



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM MULHERES
NA PERIMENOPAUSA E PÓS-MENOPAUSA USUÁRIAS DE TERAPIA
HORMONAL

ANA LUÍZA PEREIRA SARAMAGO

UBERLÂNDIA
2019

ANA LUÍZA PEREIRA SARAMAGO

DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM MULHERES
NA PERIMENOPAUSA E PÓS-MENOPAUSA USUÁRIAS DE TERAPIA
HORMONAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da saúde

Orientadora: Profa. Dra. Angélica Lemos
Debs Diniz

UBERLÂNDIA-MG

2019

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

S243
2019

Saramago, Ana Luíza Pereira, 1986-
Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em mulheres na
perimenopausa e pós-menopausa usuárias de terapia hormonal
[recurso eletrônico] / Ana Luíza Pereira Saramago. - 2019.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2551>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Diniz, Angélica Lemos Debs, 1966-,
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação
em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Luíza Pereira Saramago

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa usuárias de terapia hormonal

Presidente da banca (orientador): Prof^a. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Banca Examinadora



Titular: Profa. Dra. Helena Borges Martins Da Silva Paro

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia



Titular: Prof. Dr. Alberto Borges Peixoto

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

DEDICATÓRIA

*A Deus, pelo dom da vida e alicerce nos momentos difíceis;
Aos meus pais, por todo esforço e amor dedicados à
minha formação profissional e pessoal;
Às minhas irmãs, primeiras e para sempre melhores amigas;
Ao meu marido, amor da minha vida e parceiro para todas as horas.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz, pela orientação e por acreditar na minha capacidade de desenvolver este projeto.

Aos colegas Camila Toffoli Ribeiro e José Hilário Alves Borges, residentes e internos que me ajudaram no recrutamento das mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

A todas as mulheres, que aceitaram participar desta pesquisa e contribuíram enormemente para meu crescimento profissional.

Ao Hospital de Clínicas e à Universidade Federal de Uberlândia, que propiciaram, através da estrutura e das pacientes, a possibilidade de desenvolver este projeto.

A todos que participaram e contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

*“O que sabemos é uma gota;
O que ignoramos é um oceano.”*

Isaac Newton

RESUMO

Background: O endotélio vascular possui locais específicos de ligação aos estrogênios e o impacto da terapia hormonal (TH) na circulação associa-se à proteção cardiovascular na perimenopausa e pós-menopausa. Os vasos sanguíneos podem ser avaliados por meio da dopplervelocimetria, e, mais especificamente, o estudo da artéria oftálmica pode ser utilizado para avaliação de vasos cerebrais, e, mais recentemente, possível método de avaliação do risco cardiovascular.

Métodos: Estudo transversal com mulheres na perimenopausa e pós-menopausa; divididas em três grupos: 60 não usuárias de TH (grupo controle), 23 usuárias de terapia estrogênica (grupo TE) e 23 usuárias de terapia estrogênio-progestagênica (grupo TEP). Realizado estudo dopplervelocimétrico da artéria oftálmica (AO) com avaliação de: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), Pico de Velocidade Sistólica (P1), Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2), Razão entre Picos de Velocidade (RPV), Velocidade Diastólica Final (VDF) e Razão entre as médias de velocidade sistólica e diastólica (RSD).

Resultados: Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos índices dopplervelocimétricos da AO. Observamos correlação positiva do RSD com idade apenas no grupo controle ($r=0.34$, $p=0,01$).

Conclusões: Existe correlação positiva entre RSD e idade no grupo controle. Portanto, este novo índice apresenta-se como instrumento promissor na avaliação de risco cardiovascular.

Palavras-chave: menopausa – artéria oftálmica – ultrassonografia doppler – terapia de reposição hormonal

ABSTRACT

Background: The vascular endothelium has specific estrogen receptors and the impact of hormone therapy (HT) on circulation is associated with cardiovascular protection in perimenopause and postmenopause. Blood vessels can be assessed by ultrasound Doppler velocimetry, and more specifically, the study of the ophthalmic artery can be used for brain vessel assessment, and more recently, a possible method for cardiovascular risk assessment.

Methods: We performed a cross-sectional study with peri and postmenopausal women; divided into three groups: 60 non-HT users (control group), 23 estrogen therapy users (ET group) and 23 estrogen-progesterone therapy users (EPT group). Doppler velocimetry of the ophthalmic artery (OA) was performed with the evaluation of: resistance index (RI), pulsatility index (PI), peak systolic velocity (P1), second peak systolic velocity (P2), peaks velocities ratio (PVR), end-diastolic velocity (EDV) and ratio of systolic and diastolic velocity means (RSD).

Results: There was no significant difference between the groups in Doppler velocimetry indices of OA. We observed a positive correlation of RSD with age only in the control group ($r = 0.34$, $p = 0.01$).

Conclusions: There is a positive correlation between RSD and age in the control group. Therefore, this new index is a promising instrument in the noninvasive assessment of cardiovascular risk.

Keywords: menopause - ophthalmic artery – Doppler velocimetry - hormone therapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Sistema de estadiamento para o envelhecimento reprodutivo em mulheres - Stages of Reproductive Aging Workshop: STRAW + 10	3
Figura 2. Efeito Doppler na ecografia diagnóstica	7
Figura 3. Espectro Doppler em representação gráfica e colorida	8
Figura 4. Ilustração da artéria oftálmica e suas relações com o globo ocular	10
Figura 5. Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica, observando-se P1 (pico de velocidade sistólico) e P2 (segunda elevação da velocidade de fluxo sistólico)	13
Figura 6. Técnica do exame de dopplervelocimetria da artéria oftálmica	14
Figura 7. Imagem da artéria oftálmica em seu cruzamento medial ao nervo óptico, identificado por ultrassom com modo Doppler colorido	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características descritivas dos três grupos avaliados. Os dados foram descritos em média \pm DP, mediana (percentil 25 a 75) e frequência (porcentagem).....	24
Tabela 2. Comparação dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica entre os grupos estudados. Os dados foram descritos em média \pm DP e mediana (percentil 25 a 75).....	25
Tabela 3. Correlações de Spearman entre os índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica e idade, IMC e Tempo de uso de TH nos grupos avaliados (Controle, TE e TEP, n=106).....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	<i>Artéria Oftálmica</i>
cm	<i>Centímetro</i>
EEC	<i>Estrogênio Equino Conjugado</i>
FC	<i>Frequência Cardíaca</i>
FSH	<i>Hormônio Folículo Estimulante</i>
HAM	<i>Hormônio Antimulleriano</i>
Hb	<i>Hemoglobina</i>
HCM	<i>Hemoglobina Corpuscular Média</i>
Ht	<i>Hematócrito</i>
Hz	<i>Hertz</i>
IC 95%	<i>Intervalos de Confiança de 95%</i>
IP	<i>Índice de Pulsatilidade</i>
IR	<i>Indicie de Resistência</i>
KHz	<i>Kilohertz</i>
mm	<i>Milímetros</i>
OVF	<i>Onda de Velocidade de Fluxo</i>
P	<i>Probabilidade Associada ao Erro</i>
P1	<i>Pico de Velocidade Sistólica</i>
P2	<i>Segundo Pico de Velocidade Sistólica</i>
PAD	<i>Pressão Arterial Diastólica</i>
PAS	<i>Pressão Arterial Sistólica</i>
PVS	<i>Pico de Velocidade Sistólica</i>
RPV	<i>Razão Entre os Picos de Velocidade</i>
RSD	<i>Razão Entre as Médias de Velocidade Sistólica e Diastólica</i>
s	<i>Segundo</i>
STRAW	<i>Stages of Reproductive Aging Workshop</i>
VCM	<i>Volume Corpuscular Médio</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	1
2.1	<i>Referencial Teórico</i>	1
2.2	<i>Transição Menopausal e Pós Menopausa</i>	2
2.2.1	<i>Terapia Hormonal: indicações e tipos</i>	4
2.3	<i>Dopplervelocimetria</i>	5
2.3.1	<i>Anatomia da Artéria Oftálmica</i>	9
2.3.2	<i>Dopplervelocimetria dos Vasos Orbitais</i>	11
2.3.3	<i>Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica e Terapia Hormonal</i>	15
3	OBJETIVOS	18
4	ARTIGO	19
5	REFERÊNCIAS.....	32
	APÊNDICE 1 – Protocolo / Ficha da pesquisa	42
	ANEXO A – Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	43
	ANEXO B – Parecer do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa)	45

1 INTRODUÇÃO

A perimenopausa e a pós-menopausa, mediante as variações hormonais, trazem uma série de alterações macro e microvasculares. Sabe-se ainda que a terapia hormonal (TH) nessa fase da vida também pode levar a alterações vasculares importantes (FEBRASGO, 2010). Uma das maneiras de se analisar o comportamento vascular na região orbital de mulheres em vigência ou não de TH se dá por meio do estudo Doppler da artéria oftálmica. Esta metodologia pode servir como método não invasivo e pertinente para avaliação da hemodinâmica intracraniana periférica e, mais recentemente, foi aventada hipótese de ser utilizada inclusive para avaliação de risco cardiovascular (DINIZ; MORON; SANTOS; SASS, 2004; KOJIMA; MARUYOSHI; KOJIMA; OGAWA, 2016).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 REFERENCIAL TEÓRICO

A transição menopausal delimita um período fisiológico de mudanças à medida que as mulheres se aproximam da senescência reprodutiva. Evidências científicas têm demonstrado, cada vez mais, a importância clínica dessa fase de transição para as mulheres como um período de mudanças temporais na saúde e qualidade de vida (sintomas vasomotores, distúrbios do sono, depressão) e alterações a longo prazo em diversos órgãos e sistemas (sintomas urogenitais, saúde óssea, perfil lipídico), que podem influenciar tanto na qualidade de vida das mulheres, quanto no envelhecimento saudável (HARLOW; GASS; HALL; LOBO *et al.*, 2012).

Dados epidemiológicos demonstram um aumento progressivo do risco cardiovascular todos os anos após a menopausa, atingindo aos 65 anos, a mesma taxa de doença cardiovascular em ambos os sexos. Além disso, em mulheres no período pós-menopausal, é frequentemente observado um aumento do peso corporal e da distribuição de gordura central, ambos preditores independentes de doença coronariana (GAMBACCIANI; CIAPONI; CAPPAGLI; DE SIMONE *et al.*, 2001; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004; POEHLMAN; TCHERNOF, 1998).

Dessa maneira, podemos entender a importante função que o estrogênio exerce como protetor cardiovascular. Os estrogênios podem influenciar positivamente na aterosclerose atuando sobre: produção de óxido nítrico, sensibilidade à insulina, proliferação e mitose de células musculares lisas de paredes vasculares, agregação plaquetária, vasoconstrição mediada pela endotelina-1 e pelo cálcio, e tônus basal coronário (BATTAGLIA; MANCINI; PERSICO; PENACCHIONI *et al.*, 2004; MIJATOVIC; PINES, 1995). Além disso, PINES; FISMAN; AYALON; DRORY *et al.* (1992) e PINES (2002) encontraram que o estrogênio foi responsável por aumentar tanto o volume do traçado como a contratilidade cardíaca em mulheres normais na pós-menopausa.

É importante destacar a importância de estudos dessa fase da vida da mulher, já que se observa nítido aumento da expectativa de vida ao longo do tempo. Assim, o climatério, ou melhor definido atualmente, as fases de transição menopausal e pós menopausa devem constituir prioridade em saúde pública (FEBRASGO, 2010).

2.2 TRANSIÇÃO MENOPAUSAL E PÓS MENOPAUSA

Anteriormente classificava-se como climatério o período de transição na vida da mulher, com duração variável, compreendido entre o final da fase reprodutiva da mulher até a senilidade – em geral, dos 40 aos 65 anos. Nesse período, ocorreria a menopausa, definida como a interrupção permanente da menstruação, diagnosticada após 12 meses de amenorréia. Essa fase seria caracterizada pelo progressivo declínio na produção de estradiol pelo ovário, levando à posterior deficiência estrogênica, fator relevante na etiopatogenia da doença cardiovascular e das doenças cerebrovasculares isquêmicas (FEBRASGO, 2010).

A partir de 2011, foi revisada e estabelecida uma nova classificação para as diversas etapas da vida reprodutiva feminina (proposta inicialmente em 2001), com o objetivo de melhorar as definições correntes e, conseqüentemente, a comunicação entre pesquisadores e clínicos. Esta nova classificação foi idealizada pelo Stages of Reproductive Aging Workshop: STRAW + 10 (STRAW + 10); englobando a vida reprodutiva feminina desde a menarca, com três principais categorias (reprodutiva, transição menopausal e pós-menopausa) e suas subdivisões, totalizando dez classes. Nessa proposta, o diagnóstico e a classificação dos estágios reprodutivos são

realizados de acordo com as mudanças do ciclo menstrual. Os sintomas apresentados e os critérios laboratoriais (conhecidos também como critérios de suporte), como contagem de folículos antrais, dosagens de hormônio antimülleriano (HAM), inibina B e hormônio folículo estimulante (FSH), não são utilizados como critérios diagnósticos para mulheres saudáveis. Porém, para mulheres com diagnóstico de síndrome de ovários policísticos e insuficiência ovariana primária ou para aquelas submetidas a procedimentos cirúrgicos capazes de alterar o ciclo menstrual sem determinar o esgotamento total dos hormônios ovarianos (ablação endometrial, ooforectomia unilateral ou histerectomia), o diagnóstico e a classificação devem ser realizados baseando-se nos critérios de suporte e sintomatologia, já que mudanças no ciclo menstrual podem ser explicadas pela doença de base. A classificação proposta encontra-se demonstrada na Figura 1 (HARLOW; GASS; HALL; LOBO *et al.*, 2012).

Figura 1: Sistema de estadiamento para o envelhecimento reprodutivo em mulheres
- Stages of Reproductive Aging Workshop: STRAW + 10.

