes grupos: 1) indivíduos com achados incomuns para a idade (como hipertensão e osteoporose); 2) indivíduos com achados evolutivamente progressivos mais específicos de SC; 3) crianças com redução da velocidade de crescimento e aumento do peso; 4) indivíduos com incidentaloma adrenal compa-

tível com adenoma (Quadro 2). É contraindicada a pesquisa rotineira da SC em outros grupos populacionais.

Os testes iniciais de rastreamento da SC, que também são utilizados na população obesa, são: 1) CLU (mínimo de duas amostras), 2) cortisol salivar noturno (mínimo de duas amostras), 3) cortisol após supressão noturna com 1 miligrama de dexametasona (cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight* - OST), 4) teste de Liddle 1 (cortisol após 0,5 miligrama de dexametasona de 6 em 6 horas por 48 horas), sendo este último mais indicado nos casos em que pode haver hiperativação do eixo HHA secundária aos transtornos psiquiátricos, obesidade mórbida, alcoolismo e diabetes descompensado.⁵ Recomenda-se a suspensão do uso de álcool por no mínimo duas semanas antes do teste.

O cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight* pode apresentar resultados falsos positivos em até 13% dos obesos. Além disto, pode apresentar até 2% de falsos negativos.³ Em um estudo em pacientes obesos, Vilar e colaboradores¹³ observaram uma supressão do cortisol sérico (maior que 1,8 µg/dl) em 80% dos indivíduos obesos e de 100% após o Liddle 1, destacando esse último como de grande valor na distinção entre obesidade e SC.^{13,14}

O cortisol salivar tem algumas vantagens, como: representar o cortisol livre (biologicamente ativo), estando em equilíbrio com o cortisol plasmático; ter estabilidade à temperatura ambiente; não requerer internação para sua realização; e ser de fácil coleta.³ Possíveis desvantagens do teste são a impossibilidade de se estocar saliva para repetição do teste na mesma amostra, e os valores

Quadro 2. Abordagem clínica inicial para a síndrome de Cushing.

Sinais e sintomas específicos de SC	Em quem investigar SC
1) Estrias violáceas > 1 cm de largura	a) Indivíduos com achados incomuns para idade (ex.: HAS e osteoporose)
2) Pletora facial	b) Indivíduos com vários achados clínicos e progressivos, principalmente aqueles mais específicos para SC
3) Fraqueza muscular proximal	c) Crianças com aumento de peso e diminuição da velocidade de crescimento
4) Fragilidade capilar (equimoses)	d) Indivíduos com incidentaloma de adrenal
5) Osteoporose sem causa aparente	

de referência que variam de acordo com o laboratório, necessitando, portanto, de validação clínica antes de serem usados. Pode fornecer resultados falsos positivos em casos de sangramento bucal (gengivite), estresse do despertar, gestantes no terceiro trimestre da gestação, em mulheres usando anticoncepcionais orais, além de outras condições como hipertensão arterial, diabetes, idade avançada e distúrbios psiquiátricos. No entanto, valores acima de 350 ng/dl (10 nmol/l) são altamente sugestivos de SC.¹⁴

Outro ponto importante a ser considerado é a possível influência que certos medicamentos e situações clínicas podem desempenhar sobre os testes de rastreio de hipercortisolismo (Quadro 3). Dentre eles, citamos o uso de anticoncepcionais orais que, ao aumentar os níveis da CBG, podem causar resultados falsos positivos (27% no estudo de Baid e colaboradores)⁴ nos testes que usam os níveis séricos do cortisol como parâmetro. Deve-se, portanto, suspender o uso desses anticoncepcionais, no mínimo seis semanas antes do teste, assim como o uso de medicamentos que podem aumentar ou reduzir o metabolismo da dexametasona.⁵

No que se refere aos métodos usados na dosagem do cortisol, é necessário mencionar que tanto o radioimunoensaio quanto o método ELISA podem apresentar reação cruzada com metabólitos do cortisol e glicocorticoides sintéticos, ao passo que a espectrofotometria de massa (LC-MS/MS) e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) são os métodos que apresentam maior acurácia.⁵

Nesse contexto, a medida do CLU, por não sofrer influências das drogas que interferem no metabolismo da dexametasona nem sobre a CBG, surge como método confiável de se diagnosticar o hipercortisolismo. No entanto, não é isento de interferências, pois pode sofrer aumento em certas situações (Quadro 3) além da superposição de valores entre SC e pseudo-Cushing, mas valores acima de 300 µg/24h geralmente estão presentes somente na SC.^{3,5} A correção pela creatinina urinária permite uma estimativa da confiabilidade da coleta. Por outro lado, o cortisol sérico sem supressão com dexametasona, embora não tenha valor como critério de diagnóstico, mostrou-se um bom parâmetro no acompanhamento do tratamento.¹⁵

Devido à presença de vários fatores que possivelmente podem interferir no teste de supressão com dexametasona, alguns especialistas advogam a dosagem dos níveis de cortisol juntamente com os níveis de dexametasona para garantir a validade do teste. No entanto, devido ao custo e disponibilidade do mesmo, este procedimento não é normalmente empregado.⁵

