

# 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-menopáusicos, 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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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,<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup>

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.<sup>6,7</sup>

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.<sup>8</sup>

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.<sup>9</sup> 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.<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup>

## 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).<sup>12,15</sup> 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- $\alpha$ ) 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)
Invólucão 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 espermatídes.

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.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> Camundongos fêmeas com *knockout* de ER-beta, submetidos à dieta com alto teor de gordura, apresentam maior peso corporal comparado ao tipo selvagem.<sup>16</sup> 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,<sup>17</sup> 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.<sup>18</sup> No entanto, quando suplementados com 17-beta-estradiol (E2), estes animais não desenvolvem tais alterações.<sup>19</sup> 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.<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup> Em animais com *knockout* de ER-alfa, os resultados relatados foram semelhantes.<sup>22</sup>

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.<sup>23</sup> 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.<sup>23</sup> 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 colaboradores<sup>24</sup> 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.<sup>25</sup>

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.<sup>26</sup> 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.<sup>27</sup> 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.<sup>28</sup> 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.<sup>29</sup>

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.<sup>30,31</sup> 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.<sup>32</sup>

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,<sup>33</sup> e outros indicam diminuição dos níveis de gordura subcutânea.<sup>34</sup> 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.<sup>35</sup>

## 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, Wreford 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, Kritz-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, Ciapponi 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.