	Menarche				FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Perimenopause		Early	Late
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥=60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable Low Low	↑ Variable Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>		Increasing symptoms of urogenital atrophy	

Fonte: Harlow et al., 2012.

2.2.1 TERAPIA HORMONAL: INDICAÇÕES E TIPOS

O sintoma mais comum na peri e pós menopausa é o fogacho, mais conhecido como onda de calor, acometendo cerca de 70% das mulheres e, a depender da intensidade, interferindo na qualidade de vida das mesmas. Assim, corresponde ao principal motivo para a prescrição de terapêutica hormonal (TH), já que seu efeito para alívio dos sintomas vasomotores está muito bem estabelecido. Se iniciada durante a “janela de oportunidade”, ou seja, antes dos 60 anos e com menos de dez anos de menopausa, os benefícios da TH sobrepõem-se os riscos (WENDER; POMPEI; FERNANDES, 2014).

Os sintomas vasomotores podem ser causados por disfunção da termorregulação. Eles começam durante a perimenopausa e podem persistir, em média, 7,4 anos ou mais, com diferenças étnicas. Eles afetam a qualidade de vida e parecem estar ligados à saúde cardiovascular, óssea e cerebral (NAMS, 2017).

Ainda em relação às evidências de benefícios da TH, podemos citar, além da melhora de sintomas vasomotores: efeito positivo no humor e sono; prevenção de fraturas osteoporóticas; prevenção e tratamento da atrofia vulvovaginal; melhora da função sexual; redução do risco cardiovascular e de doença Alzheimer quando iniciada na transição menopausal ou na pós-menopausa recente; melhora da qualidade de vida das mulheres sintomáticas (WENDER; POMPEI; FERNANDES, 2014).

O termo terapia hormonal (TH) é usado para abranger tanto a terapia estrogênica (TE) isolada quanto a terapia estrogênio-progestagênica (TEP), conhecida também como terapia hormonal combinada. O início ou continuação da TH em uma mulher deve levar em consideração a compreensão dos riscos e benefícios em relação à idade de início ou tempo desde a menopausa, formulações específicas ou tipos de TH, a duração da terapia, a necessidade de monitorização durante a terapêutica, riscos potenciais de continuação, bem como a necessidade de tomada de decisão compartilhada (NAMS, 2017).

Os estrogênios mais comumente prescritos são estrogênio equino conjugado (ECC), estrogênios sintéticos conjugados, 17 β -estradiol e etinilestradiol. É de extrema importância saber que a exposição endometrial crônica sem oposição ao estrogênio aumenta o risco de hiperplasia endometrial ou câncer (FURNESS; ROBERTS;

MARJORIBANKS; LETHABY, 2012; SJOGREN; MORCH; LOKKEGAARD, 2016), sendo esta, a principal indicação para o uso da progesterona durante o uso de TE. As progestinas comumente utilizadas incluem acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona e progesterona micronizada. Dessa maneira, as mulheres com útero intacto que utilizam TE sistêmica devem receber progesterona de forma adequada, já que, dessa forma, o risco de neoplasia endometrial não será maior do que em mulheres não tratadas (NAMS, 2017).

As opções de progestogênio que fornecem segurança endometrial dependem da potência do mesmo e variam com a dose de estrogênio. Diferentes tipos e doses de progestágenos, vias de administração e tipos de regime (sequencial ou contínuo-combinado) podem ter diferentes resultados em saúde (JAAKKOLA; LYYTINEN; PUKKALA; YLIKORKALA, 2009).

Em relação às formas de administração, os estrogênios sistêmicos podem ser prescritos como medicamentos orais; transdérmicos (adesivo) ou percutâneos (gel). Os progestogênios estão disponíveis como drogas orais, adesivos de combinação com estrogênio, sistemas intrauterinos, injetáveis e gel vaginal ou comprimidos (NAMS, 2017).

2.3 DOPPLERVELOCIMETRIA

A descoberta do físico francês Pierre Curie sobre piezoelectricidade em 1877 tornou-se um marco mundial, por ser considerado o momento em que o ultrassom foi concebido (WOO, 2006). O efeito piezolétrico resulta da aplicação de uma pressão mecânica sobre a superfície de certos cristais que são capazes de gerar um potencial elétrico entre superfícies opostas, produzindo som numa frequência superior a 20 KHz, conhecido como ultrassom (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012). Posteriormente, os cientistas observaram também que a aplicação do ultrassom em cristais resultava na conversão de energia mecânica em eletricidade e, quando um pulso de ultrassom é direcionado a uma substância, uma parte deste som é refletida de volta à sua fonte com informações sobre o tipo de estrutura que penetrou (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012; WOO, 2006). Em 1842, o pesquisador austríaco Johann Doppler, observou que o comprimento de uma onda sonora produzida por uma fonte em movimento se alterava, descrevendo o efeito

Doppler (CARTER; SALTZMAN; HARTENBACH; FOWLER *et al.*, 1994; KARLAN; PLATT, 1994; SANTOS; AMARAL; TACON, 2012). Este mesmo fenômeno foi descoberto, de maneira independente, em ondas eletromagnéticas em 1848, pelo francês Hippolyte Fizeau. Por este motivo, o *efeito Doppler* também é chamado *efeito Doppler-Fizeau* (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012).

Dessa maneira, podemos entender que o princípio físico no qual se verifica a alteração da frequência das ondas sonoras refletidas no momento em que o objeto refletor se move em relação a uma fonte de onda sonora corresponde à definição do efeito Doppler em ultrassonografia. Quando o movimento de um objeto analisado é captado pelo transdutor do equipamento de ultrassom, espera-se um deslocamento da frequência incidente sobre o objeto, gerando um incremento da resposta se ambos se aproximam e redução quando se afastam. Em medicina, este efeito é utilizado para avaliação dos vasos sanguíneos, sendo que as hemácias em movimento dentro dos vasos, ao encontrarem uma onda sonora, comportam-se como corpos refletores (CARVALHO; C.; CERRIII, 2008).

Ao permitir medir a velocidade de objetos por meio da reflexão de ondas emitidas pelo próprio equipamento de medição, o efeito Doppler pode ser conseguido com radares, baseados em radiofrequência, ou lasers, que utilizam frequências luminosas. Assim, o ultrassom Doppler é uma forma especial do ultrassom, útil na avaliação do fluxo sanguíneo de vasos em diferentes partes do corpo. Pode ser registrado de várias formas: com som audível, com espectro de cores ou na forma de gráficos que permitem a mensuração da velocidade sanguínea (CARTER; SALTZMAN; HARTENBACH; FOWLER *et al.*, 1994; KARLAN; PLATT, 1994; SANTOS; AMARAL; TACON, 2012). Pode-se observar também que a velocidade detectável pelo método é uma função inversamente proporcional à frequência emitida pelo transdutor, portanto, com o objetivo de se obter imagens ótimas, são utilizados transdutores de baixa frequência (CARVALHO; C.; CERRIII, 2008; SANTOS; AMARAL; TACON, 2012). Como podemos ver na equação (Figura 2), a mudança na frequência ou a frequência detectada pelo Doppler é diretamente proporcional à frequência emitida pela onda, à velocidade dos eritrócitos e ao cosseno do ângulo entre o feixe ultrassônico e a direção do fluxo, sendo inversamente proporcional à transmissão constante de som nos tecidos, em torno de 1540 m/s. Assim, conhecendo

o restante das variáveis, podemos descobrir a velocidade do fluxo sanguíneo (VIDAL, 2011).

Figura 2: Efeito Doppler na ecografia diagnóstica.



Fonte: Vidal, 2011.

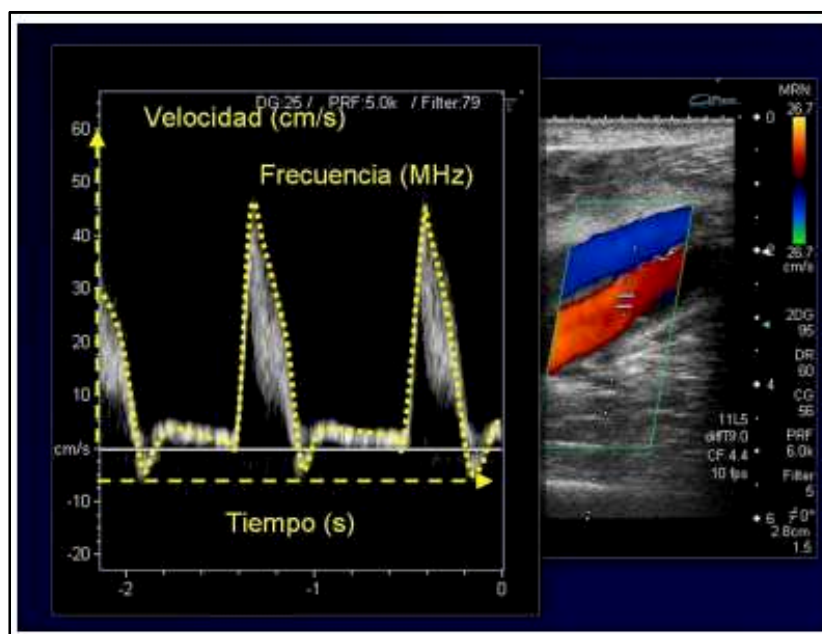
O Doppler contínuo é um método utilizado para determinar se a velocidade do fluxo é muito alta e determina também a direção do fluxo; porém, não define a sua localização. Isso porque, no Doppler contínuo, o feixe ultrassônico é constante, portanto, todos os alvos em movimento dentro do feixe produzem sinais Doppler (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012). Já o Doppler pulsátil, utilizando somente um cristal, emite o ultrassom em pulsações, sendo que, entre os intervalos dos pulsos, recebem-se os ecos (os sons refletidos). Trata-se do sistema chamado de Doppler - duplex. Este sistema facilita a análise do fluxo vascular, pois a seleção do vaso será feita automaticamente e representada em escala de cinza, não importando a profundidade do mesmo. Este método exclui, praticamente, ecos emitidos por outras estruturas (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012).

A onda pulsada permite ao Doppler medir uma região específica dentro de um campo de imagem, possibilitando assim a medida da velocidade dentro dos vasos selecionados. Atualmente, o Doppler contínuo é utilizado em cardiologia, enquanto o pulsado tem aplicações em medicina interna e vascular (CARVALHO; C.; CERRILLI, 2008).

Temos ainda o Doppler colorido, utilizado para obter informações sobre a velocidade de um determinado fluxo e para avaliar a direção e a magnitude dele. A técnica permite avaliar, simultaneamente e em tempo real, o sentido de deslocação e

a velocidade. Este sistema utiliza uma escala de cores para representar as diferentes velocidades de fluido dentro dos vasos, em que cada ponto móvel adquire uma tonalidade de vermelho ou azul, ao invés de tons de cinza. A direção do fluxo em relação ao transdutor é ilustrada em uma barra colorida ao lado da imagem. Convencionou-se que o fluxo em direção ao transdutor é vermelho e o fluxo na direção contrária ao transdutor é azul, conforme representado pela Figura 3 (CARVALHO; C.; CERRIII, 2008). A possibilidade de mapeamento que resulta desta técnica faz com que seja superior em relação às técnicas representadas em tonalidades de cinza (SANTOS; AMARAL; TACON, 2012).

Figura 3: Espectro Doppler em representação gráfica e colorida.



Fonte: Vidal, 2011.

Através das análises dos espectros de frequência, pode-se obter informações importantes para sua interpretação. Tais informações podem ser qualitativas, semiquantitativas ou quantitativas. As qualitativas constituem a presença ou ausência de fluxo na região analisada, sendo utilizadas na avaliação da direção e do sentido do fluxo e na avaliação da morfologia das ondas espectrais (arterial, venosa, turbulenta). As informações semiquantitativas, por sua vez, referem-se às condições de fluxo no vaso sanguíneo de acordo com a morfologia dos espectros adquiridos. Já as informações quantitativas são as medidas de velocidade (máximas e mínimas) que

permitem a análise da impedância e da resistividade vascular, além de cálculos aproximados do volume de vazão, quando associados ao modo-B (modo bidirecional). Assim, a técnica permite diferenciar o padrão Doppler característico de cada vaso sanguíneo, além das mudanças no padrão de ondas, que podem ter significado patológico. Portanto, cada vaso apresenta um traçado espectral característico que permite identificá-lo (CARVALHO; C.; CERRIII, 2008; SZATMARI; SOTONYI; VOROS, 2001).

Especificamente em relação à técnica do exame, primeiramente deve-se identificar o vaso de interesse usando a técnica bidimensional, com obtenção de um plano longitudinal do mesmo (CARVALHO; C.; CERRIII, 2008; SPAULDING, 1997). O eixo do feixe ultrassônico e o eixo do vaso devem estar paralelos entre si, porém o ângulo de insonação não deve ser maior que 60°. Usando-se o modo colorido, determina-se a presença ou ausência de fluxo no vaso. Os parâmetros coloridos devem ser ajustados para que o lúmen do vaso esteja preenchido somente com uma cor e que não ultrapasse o lúmen vascular (CARVALHO; C.; CERRIII, 2008; NYLAND; MATTOON, 2002; SZATMARI; SOTONYI; VOROS, 2001). Por fim, o volume de amostra deve ser colocado em uma porção específica do vaso e, utilizando-se o Doppler pulsado, um traçado pode ser colocado nesta região particular dele. Se o traçado estiver livre de artefatos, a imagem deverá ser congelada, procedendo-se à análise do formato das ondas (CARVALHO; C.; CERRIII, 2008; CERRI; MOLNAR; VEZOZZO, 1998).