Ter dois resultados negativos em testes diferentes quando não se suspeita de SC cíclica geralmente é aceito como critério para se afastar esta doença, após certificar-se de que não existam condições que possam cursar com hipercortisolismo sem SC. Resultados divergentes nos testes necessitam de confirmação diagnóstica. Dois testes concordantes e positivos apontam para a presença da SC, passando-se então para os testes que indicam a etiologia da mesma.⁵

A associação do CLU com o cortisol após 1 miligrama *overnight* mostrou excelente especificidade, com apenas 0,8% dos indivíduos apresentando respostas anormais em ambos os testes.¹⁶ A especificidade combinada para ambos os testes normais quando usados o CLU, o cortisol após 1 miligrama *overnight* e o cortisol salivar, em todas as possíveis combinações de testes, variou de 84 a 90%.⁴

Em um estudo¹⁷ que investigou a prevalência de SC em uma população de 150 obesos sem outras comorbidades, observou-se 24% dos indivíduos com CLU acima do ponto de corte adotado (100 µg/24h), dos quais 9,3% apresentaram positividade no cortisol após 1 miligrama *overnight*, confirmando a SC.

Um estudo que comparou o cortisol após 1 miligrama e após 2 miligramas de dexametasona *overnight* entre 100 obesos¹⁸ mostrou 8% de falsos positivos para o cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight*, e apenas 2% de falsos positivos quando foi usada a dose de 2 miligramas de dexametasona, usando o ponto de corte de 1,8 µg/dL (p = 0,001), sugerindo que uma dose maior de dexametasona oferece maior acurácia em indivíduos obesos, sendo um bom teste para investigação diagnóstica de SC nesse grupo de pacientes.

No nosso serviço – Obesidade Docente Administrativa de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Uerj –, durante a investigação de SC no paciente obeso, realizamos inicialmente, de acordo com o IMC, a dosagem de CLU (duas

Quadro 3. Drogas que interferem com a avaliação dos testes para síndrome de Cushing.

Drogas que aceleram o metabolismo da dexametasona por indução de CYP3A4, podendo causar resultados falsos negativos (falso negativo).	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona, rifampicina, etossuximida, meprobamato, aminoglutetimida, metaqualona, pioglitazona.
Outras condições de falso negativo no OST 1 mg.	IRC (ClCr < 15ml/min), hipometabolismo da dexametasona (ex.: insuficiência hepática).
Drogas que reduzem o metabolismo da dexametasona por inibição de CYP 3A4 (falso positivo).	Aprepitant/fosaprepitant, itraconazol, ritonavir, fluoxetina, diltiazem, cimetidina.
Drogas e condições que aumentam a CBG podendo elevar falsamente o valor do cortisol (falso positivo).	Gravidez, estrogênioterapia, hipertireoidismo, resistência aos glicocorticoides, mitotano.
Drogas e condições clínicas que aumentam os valores de CLU (falso positivo).	Carbamazepina, fenofibrato, digoxina (se medido por HPLC), glicocorticoides sintéticos (imunossupressores), drogas que inibem a enzima 11βHSD2 (alcaçuz – ácido glicirrizínico, carbenexolona), alta ingestão hídrica (> 5 l/dia), condições que aumentam o cortisol sérico.
Condições clínicas que reduzem o CLU (falso negativo).	Insuficiência renal (ClCr < 30-60 ml/min), Cushing cíclico (fase de remissão), coleta incompleta.

Fonte: Modificado de Nieman, et al; 2008 e Castro.^{5,21}

CYP: citocromo P; OST: teste de supressão noturna com dexametasona; CBG: globulina ligadora do cortisol; CLU: cortisol livre urinário; ClCr: *clearance* de creatinina; HPLC: cromatografia líquida de alta performance; 11-beta-HSD2: 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase isoforma 2.

amostras) ou cortisol salivar noturno (duas amostras). Nos casos de pacientes superobesos (IMC $\geq$ 50 kg/m²), pode-se realizar inicialmente o cortisol após 1 miligrama de dexta *overnight*, ao invés de CLU, visto a maior incidência de valores falsos positivos do CLU nesse grupo. Caso os testes iniciais sejam positivos, como opção, antes do Liddle 1, podemos realizar o cortisol após 2 miligramas de dexametasona, embora a literatura sobre esse assunto ainda seja escassa (Figura 1).