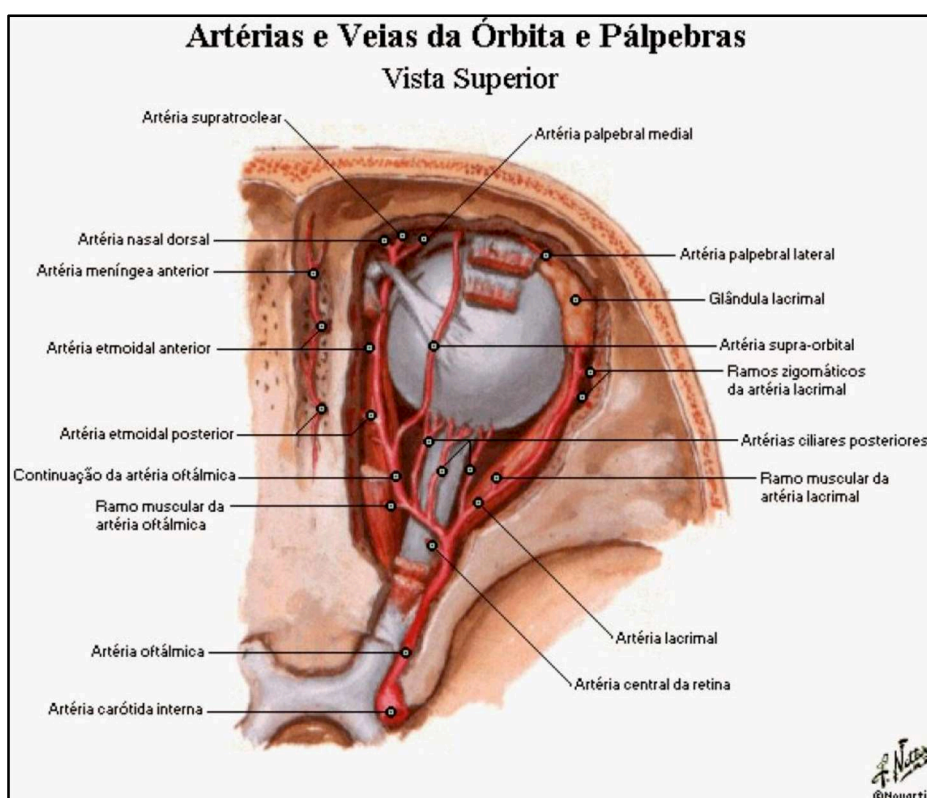
2.3.1 ANATOMIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA

A região orbital é irrigada por vasos arteriais que se originam da artéria oftálmica (AO), primeiro grande ramo da artéria carótida interna, a qual é responsável por grande parte da irrigação cerebral (DINIZ; MORON; SANTOS; SASS, 2004). A AO é responsável pelo suprimento sanguíneo das estruturas orbitais, incluindo nervos, músculos, aparelho lacrimal, canal óptico, parte da irrigação palpebral, parte do dorso e região nasal superior e porção frontal da órbita (HAYREH, 2006; MARTINS; COSTA; CAMPERO; YASUDA *et al.*, 2011; PALERMO, 2013).

Raramente a AO origina-se da artéria meníngea média ou da artéria comunicante anterior (CERRI; MOLNAR; VEZOZZO, 1998) e, na órbita, ela se

encontra localizada entre o músculo reto lateral e o nervo óptico. Este vaso origina-se na região temporal e posterior ao nervo óptico, dirigindo-se anteriormente ao nível da região nasal, depois de cruzar o nervo óptico, onde dá origem a grande parte dos seus ramos: artéria central da retina, artérias ciliares posteriores, artéria lacrimal, artéria supratrocLEAR e artéria supra orbital, conforme demonstrado na Figura 4 (DINIZ; MORON; SANTOS; SASS, 2004).

Figura 4: Ilustração da artéria oftálmica e suas relações com o globo ocular.



Fonte: Netter, 2008.

Em séries de cadáveres dissecados, foi observada existência de uma importante variabilidade no curso anatômico da AO e seus ramos (HAYREH, 1963; HAYREH; DASS, 1962). Em cerca de 80% dos casos, a AO penetra na órbita pelo canal óptico, cruzando de lateral para medial acima do nervo óptico e abaixo do nervo em cerca de 20% (HAYREH, 2006; MARTINS; COSTA; CAMPERO; YASUDA *et al.*, 2011; PALERMO, 2013; RENE, 2006).

Sabe-se que a AO faz parte de um dos eixos secundários que ligam o sistema carotídeo externo ao interno, seguindo a sequência dos seguintes vasos: artéria carótida externa, artéria temporal superficial, artéria supra orbital, artéria oftálmica e

artéria carótida interna, com o objetivo de manter o suporte sanguíneo para o sistema nervoso central (SNC). Tal eixo vascular secundário é ativado se houver estenose significativa da artéria carótida interna e o diagnóstico pode ser realizado através do registro de fluxo retrógrado no Doppler das artérias oftálmicas. É importante salientar que a regulação do fluxo da AO está sob o controle do sistema nervoso autônomo, de forma que o estímulo de receptores cervicais simpáticos reduz o fluxo na mesma e, em caso de simpatectomia, ocorre elevação do fluxo (CERRI; MOLNAR; VEZOZZO, 1998; DINIZ; MORON; SANTOS; SASS, 2004).

2.3.2 DOPPLERVELOCIMETRIA DOS VASOS ORBITAIS

A dopplerveLOCimetria dos vasos orbitais encontra-se descrita na literatura há mais de 30 anos (ERICKSON; HENDRIX; MASSARO; HARRIS *et al.*, 1989; LIEB; COHEN; MERTON; SHIELDS *et al.*, 1991; MARMION, 1986; MERRITT, 1987). 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 interna (SOUZA; GEBER, 2008; ZION; HARRIS; SIESKY; SHULMAN *et al.*, 2007).

A artéria retiniana central (100-200 mm de diâmetro) é ramo da artéria oftálmica (1-2 mm de diâmetro), que tem sua origem na artéria carótida interna (ERDOGMUS; GOVSA, 2007; JIMENEZ-CASTELLANOS; CARMONA; CASTELLANOS; CATALINA-HERRERA, 1995; PERRINI; CARDIA; FRASER; LANZINO, 2007), sendo que ambas (retiniana central e oftálmica) podem ser comparadas anatomicamente e funcionalmente às artérias cerebrais com diâmetros semelhantes (ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; BIRGE, 1997), podendo ser tomadas ainda como modelo para estudos de resistência vascular (ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; BELFORT; SAADE; SNABES; DUNN *et al.*, 1995; KREIS; NGUYEN; ROGERS; WANG *et al.*, 2008; SOUZA; GEBER, 2008).

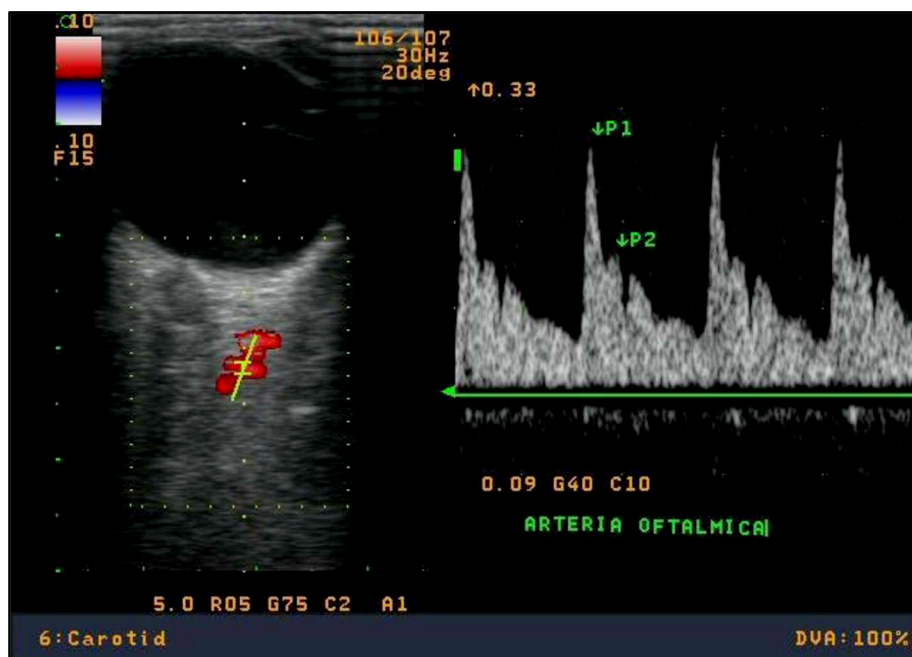
Com o advento do estudo Doppler colorido, a artéria oftálmica pôde ser identificada com precisão pelo mapeamento de fluxo de cores e, usando análise espectral, informações quantitativas puderam ser obtidas em obstetrícia e ginecologia

(BELFORT; SAADE; SNABES; DUNN *et al.*, 1995; HATA; HASHIMOTO; SENOH; HATA *et al.*, 1995; HATA; SENOH; HATA; KITAO, 1992). Assim, uma ecografia Doppler da artéria oftálmica, como constatado anteriormente, pode servir como método não invasivo e pertinente para avaliar a hemodinâmica intracraniana periférica (HATA; HATA, 1997).

Dentre as diversas formas existentes para se quantificar o fluxo no interior dos vasos arteriais, os índices mais usados são: o índice de resistência de Pourcelot, o índice de pulsatilidade, os picos de velocidades sistólica e diastólica e o tempo de aceleração sistólico. Outras fórmulas usadas para se quantificar os fluxos no território orbital estão sendo propostas, visando à obtenção de dados mais fidedignos e reprodutíveis, já que este território é de baixa complacência e resistência (BELFORT; GIANNINA; HERD, 1999; DINIZ; MORON; SANTOS; SASS, 2004; HALPERN; MERTON; FORSBERG, 1998; OHNO; KAWAI; ARII; MIZUTANI, 2002).

Especificamente, em nossa pesquisa, foram avaliadas as seguintes variáveis da AO: Índice de Pulsatilidade (IP); Índice de Resistência (IR); Pico de Velocidade Sistólica (P1); Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2); Razão entre Picos de Velocidade (RPV); Velocidade Diastólica Final (VDF) e Razão entre as Médias de Velocidade Sistólica e Diastólica (RSD). Sabe-se que o IP é calculado a partir da mensuração do contorno da Onda de Velocidade de Fluxo (OVF) para se obter a velocidade média. O cálculo é feito pelo equipamento de ecografia e baseado na seguinte equação: $(P1 - VDF) / (\text{média de velocidade})$. Já o IR é calculado a partir dos picos de velocidade da OVF, segundo a equação: $(P1 - VDF) / (P1)$; uma vez que P1 se refere à medida da elevação sistólica da OVF, expressa em centímetros por segundo (cm/s) e o P2 é a medida do segundo pico de velocidade sistólico, após a primeira incisura (primeira elevação diastólica da OVF), também expresso em cm/s (Figura 5). A RPV, por sua vez, é determinada a partir da seguinte fórmula: $(P2) / (P1)$; sendo que a VDF é a medida da fase final da diástole da OVF, expressa em cm/s e a RSD refere-se à média calculada das velocidades sistólicas dividida pela média calculada das velocidades obtidas na fase diastólica.

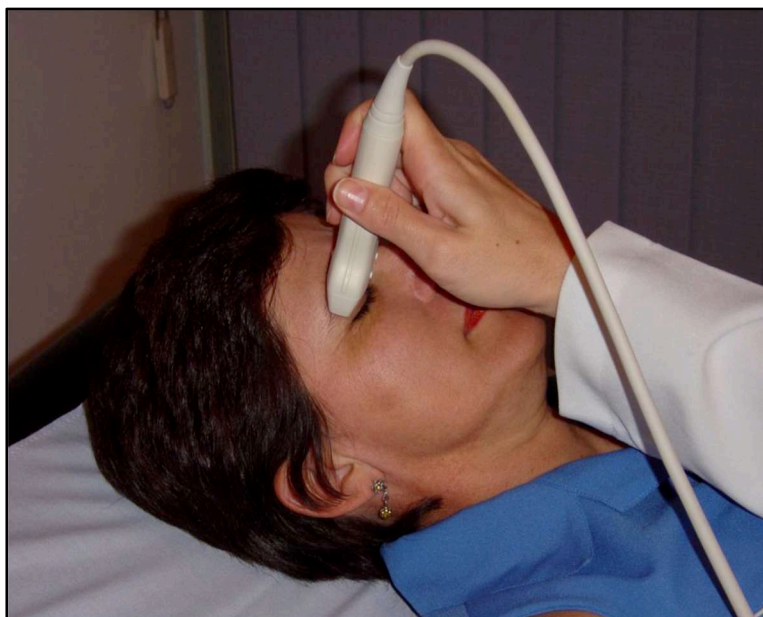
Figura 5: Onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica, sendo P1 o pico de velocidade sistólico e o P2 a segunda elevação da velocidade de fluxo sistólico.



Fonte: Diniz et al., 2004

A técnica utilizada para análise da artéria oftálmica foi a descrita por DINIZ; MORON; SANTOS e SASS (2004). O exame é realizado com a paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso, sempre pelo mesmo examinador. O transdutor linear é posicionado transversalmente sobre pálpebra superior com os olhos fechados, após a colocação de uma pequena quantidade de gel, conforme demonstrado na Figura 6. São realizados movimentos em sentido craniocaudal, identificando-se o vaso, por meio de Doppler colorido, sem pressionar o transdutor sobre a pálpebra, a fim de evitar alterações dos dados dopplervelocimétricos obtidos.

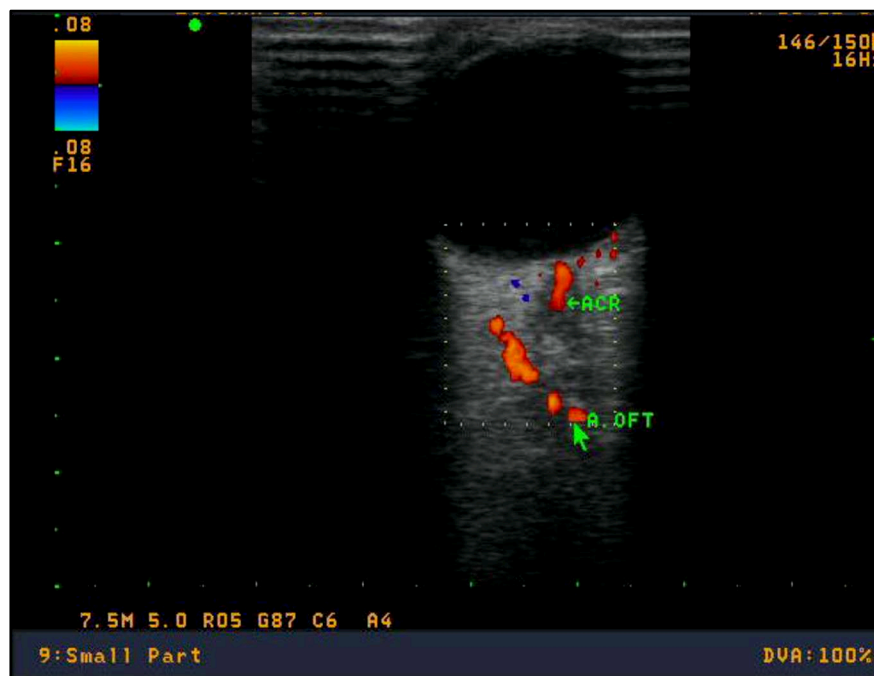
Figura 6: Técnica do exame de dopplervelocimetria da artéria oftálmica.



Fonte: recursos próprios do autor.

A artéria oftálmica é observada medialmente ao nevo óptico e seu fluxo registrado a 15 mm do disco óptico (Figura 7). Após a identificação da artéria, aciona-se o Doppler pulsado (espectral), com registro de seis ondas sem mudanças do padrão para posterior aferição dos índices dopplervelocimétricos em uma onda. O local de insonação da artéria deve ser sempre o mesmo para cada sujeito da pesquisa.

Figura 7: Imagem da artéria oftálmica em seu cruzamento medial ao nervo óptico, identificado por ultrassom com modo Doppler colorido.



Fonte: Diniz et al., 2004.

A aferição dos índices deve ser efetuada em apenas um olho, uma vez já previamente comprovada a semelhança entre os mesmos (DINIZ; MORON; SANTOS; SASS, 2004). Para evitar artefatos de espectros de velocidade, o ângulo de insonação da amostra de volume de dopplervelocimetria é menor que 20 graus. Em todos os casos, o filtro Doppler é ajustado em 50 HZ para evitar a perda do componente diastólico do fluxo. São determinadas a frequência de repetição de pulsos em 150 Hz e a amostra volume em 2 mm, assim como deve-se manter o índice mecânico de 0,5. Os cálculos dos parâmetros Doppler, exceto RPV e razão entre as médias de velocidade sistólica e diastólica são obtidos pelo modo automático.

2.3.3 DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA E TERAPIA HORMONAL

Vários estudos observacionais mostraram que a terapia hormonal (TH) reduz em até 50% o risco de doença cardiovascular e de doenças cerebrovasculares em mulheres na pós-menopausa. Acredita-se que os benefícios da TH são mediados, em

grande parte, por meio de alterações favoráveis no perfil tanto de lipídeos quanto de lipoproteínas plasmáticas. No entanto, sabe-se que tais alterações induzidas pela TH representam menos de 50% da redução da mortalidade cardiovascular (BATTAGLIA; CIANCIOSI; MANCINI; PERSICO *et al.*, 2009; BUSH, 1990; SULLIVAN, 1996).

Nos estudos em animais e humanos, observou-se que o endotélio vascular possui locais específicos de ligação aos estrogênios e que a vasodilatação estrogênio-dependente ocorre devido ao bloqueio dos canais de cálcio em células musculares lisas vasculares (ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; COLLINS; ROSANO; JIANG; LINDSAY *et al.*, 1993). Estudos *in vitro* também têm demonstrado a presença desses receptores de estrogênio (KARAS; PATTERSON; MENDELSON, 1994; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004) e que o impacto direto da TH na parede do vaso seria um importante fator para o efeito de proteção cardiovascular nessas mulheres (ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; VYAS; GANGAR, 1995).

A vasodilatação arterial, por exemplo, é a reação mais típica da administração aguda de estrogênio (BEKAVAC; KUPESIC; MIHALJEVIC; KURJAK, 2000; GRADY; RUBIN; PETITTI; FOX *et al.*, 1992). Já a progesterona teria o papel de antagonizar a vasodilatação estrogênio-dependente e provocar um aumento da resistência vascular (ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; LUCKAS; GLEEVE; BILJAN; BUCKETT *et al.*, 1998; SOUZA; SOUZA; GEBER, 2013), assim como a testosterona (TOKER; YENICE; AKPINAR; ARIBAL *et al.*, 2003). Ainda assim, quando o efeito da TH sobre a hemodinâmica vascular periférica é investigada, tem-se observado que o estrogênio isolado ou em associação com a progesterona pode causar diminuição da resistência vascular da artéria uterina (HILLARD; BOURNE; WHITEHEAD; CRAYFORD *et al.*, 1992; MARSH; BOURNE; WHITEHEAD; COLLINS *et al.*, 1994; VYAS; GANGAR, 1995).

Em relação ao Doppler ultrassonográfico, sabe-se que um aumento na resistência vascular pode estar relacionado a maiores riscos cardio e cerebrovasculares e à redução na função cognitiva entre mulheres na pós-menopausa (BAIN; WALTERS; LEES; LUMSDEN, 2004; MATHIESEN; WATERLOO; JOAKIMSEN; BAKKE *et al.*, 2004; PERSICO; MANCINI; ARTINI; DE IACO *et al.*, 2005). Ainda referente à realização do estudo Doppler em mulheres na pós-menopausa, alguns autores observaram que a administração de TH a essas mulheres

está associada a uma redução significativa da impedância vascular nas artérias uterinas, carótida interna, cerebrais médias, retinianas e oftálmicas (BATTAGLIA; MANCINI; PERSICO; PENACCHIONI *et al.*, 2004; BATTAGLIA; SALVATORI; GALLINELLI; ARTINI *et al.*, 1999; CACCIATORE; PAAKKARI; TOIVONEN; TIKKANEN *et al.*, 1998; GANGAR; VYAS; WHITEHEAD; CROOK *et al.*, 1991; HILLARD; BOURNE; WHITEHEAD; CRAYFORD *et al.*, 1992; PENOTTI; FARINA; SIRONI; BARLETTA *et al.*, 1996; PERSICO; MANCINI; ARTINI; DE IACO *et al.*, 2005). Por outro lado, especificamente em relação à avaliação da artéria oftálmica, que teria importante função no monitoramento dos efeitos da TH na perfusão cerebral (BEKAVAC; KUPESIC; MIHALJEVIC; KURJAK, 2000), outros autores não observaram diferenças significativas com administração de TH (ALTINTAS; CAGLAR; YUKSEL; DEMIRCI *et al.*, 2004; ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; ATILLA; ARSLANPENCE; BATIOGLU; ERYILMAZ *et al.*, 2001; BATTAGLIA; CIANCIOSI; MANCINI; PERSICO *et al.*, 2009; HATA; HATA, 1997; SOUZA; GEBER, 2008; TOKER; YENICE; AKPINAR; ARIBAL *et al.*, 2003; VAN BAAL; KENEMANS; STEHOUWER; PETERS-MULLER *et al.*, 1999).

Mais recentemente, KOJIMA; MARUYOSHI; KOJIMA e OGAWA (2016) elaboraram a hipótese de que as ondas avaliadas pelo Doppler da artéria oftálmica seriam afetadas por fatores de risco cardiovasculares tradicionais e que existiria uma relação entre esses índices e a reserva de fluxo coronariano em mulheres sem obstruções das artérias coronárias e carótidas, buscando confirmar estas hipóteses em seu estudo. Os dados dessa pesquisa forneceram evidências da relação entre níveis séricos de hormônios sexuais e velocidades de fluxo sanguíneo e índices de resistência nas artérias oculares. Desse modo, entende-se que estudos que contribuam para um maior entendimento de como age a TH sobre o organismo feminino são necessários, visando sempre à melhoria da qualidade de vida dessas mulheres (PARDINI, 2014; SOUZA; GEBER, 2008). Principalmente considerando que os trabalhos encontrados na literatura possuem desfechos controversos, grande heterogeneidade entre as paciente avaliadas e excluem (em sua maioria) as mulheres obesas – dificultando a extrapolação dos resultados para a população geral dessa faixa etária, além do fato de que os autores avaliaram poucos índices, não levando em consideração a morfologia da onda de fluxo da artéria oftálmica.

3 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- a) Analisar se o uso de TH (estrogênica e combinada) em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa pode causar modificações hemodinâmicas no território orbital, demonstrado por meio da dopplervelocimetria da artéria oftálmica;

- b) Avaliar se existem correlações entre idade, índice de massa corpórea (IMC) e tempo de uso de TH com possíveis modificações dos padrões de fluxo na artéria oftálmica demonstrado por meio da dopplervelocimetria.

4 ARTIGO

Título: Índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em mulheres na perimenopausa e pós menopausa: Nova abordagem

Introdução:

A transição menopausal delimita um período de mudanças fisiológicas à medida que as mulheres se aproximam da senescência reprodutiva, já que a perimenopausa e a pós-menopausa, por meio das variações hormonais, trazem uma série de alterações macro e microvasculares.

Dados epidemiológicos mostram um aumento progressivo do risco de doença cardiovascular (DCV) após a menopausa (GAMBACCIANI; CIAPONI; CAPPAGLI; DE SIMONE *et al.*, 2001; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004; POEHLMAN; TCHERNOF, 1998) que pode ser reduzido com o uso da TH em até 50% juntamente com redução do risco de doenças cerebrovasculares. Acredita-se que os benefícios da TH são mediados, em grande parte, por meio de alterações favoráveis no perfil de lipídeos e lipoproteínas plasmáticas (BATTAGLIA; CIANCIOSI; MANCINI; PERSICO *et al.*, 2009; BUSH, 1990; SULLIVAN, 1996). Adicionalmente, já foi observado que o endotélio vascular possui locais específicos de ligação aos estrogênios que promovem a vasodilatação por meio do bloqueio dos canais de cálcio em células musculares lisas vasculares (ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; COLLINS; ROSANO; JIANG; LINDSAY *et al.*, 1993; KARAS; PATTERSON; MENDELSON, 1994; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004) e que o impacto direto da TH na parede do vaso seria um importante fator para o efeito de proteção cardiovascular nessas mulheres (ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; VYAS; GANGAR, 1995).

Uma das maneiras de analisar o comportamento dos vasos sanguíneos no organismo e suas alterações se dá por meio do estudo Doppler do fluxo sanguíneo, que quantifica a impedância e resistência vascular, bem como a velocidade de deslocamento sanguíneo na maioria dos territórios vasculares como, por exemplo, a artéria oftálmica (AO), um dos vasos orbitais. A dopplervelocimetria dos vasos orbitais encontra-se descrita na literatura há mais de 35 anos, mostrando-se factível e

reprodutível (ERICKSON; HENDRIX; MASSARO; HARRIS *et al.*, 1989; LIEB; COHEN; MERTON; SHIELDS *et al.*, 1991; MARMION, 1986; MERRITT, 1987). Provavelmente, em condições normais, o que ocorre nesse território vascular pode ser, em parte, extrapolado para outros territórios vasculares cerebrais, em virtude das características anatômicas compartilhadas, pois são ramos diretos e indiretos da artéria carótida interna (SOUZA; GEBER, 2008; ZION; HARRIS; SIESKY; SHULMAN *et al.*, 2007). O foco do atual estudo é valorizarmos a análise da onda de velocidade de fluxo (OVF) da AO, como meio de se quantificar os eventuais efeitos hemodinâmicos causados pela TH. Isso poderá ser um pilar importante para o estudo da ação de novas drogas neste período da perimenopausa.

A literatura sobre o tema é controversa, com estudos demonstrando redução significativa da resistência vascular nas artérias uterinas, carótida interna, cerebrais médias, retinianas e oftálmicas com administração de TH (BATTAGLIA; MANCINI; PERSICO; PENACCHIONI *et al.*, 2004; BATTAGLIA; SALVATORI; GALLINELLI; ARTINI *et al.*, 1999; CACCIATORE; PAAKKARI; TOIVONEN; TIKKANEN *et al.*, 1998; GANGAR; VYAS; WHITEHEAD; CROOK *et al.*, 1991; HILLARD; BOURNE; WHITEHEAD; CRAYFORD *et al.*, 1992; PENOTTI; FARINA; SIRONI; BARLETTA *et al.*, 1996; PERSICO; MANCINI; ARTINI; DE IACO *et al.*, 2005) e outros que não observaram diferenças significativas (ALTINTAS; CAGLAR; YUKSEL; DEMIRCI *et al.*, 2004; ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; ATILLA; ARSLANPENCE; BATIOGLU; ERYILMAZ *et al.*, 2001; BATTAGLIA; CIANCIOSI; MANCINI; PERSICO *et al.*, 2009; HATA; HATA, 1997; SOUZA; GEBER, 2008; TOKER; YENICE; AKPINAR; ARIBAL *et al.*, 2003; VAN BAAL; KENEMANS; STEHOUWER; PETERS-MULLER *et al.*, 1999). Mais recentemente, foi aventada hipótese de ser utilizada também para avaliação de risco cardiovascular (KOJIMA; MARUYOSHI; KOJIMA; OGAWA, 2016). Vale ressaltar que, em grande parte dos estudos, as mulheres obesas foram excluídas, o que reduz a validade externa dos resultados, já que frequentemente é observado um aumento do peso corporal nessa faixa etária. (GAMBACCIANI; CIAPONI; CAPPAGLI; DE SIMONE *et al.*, 2001; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004; POEHLMAN; TCHERNOF, 1998).