Outros testes diagnósticos

O teste do CRH-dexametasona consiste na administração de CRH ovino 1 µg/kg (100 µg), intravenoso, 2 horas após a última dose de dexametasona 0,5 miligrama de 6 em 6 horas por 48 horas. Valores de cortisol sérico acima de 38 nmol/l (1,4 µg/dl) obtidos no tempo de 15 minutos foram observados em 100% dos indivíduos com doença de Cushing e nenhum portador de pseudo-Cushing. No entanto, este teste, considerado inicialmente

como padrão-ouro no diagnóstico diferencial entre SC e pseudo-Cushing, foi criticado por não ter incluído indivíduos portadores de anorexia nervosa, nos quais não se mostrou tão eficaz.^{3,14}

O teste da desmopressina (DDAVP) consiste na injeção intravenosa de 10 µg de DDAVP, um análogo da vasopressina de longa duração, para dosagem de cortisol sérico e ACTH plasmático. Utilizando como critério de resposta um aumento em 20% do cortisol sérico, 84% dos pacientes com doença de Cushing apresentaram teste positivo, enquanto apenas 15% dos indivíduos obesos apresentaram positividade no mesmo teste. No entanto, apesar dos bons resultados com doença de Cushing, nenhum indivíduo portador de outras etiologias de SC apresentou resposta a este teste, que mostrou baixa sensibilidade (63% para cortisol e 69% para ACTH) no diagnóstico diferencial entre SC e obesidade.¹⁹ Ainda assim, esse teste tem sido proposto na diferenciação de SC e estados de pseudo-Cushing.

O cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores (CBSPI) é considerado como um método padrão-ouro para o diagnóstico da etiologia da SC ACTH-dependente.^{20,21} Acredita-se que o hipercortisolismo dos estados de pseudo-Cushing seja resultado do aumento da secreção de CRH, estando esta mesma secreção suprimida pelo hipercortisolismo da SC. Baseado nesta teoria, Yanovsky e colaboradores²⁰ estudaram indivíduos com pseudo-Cushing, doença de Cushing, Cushing adrenal e ACTH ectópico. Todos os indivíduos apresentaram níveis de CRH indetectáveis e apenas os valores de ACTH eram mais elevados nos portadores de doença de Cushing.

O cortisol sérico noturno pode apresentar

resultados falsos positivos nos casos de estresse, infecções graves, estados de pseudo-Cushing e insuficiência cardíaca. Seu maior inconveniente é a necessidade de internação por no mínimo 48 horas antes da coleta, para evitar resultados falsamente elevados induzidos pelo estresse da hospitalização. Sua especificidade para diferenciar SC de pseudo-Cushing variou de 20-26% e 88-100% com os pontos de corte de 1,8 µg/dl e 7,5 µg/dl, respectivamente.¹⁴

Conclusão

Estados de pseudo-Cushing, como a obesidade, são um problema a ser considerado no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

Figura 1. Algoritmo para a investigação de hipercortisolismo em obesos.

* O cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight* pode ser o teste inicial, principalmente nos pacientes superobesos.

** Pode ser realizado cortisol após 2 miligramas de dexametasona *overnight* antes do Liddle 1. Caso venha alterado, faz-se Liddle 1. Esse exame também pode ser usado como primeira opção na população superobesa.

Apesar de não haver hipercortisolismo bioquímico, parece haver um hipercortisolismo funcional na obesidade de predomínio abdominal, especialmente em condições que cursam com síndrome metabólica, cujas características se assemelham às manifestações da SC.

A síndrome de Cushing, por sua vez, é pouco comum na população geral, mas apresenta maior prevalência em indivíduos portadores de doenças crônicas como diabetes, hipertensão arterial e obesidade, todas elas pandemias da modernidade. Essa síndrome continua sendo um dos maiores desafios dos clínicos, visto não haver nenhum teste que seja isoladamente fidedigno o suficiente para confirmar ou afastar seu diagnóstico, além de diferenciá-lo dos casos de pseudo-Cushing.

Embora não exista um teste específico que possa ser considerado padrão-ouro na detecção da síndrome de Cushing, existe uma associação de testes que pode contribuir para a elucidação diagnóstica. Dessa maneira, os testes mais indicados para rastreamento inicial da SC continuam sendo o CLU, o cortisol salivar noturno, o cortisol após 1 miligrama de dexametasona *overnight* e o teste de Liddle 1. Este último, por oferecer maior especificidade, deve ser considerado nos casos de dúvida diagnóstica na investigação do hipercortisolismo, ou como teste inicial nos pacientes superobesos.

Referências

1. Faria CDC, Castro RB, Longui CA. Obesidade e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). In: Mancini M, Gelonze B, Salles JEN, Lima JG, Carra M, editores. Tratado de Obesidade. São Paulo: Guanabara Koogan; 2010. p. 110-6.
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
3. Romanholi DJPC, Salgado LR. Estados de pseudo-Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Nov;51(8):1303-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000800016>
4. Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's Syndrome in an overweight and obese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3857-64. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2766>
5. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
6. Lordelo RA, Mancini M, Cerato C, Halpern A. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Fev;51(1):34-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000100007>
7. Duclos M, Gatta B, Corcuff JB, Rashedi M, Pehourcq F, Roger P. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clin Endocrinol.* 2001 Oct;55(4):447-54. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01384.x>
8. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, Rocha M, Bosco A, Carvalho SV, et al. Effect of fat distribution of the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Sep;36(9):501-5.
9. Livingstone DE, Kenyon CJ, Walker BR. Mechanisms of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obese Zucker rats. *J Endocrinol.* 2000 Dec;167(3):533-9. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1670533>
10. Espíndola-Antunes D, Kater CE. Adipose tissue expression of 11 -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in Cushing's Syndrome and in obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Nov;51(8):1397-403. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000800027>
11. Rask E, Walker BR, Derberg SS, Livingstone DEW, Eiaasson M, Johnson O, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increase adipose 11 -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3330-6. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.7.3330>
12. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The pathogenic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Ago;94(8):2692-701. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0370>
13. Vilar L, Freitas MC, Canadas V. Performance of low-dose dexamethasone suppression tests in obesity and Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(suppl. 1):S493.
14. Vilar L, Freitas MC, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007 Nov;51(8):1207-16. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000800000>
15. Silva Júnior VL. Uso do cetoconazol no preparo pré-operatório e no pós-operatório de dos pacientes com doença de Cushing do HUCFF-UFRJ [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2011.
16. Pecori Giralaldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti

- LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's Syndrome: Assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4123-9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0596>
17. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, Yirmibescik S, Caglar E, Yetkin DO, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics (São Paulo).* 2010;65(1):9-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322010000100003>
18. Sahin M, Kebapcilar L, Taslipinar A, Azal O, Ozgurtas T, Corakci A, et al. Comparison of 1 mg and 2 mg overnight dexamethasone suppression tests for the screening of Cushing's syndrome in obese patients. *Intern Med.* 2009;48:33-9. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1234>
19. Tsagarakis S, Vasilou V, Kokkoris P, Stavropoulos G, Thalassinou N. Assessment of cortisol and ACTH responses to the desmopressin test in patients with Cushing's syndrome and simple obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Oct;51(4):473-7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00830.x>
20. Yanovski JA, Nieman LK, Doppman JL, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW, et al. Plasma levels of corticotropin-releasing hormone in the inferior petrosal sinuses of healthy volunteers, patients with Cushing's syndrome, and patients with pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May;83(5):1485-8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.83.5.1485>
21. Castro M, Moreira AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002 Feb;46(1):97-105. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000100014>

Recebido: 19/08/2013.

Revisado: 26/11/2013.

Aprovado: 04/02/2014.

Efeitos da terapia hormonal da menopausa sobre a gordura corporal

Effects of menopausal hormone therapy on body fat

Diogo G. Panazzolo, Lúcia H. A. da Silva, Lenora Maria C. S. M. Leão,
Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar*

Resumo

O envelhecimento populacional tornou-se um fenômeno global. O aumento na expectativa de vida ocorreu em ambos os sexos, no entanto, o aumento mais expressivo ocorreu na população feminina. Isto significa que, gradativamente, um maior número de mulheres estará vivendo mais tempo no período pós-menopáusico, o qual já corresponde a um terço de suas vidas. Outro fenômeno que acompanha o da longevidade é o da prevalência da obesidade, que tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas. A Organização Mundial da Saúde estima para 2015 uma prevalência de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões com obesidade. Sabemos que desde o início do período de transição da fase fértil para a não reprodutiva, denominado climatério, há uma predisposição das mulheres para o ganho de peso, e devido à deficiência estrogênica, o padrão de deposição de gordura torna-se fenotipicamente mais semelhante ao do homem, assumindo um padrão androide, ou seja, com predomínio de acúmulo na região abdominal. O excesso de gordura visceral está associado ao desenvolvimento de doenças metabólicas, tais como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias e aumento do risco de eventos cardiovasculares. Embora existam controvérsias, evidências suportam que a terapia hormonal da menopausa (THM) possa amenizar este quadro. A THM não está associada com aumento de peso ou aumento da adiposidade corporal, ao contrário, parece desempenhar um papel metabólico protetor, impedindo ou diminuindo a remodelação do tecido adiposo do padrão ginecoide para o androide. Nosso objetivo é discutir as alterações corporais sofridas pelas mulheres no período do climatério, principalmente com relação ao peso e distribuição da gordura corporal, além de abordar os possíveis efeitos da THM neste contexto.

Descritores: Menopausa; Obesidade; Terapia de reposição de estrogênios; Composição corporal.

Abstract

Population aging has become a global phenomenon. The increase in life expectancy occurs in both genders, however, the most significant growth occurred in the female population. This means that an increasingly large number of women will live longer in post-menopausal state, which is already equivalent to one third of their lives. Another phenomenon that accompanies longevity is the escalating prevalence of obesity, which has increased dramatically in recent decades. The World Health Organization estimates for 2015 a prevalence of 2.3 billion overweight adults and more than 700 million obese. We know that in the transition from the fertile phase for the non-reproductive phase, denominated perimenopause, women start already predisposed to weight gain and, due to estrogen deficiency, the pattern of fat deposition becomes more phenotypically similar to men's, assuming an android pattern, in other words, with predominant accumulation in the abdominal region. The excess of visceral fat is associated with the development of metabolic diseases such as diabetes *mellitus*, hypertension, dyslipidemia and increased risk of cardiovascular events. Although there are controversies, some evidence supports that menopausal hormone therapy (MHT) can alleviate this situation. The MHT is not associated with weight gain or increased body fat, on the contrary, seems to play a protective metabolic role, preventing or decreasing the remodeling of adipose tissue pattern gynecoid for android. Our goal is to discuss body changes experienced by women during the climacteric period, particularly about weight and body fat distribution, in addition to addressing the possible effects of MHT in this context.

Keywords: Menopause; Obesity; Estrogen replacement therapy; Body composition.

Introdução

A expectativa de vida e o grau de instrução da população brasileira, sobretudo no sexo feminino, vêm aumentando ao longo do tempo, constatação essa corroborada pelo mais recente censo publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.¹ Em virtude disto, as mulheres estão apresentando maior longevidade e, mais esclarecidas, tendem a procurar os serviços de saúde relatando queixas relacionadas ao climatério, um momento de grandes transformações na dinâmica corporal dessas mulheres. Climatério é o termo que designa o período que marca o fim do ciclo reprodutivo do organismo feminino. Caracteriza-se pela falência funcional dos ovários, que são responsáveis pela síntese de hormônios (estrogênios, progesterona e androgênios) e onde ocorrem o recrutamento e desenvolvimento de óvulos para uma possível fecundação. As consequências do *deficit* hormonal, especialmente de estrogênios, não se limitam apenas à interrupção permanente das menstruações (à última delas dá-se o nome de menopausa), mais do que isso, traz mudanças psicossociais e orgânicas diversas, modificando a qualidade de vida e também o risco de ocorrência de algumas doenças. Existe substancial evidência de que na perimenopausa há um ganho acelerado de gordura corporal total, com predomínio na região abdominal, resultando em mudanças no fenótipo da distribuição de gordura das mulheres, do padrão ginecoide para o androide.² A gordura abdominal pode ser considerada um órgão endócrino, devido a sua capacidade de secretar adipocinas e diversas outras substâncias, as quais estão intimamente associadas ao desenvolvimento de doenças metabólicas, tais como resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. No que se refere às doenças cardiovasculares, durante a menacme, a incidência de cardiopatia isquêmica feminina é cerca de três vezes menor do que a masculina. Após a menopausa, o risco cardiovascular feminino aumenta progressivamente, equivalendo-se ao do homem aos 75 anos,³ tornando-se a maior causa de óbito nestas mulheres. Os principais sinais e sintomas do climatério estão resumidos na tabela 1.

Nosso objetivo neste artigo é discutir as alterações corporais durante o período do climatério,

principalmente com relação ao peso e distribuição da gordura corporal, além dos possíveis efeitos da terapia hormonal da menopausa (THM) sobre estes parâmetros.

Mudanças na composição corporal no climatério e suas consequências

A composição corporal compreende a proporção dos elementos que formam um organismo como, por exemplo, a quantidade de gordura, massa muscular e água. Ela depende da influência de inúmeros fatores como genética, idade, etnia, tipo de alimentação, intensidade de atividade física e dinâmica hormonal.

Caracteristicamente, a composição corporal de homens e mulheres é diferente em termos quantitativos e de distribuição topográfica. Os homens apresentam menor percentual de gordura corporal total do que as mulheres, porém com maior acúmulo proporcional na região intra-abdominal, enquanto as mulheres apresentam maior acúmulo na região gluteofemoral e no tecido subcutâneo total.⁴ Essa diferença pode ser explicada pelo fato do tecido adiposo expressar receptores para os esteroides sexuais e, dessa forma, sofrer a influência dos mesmos dependendo da proporção da concentração plasmática gênero-específica. Além disso, no próprio tecido adiposo, há enzimas capazes de converter precursores em formas metabolicamente ativas desses esteroides, mostrando que existe um controle sistêmico e local sobre os adipócitos.⁵

Um dos mecanismos relaciona-se à atividade da lipoproteína lipase (LPL), enzima de fundamental papel no metabolismo do tecido adiposo, que tem a função de promover acúmulo de gordura sob a forma de triglicerídeos. Androgênios e estrogênios modulam sua atividade, dependendo da localização do depósito de gordura. Além disso, novas descobertas mostram que a captação direta de ácidos graxos livres no tecido subcutâneo em detrimento do tecido visceral (sem necessidade de mediação enzimática) é mais intensa em mulheres.^{6,7}

Outro aspecto importante refere-se à influência dos esteroides sexuais sobre a forma como os adipócitos se diferenciam e proliferam de acordo com o local de depósito de gordura. Em mulheres,

adipócitos gluteofemorais são maiores e metabolicamente mais ativos do que os adipócitos viscerais, pequenos e menos ativos. Os estrogênios, *in vitro*, estimulam a proliferação e diferenciação de pré-adipócitos, enquanto os androgênios inibem a diferenciação sem interferir na proliferação.⁸

Em situações de deficiência estrogênica, como ooforectomia bilateral ou falência ovariana, diversos estudos com modelos animais e em humanos demonstram que há alterações na dinâmica de distribuição do tecido adiposo (de ginecoide para androide) e aumento da massa total de gordura corporal.⁹ Essas mudanças podem ser explicadas por alterações nas concentrações plasmáticas proporcionais de estrogênios, androgênios e da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Ocorre redução intensa nos níveis de estrogênios e de SHBG enquanto as glândulas suprarrenais permanecem secretando os precursores androgênicos, fazendo com que haja maior biodisponibilidade destes.