Ainda, a maioria dos autores analisaram poucos índices dopplervelocimétricos, que não contemplaram a análise completa da onda de velocidade de fluxo (OVF) da AO, mas valores pontuais. Existe uma íntima relação entre o desenho da OVF arterial,

ao estudo Doppler, com a performance cardiovascular, taxas de hemácias, níveis pressóricos (ARCIERO; SECOMB; IMA, 2012), bem como biodisponibilidade do óxido nítrico e reatividade arterial/endotelial, (LOCKHART; GAMBLE; REA; HUGHES *et al.*, 2006). Baseado nestas informações, entendemos que o estudo completo da OVF poderá trazer mais informações sobre as condições do sistema cardiovascular/endotelial, com maior fidedignidade em relação aos índices dopplervelocimétricos tradicionais como o de resistência, que avalia somente a relação entre as velocidades sistólica e diastólica final (LOCKHART; GAMBLE; REA; HUGHES *et al.*, 2006).

Os nossos objetivos neste estudo foram comparar os índices dopplervelocimétricos entre usuárias de TE, de TEP e não usuárias (grupo controle) e avaliar a existência de possíveis correlações entre idade, índice de massa corpórea (IMC) e tempo de uso de TH com possíveis modificações dos padrões de fluxo neste vaso.

Método:

Estudo transversal do tipo caso controle, que avaliou o padrão dopplervelocimétrico das artérias oftálmicas de mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, atendidas em ambulatório de hospital universitário. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (informando a respeito da pesquisa e sobre a preservação do anonimato da participante em todas as etapas) e elucidação das dúvidas, as mulheres foram submetidas à avaliação da artéria oftálmica. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU – CAAE: 83309718.0.0000.5152 em 9 de maio de 2018, parecer número 2.645.252. As mulheres foram recrutadas entre agosto de 2018 e junho de 2019, de forma consecutiva e por conveniência.

Os critérios de elegibilidade foram: mulheres com diagnóstico clínico de perimenopausa e pós-menopausa ou dosagem de FSH > 25 – conforme classificação preconizada pelo Stages of Reproductive Aging Workshop: STRAW + 10 (NAMS, 2017); idade entre 40 e 64 anos; usuárias e não usuárias de TH (grupo controle), se usuárias de TH, tratamento iniciado há pelo menos 3 meses, incluídas tanto usuárias de terapia estrogênica (grupo TE) quanto de terapia estrogênio-progestagênica (grupo

TEP); ausência de diagnóstico prévio de *diabetes mellitus* ou glaucoma, doença cardiovascular com antecedente de infarto agudo do miocárdio e revascularização, tabagismo; nefropatia ou doença ocular obstrutiva referidas por anamnese. Os critérios de exclusão foram: perda de seguimento, revogação do termo de consentimento, pressão arterial (PA) maior ou igual a 160 x 100 mmHg no dia da avaliação dopplervelocimétrica.

As participantes foram submetidas antes do exame ultrassonográfico à avaliação da frequência cardíaca (FC), aferição da pressão arterial (PA), medição de peso e altura para cálculo do IMC, por meio da fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (cm)}$ e solicitação de hemograma para avaliação dos índices hematimétricos (hematócrito - Ht, hemoglobina - Hb, volume corpuscular médio – VCM, hemoglobina corpuscular média – HCM).

Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica

As mulheres foram submetidas ao estudo dopplervelocimétrico da artéria oftálmica por meio de técnica descrita por DINIZ; MORON; SANTOS e SASS (2004) e por examinador experiente. Para a realização do estudo utilizamos o equipamento *Sonoace AS 8000 Live da Medison® Samsung Korea* e transdutor linear na frequência de 10 HZ. O exame foi realizado com a paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso. O transdutor foi posicionado transversalmente sobre pálpebra superior com os olhos fechados, após a colocação de uma pequena quantidade de gel. Foram realizados movimentos em sentido craniocaudal, identificando-se o vaso, por meio de Doppler colorido, sem pressionar o transdutor sobre a pálpebra, a fim de evitar alterações dos dados dopplervelocimétricos obtidos. A artéria oftálmica foi observada medialmente ao nevo óptico e seu fluxo registrado a 15 mm do disco óptico.

Após a identificação da artéria, acionou-se o Doppler pulsado (espectral), onde foram registradas seis ondas sem mudanças do padrão, para posterior aferição dos índices dopplervelocimétricos em uma onda. O local de insonação da artéria foi sempre o mesmo para cada sujeito da pesquisa. A aferição dos índices foi efetuada em apenas um olho, uma vez já previamente comprovada a semelhança entre os mesmos (DINIZ; MORON; SANTOS; SASS, 2004). Para evitar artefatos de espectros de velocidade, o ângulo de insonação da amostra de volume de dopplervelocimetria foi abaixo de 20 graus. Em todos os casos, o filtro Doppler foi ajustado em 50 HZ, para

evitar a perda do componente diastólico do fluxo. Foram determinadas a frequência de repetição de pulsos em 150 Hz, índice mecânico de 0,5 e amostra volume em 2 mm.

As variáveis de interesse – índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), Pico de Velocidade Sistólica (P1), Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2), Razão entre Picos de Velocidade (RPV), Velocidade Diastólica Final (VDF), Razão entre as médias de velocidade sistólica e diastólica (RSD) – foram medidas, tabuladas e armazenadas em computador. Os cálculos dos parâmetros Doppler, exceto RPV e RSD, foram obtidos pelo modo automático do aparelho. Para cálculo de RPV e RSD, utilizamos as seguintes fórmulas: $RPV = P2 / P1$ e $RSD = \text{Velocidade média sistólica} / \text{Velocidade média diastólica}$.

Análise Estatística

As análises foram feitas considerando-se três grupos (Controle, TE e TEP), sendo as variáveis quantitativas apresentadas em média, mediana e desvio padrão e as variáveis qualitativas com frequência e percentuais. A normalidade das amostras foi analisada com teste de Shapiro Wilks. Para comparação de médias entre três grupos foi utilizada a ANOVA seguido do teste de comparação múltipla Tukey para dados com distribuição simétrica. Em caso de assimetria, foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido do teste de comparação múltipla de Dunn. Para comparação de médias entre dois grupos, foi utilizado o teste t-Student para dados com distribuição simétrica e teste de Mann-Whitney para dados com distribuição assimétrica. Comparações entre variáveis categóricas foram feitas utilizando o teste qui-quadrado. Para análises de correlações entre idade, IMC e tempo de uso de TH com os índices de Doppler da AO, foi empregado o teste de correlação de Spearman. Em todos os testes considerou-se o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente, com utilização do programa SAS for Windows, v.9.4.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o Software G-Power®, versão 3.1, tendo-se como referência o valor médio de IP de 1.34 e desvio padrão de 0.24, considerando-se uma estimativa de diferença de 17% como significativa, conforme estudo prévio (SOUZA; GEBER, 2008), com erro alfa de 5% e erro beta de 10%. Dessa forma, seria necessária uma amostra mínima de 23 mulheres em cada grupo.

Resultados:

Um total de 121 mulheres preencheram critérios de inclusão, com exclusão de 3 não concordaram em participar da pesquisa e 12 não realizaram coleta de sangue para avaliação de hemograma ou apresentaram PA descompensada no dia da avaliação. Dessa maneira, 106 mulheres foram elegíveis e incluídas no estudo, sendo 60 pertencentes ao grupo controle, 23 ao grupo TE e 23 ao grupo TEP. Os grupos avaliados foram uniformes quando analisadas e comparadas as características gerais: idade, tempo de amenorréia, tempo de uso de TH, índices hematimétricos, PA, IMC e presença hipertensão arterial sistêmica (Tabela 1).

Tabela 1: Características descritivas dos três grupos avaliados. Os dados foram descritos em média \pm DP, mediana (percentil 25 a 75) e frequência (porcentagem).

Característica	Grupo Controle (n = 60)	Grupo TE (n = 23)	Grupo TEP (n = 23)	p
Idade (anos) *	53.0 \pm 5.9	51.1 \pm 6.4	52.5 \pm 4.8	0.41
Tempo de amenorréia (meses) **	60 (24-96)	60 (30-114)	60 (36-120)	0.77
Tempo de uso de TH (meses) **	n/a	24 (7-54)	16 (9-36)	0.60
Hb (g/dL)*	13.5 \pm 0.93	14 (13.2-14.4)	13.5 (13-14.3)	0.40
Ht (%) **	40.0 (38.3-41.4)	41.1 (39.6-41.8)	40.7 (38.7-42.6)	0.24
VCM (fL)**	86.6 (84.3-90.2)	86.3 (81-88.3)	87.5 (84.1-91.2)	0.32
HCM (pg)**	29.6 (29.7-30.5)	29.4 (27.5-30.8)	30.6 (28.9-31.5)	0.19
PAS (mmHg) **	120 (105.5-130)	110 (110-120)	120 (110-123)	0.85
PAD (mmHg) **	70 (70-80)	70 (70-82)	70 (70-80)	0.77
FC (bpm) **	76 (70-81)	80 (73-82)	76 (70-82)	0.43
IMC (Kg/m ²) *	27.2 \pm 4.6	26.8 \pm 4.1	24.9 \pm 3.9	0.10
HAS †	24 (40)	5 (21.7)	5 (21.7)	0.14

*ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Tukey - média \pm DP

**Kruskal-Wallis seguido do teste de comparação de Dunn - mediana (p25-p75)

† Teste qui-quadrado - frequência (porcentagem).

TH: terapia hormonal, Hb: hemoglobina, Ht: hematócrito, VCM: volume corpuscular médio, HCM: hemoglobina corpuscular média, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, IMC: índice de massa corpórea, HAS: hipertensão arterial sistêmica (se PA \geq 140 x 90 mmHg - (MALACHIAS; BARBOSA; MARTIM; ROSITO *et al.*, 2016)

Quando comparados os índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica (IR, IP, P1, P2, RPV, VDF, RSD) entre os três grupos estudados, não houve diferença significativo entre os três grupos (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica entre os grupos estudados. Os dados foram descritos em média \pm DP e mediana (percentil 25 a 75).

Índices	Grupo Controle (n=60)	Grupo TE (n=23)	Grupo TEP (n=23)	p
IR**	0.74 (0.69-0.78)	0.75 (0.69-0.78)	0.73 (0.65-0.79)	0.94
IP**	1.44 (1.21-1.66)	1.55 (1.21-1.68)	1.41 (1.17-1.71)	0.85
P1(cm/s)**	27.8 (21.9-33.1)	27.3 (23.3-34.2)	27.4 (24.3-36.4)	0.81
P2 (cm/s)**	21.5 (17.6-27.5)	23.6 (20.8-29)	23.3 (20.3-29.3)	0.53
RPV**	0.83 (0.76-0.89)	0.87 (0.76-0.95)	0.88 (0.76-0.96)	0.41
VDF (cm/s)**	6.8 (5.5-8.9)	7.2 (6.4-8.5)	6.8 (5.41-9.5)	0.76
RSD*	1.99 \pm 0.43	2.03 \pm 0.37	1.97 \pm 0.33	0.84

*ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Tukey - média \pm DP

**Kruskal-Wallis seguido do teste de comparação de Dunn - mediana (p25-p75)

IR: índice de resistência, IP: índice de pulsatilidade, P1: pico de velocidade sistólica, P2: segundo pico de velocidade sistólica, RPV: razão entre picos de velocidade, VDF: velocidade diastólica final, RSD: razão entre as médias de velocidade sistólica e diastólica.

Em relação às análises de correlações de Spearman entre os índices dopplervelocimétricos da AO, observamos correlação positiva da RSD com a variável idade no grupo controle ($r=0.34$, $p=0,01$), resultado este não encontrado no grupo de usuárias de TH. Já as correlações entre os índices dopplervelocimétricos da AO e IMC e/ou tempo de uso de TH não foram significativos (Tabela 3).

Tabela 3: Correlações de Spearman entre os índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica e idade, IMC e Tempo de uso de TH nos grupos avaliados (Controle, TE e TEP, n=106).

Índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica e Idade							
	IR	IP	P1	P2	RPV	VDF	RSD
Grupo Controle (r)	0.14	0.10	-0.04	0.06	0.15	-0.07	0.34*
Grupo TE (r)	0.09	0.09	-0.24	0.03	0.27	-0.14	0.28
Grupo TEP (r)	0.15	0.15	0.10	0.13	0.01	0.02	0.28
Índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica e IMC							
	IR	IP	P1	P2	RPV	VDF	RSD
Grupo Controle (r)	-0.02	0.19	0.25	0.21	-0.09	0.17	0.03
Grupo TE (r)	-0.28	0.37	0.16	0.09	-0.12	0.16	0.05
Grupo TEP (r)	-0.09	-0.11	0.05	0.14	0.06	0.15	-0.11
Índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica e Tempo de Uso TH							
	IR	IP	P1	P2	RPV	VDF	RSD
Grupo TE (r)	-0.39	-0.22	0.05	0.18	0.21	0.32	-0.22
Grupo TEP (r)	0.35	0.27	0.09	-0.10	-0.32	-0.12	0.15

*p<0.05

IR: índice de resistência, IP: índice de pulsatilidade, P1: pico de velocidade sistólica (cm/s), P2: segundo pico de velocidade sistólica (cm/s), RPV: razão entre picos de velocidade, VDF: velocidade diastólica final (cm/s), RSD: razão entre as médias de velocidade sistólica e diastólica, r: coeficiente de correlação.