Sabe-se que a composição corporal modificada e a deficiência estrogênica observada no climatério estão associadas ao aumento no risco de doenças cardiovasculares.¹⁰ Isso ocorre em virtude de alterações metabólicas (por exemplo, intolerância à glicose e dislipidemias), aumento do

tônus simpático, disfunção endotelial e inflamação observados neste contexto.¹¹

O que é THM, indicações e contraindicações

A THM consiste na administração dos esteroides sexuais femininos tipicamente em deficiência após a menopausa. Para tal, faz-se uso de um componente estrogênico e, caso a mulher apresente útero intacto ou histórico de endometriose (com ou sem útero), também de um progestágeno para profilaxia de hiperplasia endometrial. Pode-se prescrever um esquema contínuo, no qual os hormônios são utilizados ininterruptamente, ou cíclico, com períodos de uso predeterminados. A escolha tanto das vias de administração e esquemas posológicos dependerá da avaliação clínica e da preferência da paciente. A tabela 2 sintetiza as principais indicações e contraindicações para o tratamento.

Outro conceito importante é o da “janela de oportunidade”. Os benefícios propiciados pelo tratamento, sem que traga riscos à saúde das mulheres, são vistos em pacientes com idade menos avançada (inferior a 60 anos) e com menos tempo de menopausa (em média, inferior a 10 anos).^{12,13} Mulheres fora deste perfil não se beneficiam do ponto de vista cardiovascular e podem, inclusive, evoluir com desfechos indesejáveis, como aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio.

Efeitos da THM sobre o peso e distribuição da gordura corporal

Os receptores de estrogênios são membros da superfamília dos receptores de hormônios esteroides, que atuam como fatores de transcrição, alterando a expressão gênica após a sua ativação. À semelhança dos receptores de androgênios, os de estrogênio possuem o domínio de ligação do DNA N-terminal e o domínio de ligação do ligante C-terminal. Foram identificados dois subtipos de receptores de estrogênio que diferem na sua estrutura, são codificados por diferentes genes e têm distribuição tecidual distinta. O receptor de estrogênio alfa (ER- α) é encontrado predominantemente no endométrio, nas células epiteliais da mama e no estroma ovariano, enquanto o

Tabela 1. Sinais e sintomas relacionados ao climatério.

Alterações de humor: tristeza, irritabilidade, perda de motivação e autoestima.
Insônia
Redução ou ausência de libido
Ondas de calor
Ressecamento e perda de turgor da pele
Dores articulares e/ou musculares
Atrofia urogenital (ressecamento vaginal, prurido, dispareunia)
Involução do parênquima mamário com predominância de tecido adiposo
Perda de massa óssea

receptor de estrogênio beta (ER- β) é encontrado predominantemente nas células da granulosa e nas espermátides.

No tecido adiposo há expressão dos dois receptores. Camundongos de ambos os sexos com *knockout* do ER-alfa apresentam aumento em quase o dobro da quantidade de depósitos adiposos viscerais em relação aos seus homólogos do tipo selvagem, pareados por idade.¹⁴ Isso é apoiado por observações epidemiológicas, nas quais os níveis de triglicerídeos encontram-se aumentados na pós-menopausa e que a atividade da LPL reduz com o uso de estrogênio.¹⁵ Camundongos fêmeas com *knockout* de ER-beta, submetidos à dieta com alto teor de gordura, apresentam maior peso corporal comparado ao tipo selvagem.¹⁶ Assim sendo, parece que ambas as isoformas de receptores de estrogênio participam nas ações antilipogênicas do estrogênio, com um maior destaque para o ER-alfa.

Outros mecanismos que poderiam explicar o aumento da adiposidade em animais ooforectomizados, que é evitada com reposição estrogênica,¹⁷ seriam possíveis ações que o estrogênio desempenha no sistema nervoso central e em alguns hormônios reguladores do controle da fome e saciedade. Roedores ooforectomizados apresentam diminuição do gasto energético, sem

alteração concomitante na ingestão de calorias, resultando em hipertrofia dos adipócitos, inflamação do tecido adiposo e desenvolvimento de esteatose hepática.¹⁸ No entanto, quando suplementados com 17-beta-estradiol (E2), estes animais não desenvolvem tais alterações.¹⁹ O fato de que a deficiência estrogênica leva ao acúmulo de gordura central é também suportada por estudos em camundongos com *knockout* do gene da aromatase (Arko), os quais não podem sintetizar estrogênios endógenos. Camundongos fêmeas Arko apresentam obesidade já nos primeiros três meses de idade, caracterizada por aumento acentuado nos depósitos de gordura das regiões gonadais e infrarrenais.²⁰ Este aumento da adiposidade não é simplesmente devido a hiperfagia ou a diminuição do gasto energético basal, mas também está associado à diminuição do gasto energético devido à redução na atividade física espontânea, ou seja, os ratos tornam-se mais sedentários.²¹ Em animais com *knockout* de ER-alfa, os resultados relatados foram semelhantes.²²

A leptina atua como um poderoso sinal catabólico no cérebro, inibindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto energético, porém, obesos apresentam resistência central a este hormônio peptídico. Níveis elevados de E2 estão associados com aumento da sensibilidade à leptina no SNC

Tabela 2. Principais indicações e contraindicações para a terapia hormonal da menopausa.

Indicações	Contraindicações
Sintomas vasomotores (ondas de calor ou fogachos)	Histórico de trombofilia ou fenômenos tromboembólicos
Atrofia urogenital e suas consequências	Histórico familiar ou pessoal de câncer estrogênio-dependente (mama, endométrio, ovários)
Prevenção de osteoporose em mulheres com menopausa precoce	Distúrbios mamários, uterinos e ovarianos não-esclarecidos
	Histórico de doença cardiovascular
	Tabagismo
	Hepatopatias

em roedores.²³ Outro dado interessante é que fêmeas ooforectomizadas apresentam redução da sensibilidade à leptina no SNC, uma deficiência que pode ser restaurada com reposição de E2.²³ Assim sendo, os estrogênios parecem ser moduladores da ação catabólica da leptina no cérebro.

O neuropeptídeo-Y (NPY), ao contrário, tem ação anabólica, e sua infusão no sistema nervoso central induz aumento significativo na ingestão de alimentos e redução do gasto energético e oxidação de gordura. O estímulo aos neurônios NPY no hipotálamo não só afeta a alimentação, mas também influencia a reprodução. Portanto, o E2 pode modular ambos esses sistemas neuroendócrinos, regulando a expressão do gene NPY. Olofsson e colaboradores²⁴ mostraram que a expressão hipotalâmica do NPY e peptídeo agouti (AgRP – *agouti-related peptide*) apresenta associação com o ciclo menstrual, explicitando menor expressão durante o pico de E2 em camundongos selvagens, sugerindo que o E2 possa desempenhar função anorexígena via inibição dos neurônios NPY/AgRP.

Em mulheres, os efeitos da THM no peso e distribuição de gordura corporal não são tão evidentes como em modelos animais e ainda são controversos. No estudo Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (Women's HOPE), 822 mulheres saudáveis com tempo de menopausa de 1 a 4 anos foram tratadas durante dois anos com diferentes combinações de THM oral ou placebo. Foi notada uma redução no ganho de peso, com menor incremento na porcentagem de massa gorda naquelas que usaram THM em comparação ao placebo.²⁵

No estudo The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), as mulheres que usaram 0,625 miligrama de estrogênios equinos conjugados (EEC) com ou sem progesterona, ganharam 1 quilograma a menos de peso corporal e 1,2 cm a menos na circunferência da cintura do que as mulheres que usaram placebo, em um seguimento de três anos.²⁶ Gambacciani e colaboradores, utilizando densitometria por dupla emissão de raios X para avaliação da composição corporal em 31 mulheres, observaram que o grupo controle apresentou um aumento significativo no peso corporal, acompanhado de um aumento na porcentagem total de gordura no tronco, sugerindo um aumento na distribuição central

de gordura em comparação ao grupo que usou THM.²⁷ Uma metanálise mostrou que o uso da THM em mulheres sem diagnóstico de diabetes promoveu o aumento da massa magra corporal e a diminuição da circunferência da cintura e da gordura abdominal, em comparação ao placebo ou a nenhum tratamento.²⁸ No entanto, uma revisão sistemática de 22 estudos clínicos mostrou que a THM, com ou sem a adição de progesterona, não desempenhou efeito sobre o peso ou distribuição de gordura em mulheres na pós-menopausa.²⁹

Ainda são bastante controversos os efeitos da via de administração e do tipo de progesterona utilizada sobre o ganho de peso e a composição corporal. A via de administração do estrogênio parece apresentar sutis diferenças, o estrogênio oral tem sido associado a um pequeno, mas significativo aumento da massa gorda e diminuição da massa magra, enquanto com o transdérmico não parece haver alterações significativas.^{30,31} Com relação às progesteronas, a que parece apresentar maior efeito sobre a diminuição ou manutenção do peso é a drospirenona. Dados obtidos de dois ensaios clínicos controlados com placebo (n = 333) indicaram perda de peso de 1,5 quilogramas entre 6 a 12 meses de uso da associação E2 e drospirenona. Outro estudo controlado randomizado (n = 1.147) mostrou uma redução ou manutenção do peso em mulheres que recebem esta associação, comparadas a mulheres histerectomizadas que usaram apenas E2.³²

Com relação à tibolona, que apresenta ações em receptores estrogênicos, progestagênicos e androgênicos, os dados também são controversos e escassos. Estudos relatam que a tibolona não tem qualquer efeito no peso corporal,³³ e outros indicam diminuição dos níveis de gordura subcutânea.³⁴ Carranza-Lira não demonstrou diferença significativa na quantidade de gordura subcutânea entre mulheres que usaram tibolona comparadas àquelas que não usaram, porém, foi observada uma redução da gordura visceral, avaliada por ultrassonografia.³⁵

Conclusão

A THM parece não estar associada ao aumento de peso ou aumento da adiposidade corporal, ao

contrário, parece desempenhar um papel metabólico protetor, impedindo ou diminuindo a remodelação do tecido adiposo do padrão ginecoide para o androide, alteração esta muito comum em mulheres na pós-menopausa. Estudos com modelos animais corroboram esta hipótese de forma mais enfática, demonstrando que o estrogênio exerce efeitos fisiológicos importantes no tecido adiposo, principalmente com ações antilipogênicas, além de evidências recentes sugerirem que também possa participar no controle de mecanismos da fome-saciedade.

Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico: características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
2. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* 1995 Nov;123(9):673-5. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00005>
3. Bassan R. Cardiovascular changes and cardiac morbidity of menopause. Effects of hormone replacement therapy. *Arq Bras Cardiol.* 1999 Jan;72(1):85-98.
4. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr.* 1986 Dec;44(6):739-46.
5. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
6. Price TM, O'Brien SN, Welter BH, George R, Anandjiwala J, Kilgore M. Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase --possible mechanism of body fat distribution. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jan;178(1 Pt 1):101-7.
7. Mammi C, Calanchini M, Antelmi A, Cinti F, Rosano GM, Lenzi A, et al. Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay. *Int J Endocrinol.* 2012 Dec;2012:789653. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/789653>
8. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ.* 2012 May;3(1):13. <http://dx.doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>
9. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012 Oct;15(5):419-29. <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>
10. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976 Oct;85(4):447-52.
11. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric.* 2007;10(Suppl 1):19-24. <http://dx.doi.org/10.1080/13697130601114917>
12. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt).* 2006 Jan-Feb;15(1):35-44. <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2006.15.35>
13. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2013 Apr;74(4):391-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.001>
14. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Nov;97(23):12729-34. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.23.12729>
15. Iverius PH, Brunzell JD. Relationship between lipoprotein lipase activity and plasma sex steroid level in obese women. *J Clin Invest.* 1988 Sep;82(3):1106-12. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI113667>
16. Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Hohmann S, Hartge M, Sprang C, Frost N, et al. Metabolic actions of estrogen receptor beta (ERbeta) are mediated by a negative cross-talk with PPARgamma. *PLoS Genet.* 2008 Jun;4(6):e1000108. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1000108>
17. Geary N, Asarian L, Korach KS, Pfaff DW, Ogawa S. Deficits in E2-dependent control of feeding, weight gain, and cholecystokinin satiation in ER-alpha null mice. *Endocrinology.* 2001 Nov;142(11):4751-7. <http://dx.doi.org/10.1210/en.142.11.4751>
18. Rogers NH, Perfield JW, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology.* 2009 May;150(5):2161-8. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-1405>
19. Stubbins RE, Najjar K, Holcomb VB, Hong J, Nunez NP. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jan;14(1):58-66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01488.x>
20. Misso ML, Murata Y, Boon WC, Jones ME, Britt KL, Simpson ER. Cellular and molecular characterization of the adipose phenotype of the aromatase-deficient mouse. *Endocrinology.* 2003 Apr;144(4):1474-80.

<http://dx.doi.org/10.1210/en.2002-221123>

21. Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, Hewitt KN, Wrexford NG, Proietto J, et al. Aromatase-deficient (ArKO) mice accumulate excess adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001 Dec;79(1-5):3-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-0760\(01\)00136-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-0760(01)00136-4)
22. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Oct;122(1-3):65-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009>
23. Clegg DJ, Brown LM, Woods SC, Benoit SC. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes*. 2006 Apr;55(4):978-87. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1339>
24. Olofsson LE, Pierce AA, Xu AW. Functional requirement of AgRP and NPY neurons in ovarian cycle-dependent regulation of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Sep;106(37):15932-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904747106>
25. Thorneycroft IH, Lindsay R, Pickar JH. Body composition during treatment with conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate: analysis of the women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Aug;197(2):137.e1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.042>
26. Espeland MA, Stefanick ML, Kritiz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1549-56. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.82.5.1549>
27. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De SL, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001 Aug;39(2):125-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122\(01\)00194-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122(01)00194-3)
28. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):538-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
29. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001018. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001018>
30. dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas*. 2003 Sep;46(1):59-68. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122\(03\)00159-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122(03)00159-2)
31. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest*. 1998 Sep;102(5):1035-40. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI2773>
32. Foidart JM, Faustmann T. Advances in hormone replacement therapy: weight benefits of drospirenone, a 17alpha-spirolactone-derived progestogen. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Dec;23(12):692-9. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590701582323>
33. Boyanov MA, Shinkov AD. Effects of tibolone on body composition in postmenopausal women: a 1-year follow up study. *Maturitas*. 2005 Aug;51(4):363-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.09.003>
34. Odabasi AR, Yuksel H, Kafkas S, Demircan S, Karul A, Kozaci D, et al. Effects of tibolone on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels, and anthropometric indices: a 6-month, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Adv Ther*. 2006 Nov-Dec;23(6):926-37.
35. Carranza-Lira S, Barcena-Jacobo TD, Sandoval-Barragan MP, Ramos-Leon JC. Visceral adiposity after tibolone use. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Nov;115(2):191-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.05.030>

Recebido: 19/08/2013.

Revisado: 26/11/2013.

Aprovado: 04/02/2014.