Discussão:

Não observamos diferenças dos índices Doppler da AO entre as mulheres usuárias de terapia de reposição hormonal estrogênica, combinada e o grupo controle quando se avaliou mulheres na peri e pós-menopausa. A ausência de diferenças significativas entre os índices dopplervelocimétricos avaliados da AO entre usuárias e não usuárias de TH encontra-se em conformidade com os desfechos encontrados por diversos estudos descritos na literatura (ALTINTAS; CAGLAR; YUKSEL; DEMIRCI *et al.*, 2004; ATALAY; KARAALI; AKAR; ARI *et al.*, 2005; ATILLA; ARSLANPENCE; BATIOGLU; ERYILMAZ *et al.*, 2001; BATTAGLIA; CIANCIOSI; MANCINI; PERSICO *et al.*, 2009; BELFORT; SAADE; SNABES; DUNN *et al.*, 1995; HATA; HATA, 1997; SOUZA; GEBER, 2008; VAN BAAL; KENEMANS; STEHOUWER; PETERS-MULLER *et al.*, 1999). Porém, diferentemente do que observamos no nosso estudo, outros autores demonstraram que o uso de TH levou à: redução do IP e aumento do P1 (BATTAGLIA; SALVATORI; GALLINELLI; ARTINI *et al.*, 1999), redução de IR

(BEKAVAC; KUPESIC; MIHALJEVIC; KURJAK, 2000), redução do IR e do VDF (HARRIS-YITZHAK; HARRIS; BEN-REFAEL; ZARFATI *et al.*, 2000) e redução do IP (BATTAGLIA; MANCINI; PERSICO; PENACCHIONI *et al.*, 2004; PERSICO; MANCINI; ARTINI; DE IACO *et al.*, 2005; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004), sugerindo redução da impedância vascular deste território estudado. Vale ressaltar que no estudo de Harris-Yitzhak et al. (HARRIS-YITZHAK; HARRIS; BEN-REFAEL; ZARFATI *et al.*, 2000) o tempo médio de uso de TE foi de 9 anos (não recomendado, já que o limite aceitável seria de 7 anos) (NAMS, 2017) e, dentre as 16 mulheres analisadas, 14 usaram TE e 2 fizeram uso de TEP, além da não exclusão de mulheres tabagistas, o que torna amostra muito heterogênea.

Sabe-se que as doenças cardiovasculares são menos comuns em mulheres na pré-menopausa em relação ao grupo de homens na mesma idade e mulheres na pós-menopausa, sugerindo que o estrogênio teria ação cardiovascular protetora. O estrogênio ativa receptores de estrogênio ER α , ER β e GPR30 no endotélio e músculo liso vascular (MLV), que desencadeiam vias de sinalização a jusante causando efeitos como vasodilatação, diminuição da contração e crescimento do MLV, além de redução da remodelação vascular (KHALIL, 2013). A controvérsia dos resultados dos índices Doppler da artéria oftálmica encontrada pelos autores quando analisaram grupo de mulheres com TH pode ser explicada pelas diferentes formas, doses, combinações ou via de administração da TH, bem como pela idade e doenças cardiovasculares preexistentes.

Observamos, no entanto, correlação positiva entre o índice RSD e a variável idade no grupo controle. O aumento do índice RSD foi descrito como marcador de comprometimento da microcirculação da AO por Kojima (KOJIMA; MARUYOSHI; KOJIMA; OGAWA, 2016) e Maruyoshi (MARUYOSHI; KOJIMA; KOJIMA; NAGAYOSHI *et al.*, 2010), podendo ser aplicado como avaliação da fisiologia coronariana de forma não invasiva. Os autores citados acima descreveram a RSD da AO como novo parâmetro para se avaliar a complacência arterial e sugeriram que o aumento da RSD > 2.3 esteve associado a aumento de 8 vezes do risco de se detectar doença arterial coronariana se comparado ao grupo cuja RSD encontrava-se menor ou igual ao *cut-off* 2.3.

Vale ressaltar que com a idade e o surgimento de algumas doenças, a degeneração da camada média nas artérias centrais parece ser a alteração estrutural

primária associada a aumentos crônicos da rigidez arterial (KOELWYN; CURRIE; MACDONALD; EVES, 2012). E isso ocorre devido a mudanças estruturais na elastina e no colágeno que são determinadas pela extensão da tensão circunferencial e o tempo de exposição à mesma (MCENIERY; SPRATT; MUNNERY; YARNELL *et al.*, 2010). O arranjo ordenado das fibras elásticas desaparece e é substituído por adelgaçamento e fragmentação da elastina, maior fundamento do colágeno (LAURENT; BOUTOUYRIE, 2007b; NAJJAR; SCUTERI; LAKATTA, 2005; ZIEMAN; MELENOVSKY; KASS; BIOLOGY, 2005), além de calcificação da camada média (elastocalcinose) (ATKINSON, 2008). Outras alterações associadas à idade e à mudanças na parede arterial incluem alterações específicas nas conexões das células musculares lisas (LAURENT; BOUTOUYRIE; LACOLLEY, 2005) e inflamação (ROMAN; DEVEREUX; SCHWARTZ; LOCKSHIN *et al.*, 2005; VLACHOPOULOS; AZNAOURIDIS; STEFANADIS, 2010). Dessa forma, além das alterações estruturais, a função endotelial desempenha um papel importante no remodelamento arterial. O fluxo sanguíneo e a tensão de cisalhamento estimulam as células endoteliais a produzirem óxido nítrico, que influencia tanto na contração, quanto no relaxamento das células do músculo liso vascular (VAN VARIK; RENNENBERG; REUTELINGSPERGER; KROON *et al.*, 2012). A função endotelial diminui com a idade e a disfunção endotelial é comum em muitas doenças cardiovasculares. Além disso, em resposta a condições patológicas, como alteração na tensão de cisalhamento ou inflamação, as células endoteliais produzem citocinas e fatores de crescimento que influenciam na homeostase da parede vascular (CSISZAR; LEHOUX; UNGVARI; SIGNALING, 2009; URSCHEL; CICHA; DANIEL; GARLICH *et al.*, 2012; VAN VARIK; RENNENBERG; REUTELINGSPERGER; KROON *et al.*, 2012)

Uma artéria mais rígida propaga uma onda de pulso mais rapidamente do que um vaso mais complacente, levando a um retorno mais precoce da onda refletida, com aumento da pressão sistólica e redução da pressão diastólica (PAPAIOANNOU; STAMATELOPOULOS; GIALAFOS; VLACHOPOULOS *et al.*, 2004). O aumento da pressão sistólica causa maior estresse na parede do vaso, que com o tempo pode acelerar o enrijecimento e a processo de remodelação. Uma diminuição na pressão diastólica pode reduzir a pressão de perfusão coronariana, reduzindo a reserva de fluxo sanguíneo coronariano, o que pode aumentar o risco de eventos cardíacos (SAITO; OKAYAMA; NISHIMURA; OGIMOTO *et al.*, 2008). Ainda, o aumento da

rigidez arterial também resulta em falha em suprimir as oscilações do pulso a jusante das artérias centrais. A diminuição da supressão do pulso potencialmente aumenta o risco de dano microvascular em órgãos altamente perfundidos, como cérebro e rins (O'ROURKE; SAFAR, 2005).

Os índices de rigidez arterial fornecem uma avaliação não invasiva da saúde da vasculatura e pode fornecer informações relevantes sobre o risco futuro de um indivíduo em relação à morbidade e mortalidade. Embora o enrijecimento arterial seja atribuído principalmente a modificações na estrutura intrínseca do vaso, vários fatores do estilo de vida podem aumentar ou diminuir transitoriamente a rigidez arterial, como: consumo de cafeína (MAHMUD; FEELY, 2001), tabagismo (MAHMUD; FEELY, 2003), exercícios resistidos (DEVAN; ANTON; COOK; NEIDRE *et al.*, 2005), consumo de álcool (MAHMUD; FEELY, 2002), alimentação (AHUJA; ROBERTSON; BALL, 2009), e exercícios aeróbicos (KINGWELL; BERRY; CAMERON; JENNINGS *et al.*, 1997). A exposição crônica a esses fatores, no entanto, pode levar a alterações mais permanentes na rigidez arterial.

Assim, a rigidez arterial atualmente é considerada um biomarcador cada vez mais importante na avaliação do risco cardiovascular e na detecção de doença vascular incipiente (DELOACH; TOWNSEND, 2008; GOSSE; ROCHE; DAUPHINOT; MAUDOUX *et al.*, 2008; LAURENT; BOUTOUYRIE, 2007a; SAFAR; LONDON; PLANTE, 2004). Neste contexto, a possibilidade da avaliação por meio da dopplervelocimetria tem ganhado espaço por oferecer vantagens como menor tempo de desempenho e menor curva de aprendizado (CALABIA; TORGUET; GARCIA; GARCIA *et al.*, 2011).

A presença de correlação positiva da RSD e a idade no grupo controle, e ausência de tal correlação em mulheres utilizando TH, sugerem o potencial efeito do uso da TH na não evolução do comprometimento da microcirculação. Esta correlação é inédita e não há dados na literatura para comparação. Trata-se de informação relevante, quando queremos estudar o fator protetor cardiovascular da TH no grupo de mulheres peri e pós-menopausa, abrindo uma janela de oportunidade diagnóstica.

Com o objetivo de aumentar a validade externa dos nossos resultados, optamos por incluir na amostra as mulheres com sobrepeso ou obesidade, já que em mulheres no período peri e pós menopausa, frequentemente é observado um aumento do peso corporal e da distribuição de gordura central (GAMBACCIANI; CIAPONI;

CAPPAGLI; DE SIMONE *et al.*, 2001; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004; POEHLMAN; TCHERNOF, 1998). Entretanto, em grande parte dos estudos anteriores, as mulheres obesas foram excluídas (BATTAGLIA; CIANCIOSI; MANCINI; PERSICO *et al.*, 2009; BATTAGLIA; MANCINI; PERSICO; PENACCHIONI *et al.*, 2004; BEKAVAC; KUPESIC; MIHALJEVIC; KURJAK, 2000) o que dificulta a extrapolação dos resultados desses estudos para a população geral nesta faixa etária. Outro dado relevante foi que optamos por excluir todas as mulheres com história de tabagismo, sendo que esse hábito, por si só, poderia modificar a onda de velocidade de fluxo (OVF) da AO e tornar os dados comparativos menos fidedignos, enquanto estudos prévios excluíram somente mulheres com alta carga tabágica (BATTAGLIA; CIANCIOSI; MANCINI; PERSICO *et al.*, 2009; BATTAGLIA; MANCINI; PERSICO; PENACCHIONI *et al.*, 2004; BATTAGLIA; SALVATORI; GALLINELLI; ARTINI *et al.*, 1999; PERSICO; MANCINI; ARTINI; DE IACO *et al.*, 2005; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004). Já está demonstrado na literatura que o uso agudo e crônico do tabaco influencia diretamente no comportamento da OVF da artéria oftálmica em mulheres, o que pode torna este consumo um grande viés quando queremos analisar o padrão vascular do território vascular. A exclusão do uso de cigarro no atual estudo, valoriza a análise dos dados vasculares Doppler (PAES; DINIZ; JORGE, 2013).

Diferentemente da maioria dos autores, conseguimos avaliar múltiplos índices dopplervelocimétricos (IR, IP, P1, P2, RPV, VDF, RSD) que contemplam a análise completa da OVF e não apenas avaliação de IR ou IP, como realizado por outros autores (BATTAGLIA; CIANCIOSI; MANCINI; PERSICO *et al.*, 2009; BEKAVAC; KUPESIC; MIHALJEVIC; KURJAK, 2000; HATA; HATA, 1997; PERSICO; MANCINI; ARTINI; DE IACO *et al.*, 2005; PERSICO; MANCINI; ARTINI; REGNANI *et al.*, 2004; VAN BAAL; KENEMANS; STEHOUWER; PETERS-MULLER *et al.*, 1999).

Como limitação, destacamos que o cálculo amostral não foi realizado com o objetivo de avaliar os diferentes tipos, doses e vias de administração de TH. Assim, para análise mais detalhada com subgrupos mais homogêneos em relação à TH utilizada, nova amostragem deveria ser calculada.

Apesar de não detectarmos alterações nos índices dopplervelocimétricos da AO nas mulheres em uso de TH, observamos a presença de correlação positiva entre RSD e idade apenas no grupo controle, o que pode sugerir efeito benéfico do uso da

TH na microcirculação. Entretanto mais estudos são necessários para detectar esse efeito. Além disso, confirmamos a possibilidade de uso do índice de RSD como instrumento disponível, de fácil aquisição e promissor na avaliação do risco cardiovascular por meio do estudo Doppler da artéria oftálmica.

Conflito de interesses: Os autores relatam não haver conflito de interesses e que os autores são os únicos responsáveis pelo conteúdo e redação do artigo.

Fonte de financiamento: nenhuma.

5 REFERÊNCIAS

AHUJA, K. D.; ROBERTSON, I. K.; BALL, M. J. J. T. A. *j. o. c. n.* Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. 90, n. 2, p. 298-303, 2009. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27771>

ALTINTAS, O.; CAGLAR, Y.; YUKSEL, N.; DEMIRCI, A. *et al.* The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. **Ophthalmologica**, 218, n. 2, p. 120-129, Mar-Apr 2004. <https://doi.org/10.1159/000076148>

ARCIERO, J.; SECOMB, T. W. J. M. m.; IMA, b. a. j. o. t. Spontaneous oscillations in a model for active control of microvessel diameters. 29, n. 2, p. 163-180, 2012. <https://doi.org/10.1093/imammb/dqr005>

ATALAY, E.; KARAALI, K.; AKAR, M.; ARI, E. S. *et al.* Early impact of hormone replacement therapy on vascular hemodynamics detected via ocular colour Doppler analysis. **Maturitas**, 50, n. 4, p. 282-288, Apr 11 2005. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.06.023>

ATILLA, H.; ARSLANPENCE, A.; BATIOGLU, F.; ERYILMAZ, T. *et al.* Effect of hormone replacement therapy on ocular hemodynamics in postmenopausal women. **Eur J Ophthalmol**, 11, n. 3, p. 277-280, Jul-Sep 2001. <https://doi.org/10.1177/112067210101100311>

ATKINSON, J. J. J. o. a. p. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. 105, n. 5, p. 1643-1651, 2008. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90476.2008>

BAIN, C. A.; WALTERS, M. R.; LEES, K. R.; LUMSDEN, M. A. The effect of HRT on cerebral haemodynamics and cerebral vasomotor reactivity in post-menopausal women. **Hum Reprod**, 19, n. 10, p. 2411-2414, Oct 2004. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh396>

BATTAGLIA, C.; CIANCIOSI, A.; MANCINI, F.; PERSICO, N. *et al.* Angeliq versus ActiVelle in normotensive postmenopausal women: a prospective, randomized pilot study. **Menopause**, 16, n. 4, p. 803-809, Jul-Aug 2009. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3181963ef4>

BATTAGLIA, C.; MANCINI, F.; PERSICO, N.; PENACCHIONI, P. *et al.* Tibolone, oral or transdermal hormone replacement and colour Doppler analysis: a prospective, randomised pilot study. **Maturitas**, 48, n. 4, p. 446-455, Aug 20 2004. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.10.008>

BATTAGLIA, C.; SALVATORI, M.; GALLINELLI, A.; ARTINI, P. G. *et al.* Color Doppler and hormone replacement therapy: the role of thromboxane and plasma viscosity. **Gynecol Endocrinol**, 13, n. 3, p. 183-188, Jun 1999. <https://doi.org/10.3109/09513599909167553>

BEKAVAC, I.; KUPESIC, S.; MIHALJEVIC, D.; KURJAK, A. Vascular impedance of uterine, inferior vesicle, and ophthalmic arteries in postmenopausal women receiving hormonal replacement therapy: comparative Doppler study. **Croat Med J**, 41, n. 3, p. 235-239, Sep 2000.

BELFORT, M. A.; GIANNINA, G.; HERD, J. A. Transcranial and orbital Doppler ultrasound in normal pregnancy and preeclampsia. **Clin Obstet Gynecol**, 42, n. 3, p. 479-506, Sep 1999. <https://doi.org/10.1097/00003081-199909000-00006>

BELFORT, M. A.; SAADE, G. R.; SNABES, M.; DUNN, R. *et al.* Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. **Am J Obstet Gynecol**, 172, n. 4 Pt 1, p. 1273-1278, Apr 1995. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)91492-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)91492-7)

BIRGE, S. J. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. **Neurology**, 48, n. 5 Suppl 7, p. S36-41, May 1997. https://doi.org/10.1212/WNL.48.5_Suppl_7.36S

BUSH, T. L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. **Ann N Y Acad Sci**, 592, p. 263-271; discussion 334-245, 1990. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb30338.x>

CACCIATORE, B.; PAAKKARI, I.; TOIVONEN, J.; TIKKANEN, M. J. *et al.* Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. **Obstet Gynecol**, 92, n. 4 Pt 1, p. 563-568, Oct 1998. <https://doi.org/10.1097/00006250-199810000-00015>

CALABIA, J.; TORGUET, P.; GARCIA, M.; GARCIA, I. *et al.* Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. **Cardiovasc Ultrasound**, 9, p. 13, Apr 15 2011. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-9-13>

CARTER, J.; SALTZMAN, A.; HARTENBACH, E.; FOWLER, J. *et al.* Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler. **Obstet Gynecol**, 83, n. 1, p. 125-130, Jan 1994.

CARVALHO, C. F.; C., C. M.; CERRILL, G. G. Princípios físicos do Doppler em ultra-sonografia. **Ciência Rural**, 38, n. 3, p. 872-879, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782008000300047>

CERRI, G.; MOLNAR, L. J.; VEZOZZO, D. C. P. **Doppler**. São Paulo: Sarvier, 1998, 1998.

COLLINS, P.; ROSANO, G. M.; JIANG, C.; LINDSAY, D. *et al.* Cardiovascular protection by oestrogen--a calcium antagonist effect? **Lancet**, 341, n. 8855, p. 1264-1265, May 15 1993. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91158-l](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91158-l)

CSISZAR, A.; LEHOUX, S.; UNGVARI, Z. J. A.; SIGNALING, r. Hemodynamic forces, vascular oxidative stress, and regulation of BMP-2/4 expression. 11, n. 7, p. 1683-1697, 2009.

DELOACH, S. S.; TOWNSEND, R. R. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. **Clin J Am Soc Nephrol**, 3, n. 1, p. 184-192, Jan 2008.

DEVAN, A. E.; ANTON, M. M.; COOK, J. N.; NEIDRE, D. B. *et al.* Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. 98, n. 6, p. 2287-2291, 2005.

DINIZ, A. L. D.; MORON, A. F.; SANTOS, M. C.; SASS, N. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. **Radiologia Brasileira** 34, n. 4, p. 287-290, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842004000400013>

ERDOGMUS, S.; GOVSA, F. Accurate course and relationships of the intraorbital part of the ophthalmic artery in the sagittal plane. **Minim Invasive Neurosurg**, 50, n. 4, p. 202-208, Aug 2007.

ERICKSON, S. J.; HENDRIX, L. E.; MASSARO, B. M.; HARRIS, G. J. *et al.* Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. **Radiology**, 173, n. 2, p. 511-516, Nov 1989. <https://doi.org/10.1148/radiology.173.2.2678264>

FEBRASGO, F. B. d. A. d. G. e. O. **Manual de Orientação - Climatério**. 2010. Disponível em: www.febrasgo.org.br.

FURNESS, S.; ROBERTS, H.; MARJORIBANKS, J.; LETHABY, A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 8, p. CD000402, Aug 15 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000402.pub4>

GAMBACCIANI, M.; CIAPONI, M.; CAPPAGLI, B.; DE SIMONE, L. *et al.* Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. **Maturitas**, 39, n. 2, p. 125-132, Aug 25 2001. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(01\)00194-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(01)00194-3)

GANGAR, K. F.; VYAS, S.; WHITEHEAD, M.; CROOK, D. *et al.* Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. **Lancet**, 338, n. 8771, p. 839-842, Oct 05 1991. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91500-T](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91500-T)

GOSSE, P.; ROCHE, F.; DAUPHINOT, V.; MAUDOUX, D. *et al.* Components of arterial stiffness in a population of 65-year-old subjects: PROOF study. **J Hypertens**, 26, n. 6, p. 1138-1146, Jun 2008. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282fa142b>

GRADY, D.; RUBIN, S. M.; PETITTI, D. B.; FOX, C. S. *et al.* Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. **Ann Intern Med**, 117, n. 12, p. 1016-1037, Dec 15 1992. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-1016>

HALPERN, E. J.; MERTON, D. A.; FORSBERG, F. Effect of distal resistance on Doppler US flow patterns. **Radiology**, 206, n. 3, p. 761-766, Mar 1998. <https://doi.org/10.1148/radiology.206.3.9494498>

HARLOW, S. D.; GASS, M.; HALL, J. E.; LOBO, R. *et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. **Menopause**, 19, n. 4, p. 387-395, Apr 2012. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>

HARRIS-YITZHAK, M.; HARRIS, A.; BEN-REFAEL, Z.; ZARFATI, D. *et al.* Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics. **Am J Ophthalmol**, 129, n. 5, p. 623-628, May 2000. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)00468-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)00468-7)

HATA, K.; HATA, T. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on ophthalmic artery blood flow velocity waveforms. **J Ultrasound Med**, 16, n. 11, p. 737-741, Nov 1997. <https://doi.org/10.7863/jum.1997.16.11.737>

HATA, T.; HASHIMOTO, M.; SENOH, D.; HATA, K. *et al.* Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on ophthalmic artery flow velocity waveforms in full-term pregnant women. **Am J Perinatol**, 12, n. 2, p. 135-137, Mar 1995. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994425>

HATA, T.; SENOH, D.; HATA, K.; KITAO, M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. **Lancet**, 340, n. 8812, p. 182-183, Jul 18 1992. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93268-R](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93268-R)

HAYREH, S. S. Arteries of the Orbit in the Human Being. **Br J Surg**, 50, p. 938-953, Nov 1963. <https://doi.org/10.1002/bjs.18005022708>

HAYREH, S. S. Orbital vascular anatomy. **Eye (Lond)**, 20, n. 10, p. 1130-1144, Oct 2006. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702377>

HAYREH, S. S.; DASS, R. The Ophthalmic Artery: II. Intra-Orbital Course. **Br J Ophthalmol**, 46, n. 3, p. 165-185, Mar 1962.

HILLARD, T. C.; BOURNE, T. H.; WHITEHEAD, M. I.; CRAYFORD, T. B. *et al.* Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. **Fertil Steril**, 58, n. 5, p. 959-963, Nov 1992. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55442-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55442-9)

JAAKKOLA, S.; LYYTINEN, H.; PUKKALA, E.; YLIKORKALA, O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. **Obstet Gynecol**, 114, n. 6, p. 1197-1204, Dec 2009. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bea950>

JIMENEZ-CASTELLANOS, J.; CARMONA, A.; CASTELLANOS, L.; CATALINA-HERRERA, C. J. Microsurgical anatomy of the human ophthalmic artery: a mesoscopic study of its origin, course and collateral branches. **Surg Radiol Anat**, 17, n. 2, p. 139-143, 114-136, 1995. <https://doi.org/10.1007/BF01627574>

KARAS, R. H.; PATTERSON, B. L.; MENDELSON, M. E. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. **Circulation**, 89, n. 5, p. 1943-1950, May 1994. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.5.1943>

KARLAN, B. Y.; PLATT, L. D. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. **Gynecol Oncol**, 55, n. 3 Pt 2, p. S28-33, Dec 1994. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1337>

KHALIL, R. A. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. **Biochem Pharmacol**, 86, n. 12, p. 1627-1642, Dec 15 2013. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.024>

KINGWELL, B. A.; BERRY, K. L.; CAMERON, J. D.; JENNINGS, G. L. *et al.* Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. 273, n. 5, p. H2186-H2191, 1997.

KOELWYN, G. J.; CURRIE, K. D.; MACDONALD, M. J.; EVES, N. D. Ultrasonography and tonometry for the assessment of human arterial stiffness. *In: Applied Aspects of Ultrasonography in Humans*: IntechOpen, 2012.

KOJIMA, S.; MARUYOSHI, H.; KOJIMA, S.; OGAWA, H. The waveform index of the ophthalmic artery predicts impaired coronary flow reserve. **Microvasc Res**, 105, p. 30-33, May 2016. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.12.011>

KREIS, A. J.; NGUYEN, T.; ROGERS, S.; WANG, J. J. *et al.* Reliability of different image analysis methods for scanning laser Doppler flowmetry. **Curr Eye Res**, 33, n. 5, p. 493-499, May 2008. <https://doi.org/10.1080/02713680802069149>

LAURENT, S.; BOUTOUYRIE, P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? **J Nephrol**, 20 Suppl 12, p. S45-50, Nov-Dec 2007a.

LAURENT, S.; BOUTOUYRIE, P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. **Hypertension**, 49, n. 6, p. 1202-1206, Jun 2007b. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.076166>

LAURENT, S.; BOUTOUYRIE, P.; LACOLLEY, P. J. H. Structural and genetic bases of arterial stiffness. 45, n. 6, p. 1050-1055, 2005. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d>

LIEB, W. E.; COHEN, S. M.; MERTON, D. A.; SHIELDS, J. A. *et al.* Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. **Arch Ophthalmol**, 109, n. 4, p. 527-531, Apr 1991. <https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080040095036>

LOCKHART, C. J.; GAMBLE, A. J.; REA, D.; HUGHES, S. *et al.* Nitric oxide modulation of ophthalmic artery blood flow velocity waveform morphology in healthy volunteers. 111, n. 1, p. 47-52, 2006. <https://doi.org/10.1042/CS20050365>

LUCKAS, M. J.; GLEEVE, T.; BILJAN, M. M.; BUCKETT, W. M. *et al.* The effect of progestagens on the carotid artery pulsatility index in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 76, n. 2, p. 221-224, Feb 1998. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(97\)00182-6](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(97)00182-6)

MAHMUD, A.; FEELY, J. J. A. j. o. h. Divergent effect of acute and chronic alcohol on arterial stiffness. 15, n. 3, p. 240-243, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02315-9](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02315-9)

MAHMUD, A.; FEELY, J. J. H. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. 38, n. 2, p. 227-231, 2001. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.38.2.227>

MAHMUD, A.; FEELY, J. J. H. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. 41, n. 1, p. 183-187, 2003. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000047464.66901.60>

MALACHIAS, M. V. B.; BARBOSA, E. C. D.; MARTIM, J. F.; ROSITO, G. B. A. *et al.* 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 14 - Hypertensive Crisis. **Arq Bras Cardiol**, 107, n. 3 Suppl 3, p. 79-83, Sep 2016.

MARMION, V. J. Strategies in Doppler ultrasound. **Trans Ophthalmol Soc U K**, 105 (Pt 5), p. 562-567, 1986.

MARSH, M. S.; BOURNE, T. H.; WHITEHEAD, M. I.; COLLINS, W. P. *et al.* The temporal effect of progestogen on uterine artery pulsatility index in postmenopausal women receiving sequential hormone replacement therapy. **Fertil Steril**, 62, n. 4, p. 771-774, Oct 1994. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57002-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57002-2)

MARTINS, C.; COSTA, E. S. I. E.; CAMPERO, A.; YASUDA, A. *et al.* Microsurgical anatomy of the orbit: the rule of seven. **Anat Res Int**, 2011, p. 468727, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/468727>

MARUYOSHI, H.; KOJIMA, S.; KOJIMA, S.; NAGAYOSHI, Y. *et al.* Waveform of ophthalmic artery Doppler flow predicts the severity of systemic atherosclerosis. p. 1004080674-1004080674, 2010.

MATHIESEN, E. B.; WATERLOO, K.; JOAKIMSEN, O.; BAKKE, S. J. *et al.* Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. **Neurology**, 62, n. 5, p. 695-701, Mar 09 2004. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113759.80877.1F>

MCENIERY, C. M.; SPRATT, M.; MUNNERY, M.; YARNELL, J. *et al.* An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. **Hypertension**, 56, n. 1, p. 36-43, Jul 2010. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150896>

MERRITT, C. R. Doppler color flow imaging. **J Clin Ultrasound**, 15, n. 9, p. 591-597, Nov-Dec 1987. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870150904>

MIJATOVIC, V.; PINES, A. Menopause-induced changes in cardiovascular function and HRT. **Eur Menopause J**, 2, p. 4-9, 1995.

NAJJAR, S. S.; SCUTERI, A.; LAKATTA, E. G. J. H. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? 46, n. 3, p. 454-462, 2005. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000177474.06749.98>

NAMS, N. H. T. P. S. A. P. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, 24, n. 7, p. 728-753, Jul 2017. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>

NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Small animal diagnostic ultrasound**. 2a ed. Philadelphia: 2002.

O'ROURKE, M. F.; SAFAR, M. E. J. H. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. 46, n. 1, p. 200-204, 2005. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65>

OHNO, Y.; KAWAI, M.; ARII, Y.; MIZUTANI, S. Effect of prostaglandin E1 on ophthalmic artery velocimetry in a pre-eclamptic woman with visual disturbance caused by retinal arterial narrowing. **Gynecol Obstet Invest**, 53, n. 1, p. 68-70, 2002. <https://doi.org/10.1159/000049415>

PAES, M. M.; DINIZ, A. L.; JORGE, A. P. Doppler study and evidences of perfusion changes in the ophthalmic artery of pregnant smokers. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 26, n. 18, p. 1825-1832, Dec 2013. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.798285>

PALERMO, E. C. Anatomy of the periorbital region. **Surgical Cosmetic Dermatology**, 5, n. 3, p. 245-256, 2013.

PAPAIIOANNOU, T. G.; STAMATELOPOULOS, K. S.; GIALAFOS, E.; VLACHOPOULOS, C. *et al.* Monitoring of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis: reproducibility at low blood pressures. 18, n. 2, p. 137-144, 2004. <https://doi.org/10.1023/B:JOCM.0000032809.71793.b8>

PARDINI, D. [Hormone replacement therapy in menopause]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 58, n. 2, p. 172-181, Mar 2014. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003044>

PENOTTI, M.; FARINA, M.; SIRONI, L.; BARLETTA, L. *et al.* Cerebral artery blood flow in relation to age and menopausal status. **Obstet Gynecol**, 88, n. 1, p. 106-109, Jul 1996. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00119-6](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00119-6)

PERRINI, P.; CARDIA, A.; FRASER, K.; LANZINO, G. A microsurgical study of the anatomy and course of the ophthalmic artery and its possibly dangerous anastomoses. **J Neurosurg**, 106, n. 1, p. 142-150, Jan 2007. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.1.142>

PERSICO, N.; MANCINI, F.; ARTINI, P. G.; DE IACO, P. *et al.* Transdermal HRT and Doppler findings in normotensive and hypertensive postmenopausal patients. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 26, n. 5, p. 546-551, Oct 2005. <https://doi.org/10.1002/uoq.2585>

PERSICO, N.; MANCINI, F.; ARTINI, P. G.; REGNANI, G. *et al.* Transdermal hormone replacement therapy and Doppler findings in normal and overweight postmenopausal patients. **Gynecol Endocrinol**, 19, n. 5, p. 274-281, Nov 2004. <https://doi.org/10.1080/09513590400012085>

PINES, A. Hormone therapy and the cardiovascular system. **Maturitas**, 43 Suppl 1, p. S3-10, Aug 30 2002. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(02\)00143-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(02)00143-3)

PINES, A.; FISMAN, E. Z.; AYALON, D.; DRORY, Y. *et al.* Long-term effects of hormone replacement therapy on Doppler-derived parameters of aortic flow in postmenopausal women. **Chest**, 102, n. 5, p. 1496-1498, Nov 1992. <https://doi.org/10.1378/chest.102.5.1496>

POEHLMAN, E. T.; TCHERNOF, A. Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. **Coron Artery Dis**, 9, n. 12, p. 799-803, 1998. <https://doi.org/10.1097/00019501-199809120-00004>

RENE, C. Update on orbital anatomy. **Eye (Lond)**, 20, n. 10, p. 1119-1129, Oct 2006. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702376>

ROMAN, M. J.; DEVEREUX, R. B.; SCHWARTZ, J. E.; LOCKSHIN, M. D. *et al.* Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. 46, n. 1, p. 194-199, 2005. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000168055.89955.db>

SAFAR, M. E.; LONDON, G. M.; PLANTE, G. E. Arterial stiffness and kidney function. **Hypertension**, 43, n. 2, p. 163-168, Feb 2004. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000114571.75762.b0>

SAITO, M.; OKAYAMA, H.; NISHIMURA, K.; OGIMOTO, A. *et al.* Possible link between large artery stiffness and coronary flow velocity reserve. 94, n. 6, p. e20-e20, 2008. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126128>

SANTOS, H. C. O.; AMARAL, W. N.; TACON, K. C. B. A história da ultrassonografia no Brasil e no mundo. **EFDeportes.com, Revista Digital**, Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd167/a-historia-da-ultrassonografia.htm>. Acesso em: 07-07-2019.

SJOGREN, L. L.; MORCH, L. S.; LOKKEGAARD, E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. **Maturitas**, 91, p. 25-35, Sep 2016. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.013>

SOUZA, M. A.; GEBER, S. [Tibolone's effect on retinal and ophthalmic arteries flowmetry]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 30, n. 11, p. 537-543, Nov 2008.

SOUZA, M. A.; SOUZA, B. M.; GEBER, S. Progesterone increases resistance of ophthalmic and central retinal arteries in climacteric women. **Climacteric**, 16, n. 2, p. 284-287, Apr 2013. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.720620>

SPAULDING, K. A. A review of sonographic identification of abdominal blood vessels and juxtavascular organs. **Vet Radiol Ultrasound**, 38, n. 1, p. 4-23, Jan-Feb 1997. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1997.tb01597.x>

SULLIVAN, J. M. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the human model. **Br J Obstet Gynaecol**, 103 Suppl 13, p. 59-65; discussion 66-57, May 1996.

SZATMARI, V.; SOTONYI, P.; VOROS, K. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. **Vet Radiol Ultrasound**, 42, n. 2, p. 93-107, Mar-Apr 2001. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2001.tb00911.x>

TOKER, E.; YENICE, O.; AKPINAR, I.; ARIBAL, E. *et al.* The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. **Acta Ophthalmol Scand**, 81, n. 6, p. 617-624, Dec 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1395-3907.2003.00160.x>

URSCHEL, K.; CICHA, I.; DANIEL, W. G.; GARLICH, C. D. J. C. h. *et al.* Shear stress patterns affect the secreted chemokine profile in endothelial cells. 50, n. 1-2, p. 143-152, 2012. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1450>

VAN BAAL, W. M.; KENEMANS, P.; STEHOUWER, C. D.; PETERS-MULLER, E. R. *et al.* Sequentially combined hormone replacement therapy reduces impedance to flow within the uterine and central retinal arteries in healthy postmenopausal women. **Am J Obstet Gynecol**, 181, n. 6, p. 1365-1373, Dec 1999. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70377-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70377-7)

VAN VARIK, B.; RENNENBERG, R.; REUTELINGSPERGER, C.; KROON, A. *et al.* Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. 3, p. 290, 2012. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00290>

VIDAL, S. I. Ecografía Doppler: Principios físicos y técnica Valencia 2011.

VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. J. J. o. t. A. C. o. C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. 55, n. 13, p. 1318-1327, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>

VYAS, S.; GANGAR, K. Postmenopausal oestrogens and arteries. **Br J Obstet Gynaecol**, 102, n. 12, p. 942-946, Dec 1995. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb10899.x>

WENDER, M. C. O.; POMPEI, L. M.; FERNANDES, C. E. (ed.). **Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)**. São Paulo : Leitura Médica, 2014.

WOO, J. History of ultrasound in obstetrics and gynecology, Part 1. Disponível em: <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html>. Acesso em: 07-07-2019.

ZIEMAN, S. J.; MELENOVSKY, V.; KASS, D. A. J. A., thrombosis,; BIOLOGY, v. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. 25, n. 5, p. 932-943, 2005. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29>

ZION, I. B.; HARRIS, A.; SIESKY, B.; SHULMAN, S. *et al.* Pulsatile ocular blood flow: relationship with flow velocities in vessels supplying the retina and choroid. **Br J Ophthalmol**, 91, n. 7, p. 882-884, Jul 2007. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.108340>

APÊNDICE 1 – Protocolo / Ficha da pesquisa

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa usuárias de terapia hormonal

Data da coleta dos dados: ___/___/___ Prontuário: _____

Idade: ___ anos Tempo de amenorréia: ___ anos

Cor: () branca () negra () parda () amarela () indígena

G___P___A___ (Gesta Para Aborto)

Tempo de uso de TH: _____

Tipo TH Estrogênica: () VO () Transdérmica () Percutânea

Tipo TH Progestagênica: () VO () Transdérmica () DIU

Antecedentes Pessoais / Comorbidades: _____

Medicações em uso: _____

HMG (___/___/___): Hb: _____ Ht: _____ VCM: _____ HCM: _____

PA: _____ mmHg FC: _____ bpm

Peso: _____ kg Altura: _____ m IMC: _____ kg/m²

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica:

IR: _____ (Índice de Resistência)

IP: _____ (Índice de Pulsatilidade)

P1: _____ (Pico de Velocidade Sistólica)

P2: _____ (Segundo Pico de Velocidade Sistólica)

RPV: _____ (Razão entre Picos de Velocidade = P2/P1)

VDF: _____ (Velocidade Diastólica Final)

Médias de VS: _____ (manual)

Médias de VD: _____ (manual)

RSD: _____ (Razão entre as médias de velocidade sistólica e diastólica)

ANEXO A – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada **“Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa usuárias de terapia hormonal”**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Ana Luíza Pereira Saramago e Prof^a Dr^a Angélica Lemos Debs Diniz e a coleta de dados será de agosto de 2018 a junho de 2019.

Nesta pesquisa nós estamos buscando caracterizar o padrão dopplervelocimétrico na artéria oftálmica em mulheres climatéricas em uso de terapia hormonal. Dopplervelocimetria é um exame ultrassonográfico que avalia o fluxo sanguíneo dentro de vasos do corpo humano. Não causa dor ou lesões. Este estudo irá analisar os fluxos sanguíneos (através do Doppler) de uma artéria que nutre o olho da pessoa (artéria oftálmica).

Sua participação consiste em realizar o exame de ultrassom com você deitada e com os olhos fechados, será colocado uma pequena quantidade de gel e o transdutor do aparelho de ultrassonografia em contato com a sua pálpebra. A seguir será realizado o ultrassom convencional para determinar o crescimento e bem-estar fetal.

Em nenhum momento você será identificada. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda sim sua identidade será preservada. Você não terá nenhum ônus e/ou ganho financeiro por participar desta pesquisa.

É possível garantir a você que o exame de ultrassom do olho não provoca lesões ou dor. A realização do estudo ajudará a verificar se existem alterações ou não de vascularização na área oftalmológica da paciente que usa terapia hormonal no climatério.

Rubrica do Participante da Pesquisa

Rubrica do Pesquisador

Você é livre para deixar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para você.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa poderá entrar em contato com a pesquisadora Ana Luíza Pereira Saramago e/ou pesquisadora Dr^a Angélica Lemos Debs Diniz (Av. Pará, 1720, Umuarama, Bloco 2H; 38400-902; telefone: (34) 3225-8622). Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

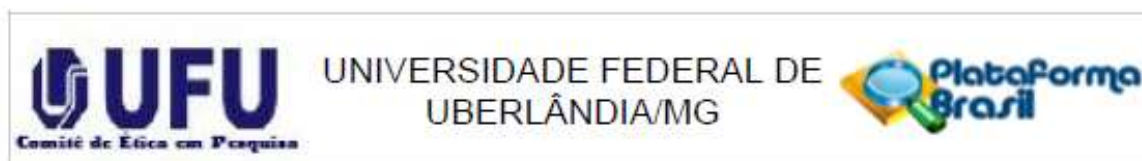
Uberlândia, ____ de _____

Assinatura do(s) pesquisador (es)

Eu aceito participar do projeto acima citado, voluntariamente,
após ter sido devidamente esclarecida.

Assinatura do Participante da pesquisa

ANEXO B – Parecer do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dopplervelocimetria da artéria oftálmica nas pacientes climatéricas usuárias de terapia de reposição hormonal.

Pesquisador: ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 83309718.0.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.645.252

===== CONCLUSÃO =====

As pendências foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: dezembro de 2019.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1066699.pdf	07/03/2018 21:08:00		Aceito
Outros	Resposta_parecer_CEP.docx	07/03/2018 21:07:09	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_CEP_mod3.docx	07/03/2018 21:05:25	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_mod2.docx	07/03/2018 21:04:32	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_mod2.pdf	19/02/2018 11:16:42	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito
Outros	declaracao.pdf	11/02/2018 17:02:31	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito
Outros	termo_compromisso.pdf	11/02/2018 16:58:51	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito
Outros	pesquisadores_links.docx	11/02/2018 16:58:10	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_CEP_mod.docx	11/02/2018 16:56:50	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_mod.docx	11/02/2018 16:56:34	ANGÉLICA LEMOS DEBS DINIZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 09 de Maio de 2018

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador)