

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

USO DO ESTRADIOL - 17 β PERCUTANEO EM PACIENTES

PÓS-MENOPAUSICAS HIPERTENSAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MARIA CELESTE OSORIO WENDER

ORIENTADORA: PROF. POLI MARA SPRITZER
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA
FACULDADE DE MEDICINA DA UFRGS

PORTO ALEGRE, AGOSTO DE 1993.

ESTE TRABALHO É DEDICADO A

Orlando, meu esposo, e Gabriel, nosso filho

e

minha mãe Anna Maria (in memoriam),
e meu pai, Eduardo José

AGRADECIMENTOS:

À Profa. Dra. Poli Mara Spritzer, pela valiosa participação na orientação desse trabalho, presença constante sempre estimulando e incentivando o espírito de pesquisa

Ao Dr. Domingos Vitola, Dr. Renato Lazzaretti, Dra. Suzana Arenhart Pessini, Francisco Lulhier (Laboratório de Radioimunoensaio do HCPA), Liane Marise Röhsig (Serviço de Hemoterapia do HCPA), Gledson José Gastaldo (Laboratório de Bioquímica do HCPA), Norma (Estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA), secretárias Débora e Helena (Pós-Graduação em Medicina - UFRGS), a coletadora Iracema Vera Soares e a todos os colegas e funcionários do Hospital de Clínicas que participaram direta ou indiretamente da realização desse trabalho.

S U M Á R I O

1- RESUMO.....	1
2- ABSTRACT.....	2
3- INTRODUÇÃO.....	3
3.1- <u>Histórico</u>	5
3.2- <u>Conceitos</u>	7
3.3- <u>Alterações Hormonais no Climatério</u>	8
3.4- <u>Manifestações Clínicas do Climatério</u>	11
3.5- <u>Terapia Hormonal Substitutiva:</u> <u>Razões e Indicações</u>	17
3.6- <u>Terapia Hormonal Substitutiva:</u> <u>Tipos de Estrogênio e Vias de Administração</u>	19
3.7- <u>Terapia Hormonal Substitutiva</u> <u>e Hipertensão Arterial</u>	22
3.8- <u>Objetivo</u>	23
4- MATERIAL E MÉTODOS	
4.1- <u>Pacientes</u>	24
4.2- <u>Avaliação Clínica</u>	25
4.3- <u>Avaliação Laboratorial</u>	26
4.4- <u>Tratamento Hormonal</u>	27
4.5- <u>Desenho Experimental</u>	28
4.6- <u>Análise Estatística</u>	28
5- RESULTADOS.....	29
6- DISCUSSÃO.....	48
7- CONCLUSÕES.....	61
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

1- RESUMO:

Foram avaliados os efeitos a curto prazo da administração percutânea do estradiol-17 β sobre níveis tensionais e perfis metabólico e hormonal em dez mulheres hipertensas pós-menopáusicas.

Durante a terapia hormonal não foram observadas alterações nos níveis pressóricos ou nas concentrações séricas de nenhum dos marcadores biológicos da ação estrogênica sobre o fígado (atividade da renina plasmática, antitrombina III, lipídios e lipoproteínas).

O tratamento foi efetivo, como demonstrado pelo aumento do estradiol e diminuição das gonadotrofinas séricas, além do alívio dos sintomas de hipoestrogenismo.

Os dados sugerem que a administração do estradiol-17 β percutâneo não altera os níveis pressóricos de mulheres hipertensas pós-menopáusicas e sublinham a importância de se evitar o metabolismo hepático de primeira passagem do estrogênio na terapia hormonal substitutiva no climatério.

2- ABSTRACT:

The short-term effects of percutaneous administration of estradiol-17 β on blood pressure, metabolic and hormonal levels, were evaluated in ten hypertensive postmenopausal women.

Systolic and diastolic blood pressure remained unchanged during hormone therapy. No changes in any of plasma biological markers of hepatic estrogenic action (plasma renin activity, antithrombin III, lipids and lipoproteins) were observed.

Treatment was biologically effective, as indicated by a decrease in plasma gonadotropins and an increase in estrogen levels, and by the reduction of the climateric symptoms.

These data suggest that percutaneous administration of estradiol-17 β has no deleterious effect on blood pressure of hypertensive postmenopausal women and emphasize the importance of avoiding the hepatic first pass of estrogens in the hormonal replacement therapy of menopause.

3 - INTRODUÇÃO:

A mulher experimenta em seu corpo mudanças importantes ao longo da sua vida. O início da menstruação (menarca), a gestação e o parto são momentos decisivos, com repercussões em todas suas relações e atividades. Por muitas gerações as mulheres têm chegado à parada definitiva das menstruações com certo temor.

O climatério representa um enigma no ciclo de vida da mulher - é um evento fisiológico ou é uma endocrinopatia? -. A questão não é recente, e já existia há mais de cem anos:

"O climatério, ou a tão chamada mudança de vida na mulher, representa sem dúvida, um dos aspectos mais interessantes na prática profissional do médico e especialmente do ginecologista. Os fenômenos desse período são tão variados e mutáveis, que o médico, para bem estimá-los, necessita uma grande experiência em observá-los e reconhecê-los. Seria desejável aos nossos pacientes do outro sexo que o máximo de esclarecimento cercasse esse assunto, que tem limites tão mal definidos entre o fisiológico e o patológico." (BORNER, 1887).

Há pouco mais de 60 anos Maranon prefaciou no seu livro "The Climateric (The Critical Age) ":

"Nos deparamos com um fato curioso ao considerarmos a menopausa. Os médicos recém-formados têm somente uma vaga idéia do que é tal estado, e que significado tem na fisiologia e patologia humanas. Ao nos voltarmos para a literatura no intuito de se ampliar essas vagas idéias, muito tempo gastaremos à busca de algum estudo compreensivo e moderno sobre a transição do climatério... ..apesar do problema da menopausa se apresentar todos os dias e a toda hora durante a atividade profissional de todos os médicos." (MARANON, 1929).

Até a década de 60 a literatura médica praticamente não continha dados científicos sobre o climatério humano. A partir desse período, tem-se acumulado uma quantidade considerável de informações sobre o tema. Segundo UTIAN (1987), "uma análise permite a conclusão de que, na realidade, o climatério feminino humano pode ser considerado como um processo patológico específico, ou endocrinopatia". Esse autor baseia sua afirmação no fato de ocorrerem no climatério alterações morfológicas e funcionais no ovário, com conseqüentes mudanças em níveis hormonais circulantes, e posteriores modificações em órgãos-alvos.

A expectativa média de vida da mulher em países desenvolvidos alcança hoje os 80 anos de idade. Considerando a idade média de ocorrência da menopausa aos 50 anos, conclui-se que hoje a mulher vive cerca de 30 anos (mais de um terço de sua vida) no período pós-menopáusicos (TAURELLE et al., 1989).

Porque a duração da vida humana tem se ampliado de maneira considerável no século atual, só mais recentemente o total impacto do declínio hormonal ovariano tem sido avaliado. Alguns aspectos da síndrome climatérica são evidentes assim que o ovário cessa sua produção estrogênica, mas outros problemas, mais prejudiciais, poderão se manifestar somente muito tempo depois.

3.1- Histórico da Terapia Hormonal Substitutiva no Climatério:

É bem conhecido que a deficiência de estrogênio é a causa dos sintomas climatéricos (HARLAP, 1992). A hoje conhecida "síndrome climatérica" tem uma denominação desde 1816, quando De GARDANEE utilizou o termo "la ménèspausie" no seu livro "Avis aux femmes qui entrent dans l'âge critique". Este foi provavelmente o primeiro livro de aconselhamento médico especificamente dirigido ao paciente: são 419 páginas ricas em orientações práticas para as pacientes que atingiam a "idade crítica". É provável que as queixas climatéricas já existissem anteriormente, mas nunca haviam sido reconhecidas como uma síndrome, ou seja, conjunto de sintomas com uma mesma causa. As queixas individuais provavelmente eram tratadas com qualquer tipo de tratamento que o médico orientasse na época.

Quando, em 1924, ALLEN e DOISY isolaram um "hormônio ovariano" pela primeira vez, iniciou-se um grande desenvolvimento na área. Em 1926 o primeiro preparado estrogênico comercial (baseado no trabalho de ZONDEK (ROLLESTON, 1936) e LAQUEUR et al.(1925) se tornou disponível, e logo esses preparados começaram a ser utilizados também para tratar os sintomas climatéricos.

Em 1932 GEIST e SPIELMAN propuseram que as mulheres recebessem estrogênio para reverter a sintomatologia climatérica, introduzindo a idéia de prevenção de uma síndrome climatérica.

O estradiol foi identificado por MacCARQUODALE et al. em 1935 como o principal hormônio estrogênico secretado pelo ovário. Historicamente o estradiol 17 β (E2 17 β) era chamado de alfa estradiol, denominação hoje incorreta (NICHOLS et al., 1984). Extratos de ovário de animais foram na época utilizados com administração parenteral.

Na Alemanha, desde 1937 alguns autores tratavam os fogachos com o uso de estrogênios (TAURELLE e TAMBORINI, 1989). Em 1940, no "American Journal of Obstetrics and Gynecology", EMIL NOVAK escrevia : "Provavelmente não há outra perturbação ginecológica onde a indicação para terapia seja mais racional do que o tratamento dos sintomas típicos do climatério... .. a questão de uma possível indução de malignidade em mulheres suscetíveis não pode ser avaliada com os nossos conhecimentos atuais."(LONDON e HAMMOND, 1990).

Na década de 40 estabeleceu-se correlação entre deficiência estrogênica e osteoporose (ALBRIGHT, 1941), e nos anos 50 sugeriu-se que o estrogênio inibisse a aterosclerose (RIVIN e DMITROGG, 1954), . Em 1966 no livro "Feminine forever", ROBERT WILSON se referia à menopausa como uma "doença curável"(HARLAP, 1992).

Em 1942 surgiram no mercado americano os estrogênios eqüinos conjugados (EC), que começaram a ser utilizados por tempo prolongado nos anos 50 (TAURELLE e TAMBORINI, 1989). Os benefícios do estrogênio a curto prazo foram logo reconhecidos , e por isso, nas décadas de 60 e 70 a terapia hormonal substitutiva (THS) se tornou extremamente popular (HARLAP, 1992).

Na realidade os anos 60 assistiram a um entusiasmo exagerado pelo tratamento estrogênico. O livro do ginecologista americano Robert Wilson utilizava superlativos e exageros que provocaram sensação sobre a opinião pública americana, prometendo a suas pacientes juventude eterna através da estrogenioterapia (TAURELLE e TAMBORINI, 1989). Entre 1966 e 1975 o número de prescrições de estrogênio duplicou a cada ano. Entretanto, ao se tornar evidente que a hormonioterapia unicamente com o uso do estrogênio, sem oposição progestogênica, se associava com hiperplasia e carcinoma endometriais (SMITH et al., 1975 e ZIEL et al ., 1975), as vendas de estrogênio decaíram abruptamente.

No final da década de 70 a patogênese da hiperplasia endometrial foi elucidada, e a capacidade do progestogênio em antagonizá-la foi definida. Em 1981 comprovou-se que a adição do progestogênio à terapia estrogênica reduzia a incidência de anormalidades endometriais (WHITEHEAD et al., 1981) . Mas o alerta fora feito, e uma imagem negativa da THS, por parte da população e mesmo de vários médicos até hoje , provavelmente se deva em grande parte a esses estudos publicados em 1975, que se referiam a terapias exclusivamente com estrogênios, hoje contra-indicadas .

3.2- Conceitos:

- Menopausa = etimologicamente, o termo menopausa vem do grego "mênos" (mês) e "pauis" (parada). Definimos menopausa como a parada definitiva das menstruações, ou seja, é uma data identificada retrospectivamente, após doze meses de amenorréia.

- Menopausa natural = aquela que ocorre espontaneamente, com estabelecimento médio por volta dos 49 a 51 anos de idade.

- Menopausa artificial = mais freqüentemente secundária à cirurgia (histerectomia e/ou ooforectomia bilateral) , mas também pode se seguir à radioterapia ou quimioterapia. Pode ser transitória após quimioterapia ou tratamento com análogos do hormônio liberador das gonadotrofinas (LH-RH).

- Menopausa precoce = de ocorrência antes dos 40 anos de idade .

- Menopausa tardia = de ocorrência após os 55 anos de idade.

- Climatério = período no qual ocorrem sinais endócrinos, biológicos e/ou clínicos da falência gonadal, ou seja, é o período de vida da mulher no qual se produz a transição gradual do estado reprodutivo ao não reprodutivo. Divide -se em climatério pré-menopáusico e climatério pós-menopáusico.

3.3- Alterações Hormonais no Climatério:

3.3.1 - Pré-menopáusicas

Desde vários anos antes da menopausa ocorre elevação dos níveis circulantes do FSH e diminuição dos níveis de estradiol e de progesterona (SITRUK-WARE, 1986). Essas alterações nos níveis hormonais circulantes freqüentemente ocorrem ainda durante ciclos ovulatórios. Logo, o ovário gradualmente se torna menos responsivo às gonadotrofinas, anos antes da parada das menstruações, e isso parece ser um evento importante para a ocorrência da menopausa (JAFFE, 1991).

- Gonadotrofinas e inibina = Há elevação da concentração plasmática do FSH ao longo de todo o ciclo. Uma elevação do FSH independente de ocasionais níveis normais ou até elevados de estradiol nesse período sugere a existência de um fator gonadal intra-folicular, não esteróide, que exerça retro-controle negativo sobre a secreção do FSH. A rarefação dos folículos e a diminuição desse fator chamado inibina explica a elevação progressiva do FSH (SITRUK-WARE, 1986 ;JAFFE, 1991). A inibina foi inicialmente demonstrada no homem, secretada pelas células de Sertoli, e mais recentemente foi isolada no líquido folicular humano, secretada pelas células da granulosa. A elevação isolada do FSH nesse período parece responsável por uma maturação folicular acelerada, levando a encurtamento dos ciclos. A secreção de LH permanece normal, mas os picos cíclicos do LH vão progressivamente se espaçando.

- Estradiol e progesterona = O estradiol, hormônio chave da regulação cíclica da ovulação, é secretado de maneira irregular pelo folículo ovariano. A secreção freqüentemente se torna excessiva, provavelmente pela estimulação do FSH sobre os folículos. Mas, em vários ciclos, a concentração de estradiol vai diminuindo se comparada com a taxa de mulheres mais jovens. A elevação progressiva do estradiol na fase folicular se torna irregular, e ocorre o pico de LH com amplitude freqüentemente insuficiente, tornando as ovulações mais raras.

A taxa da progesterona está diminuída ou até ausente (nos ciclos anovulatórios). A relação progesterona/estradiol está constantemente reduzida, confirmando a insuficiência lútea relativa, característica desse período.

3.3.2- Pós-menopáusicas -

Pode-se definir a menopausa como a perda da resposta ovariana à estimulação das gonadotrofinas. De fato, o ovário pós-menopáusicos não possui mais folículos e sua secreção esteróide é praticamente nula. Por mecanismo clássico de retro-controle as taxas de gonadotrofinas se elevam (SITRUK-WARE, 1986).

- LH-RH = Em experimentos animais (primatas), se observa que após ooforectomia persiste uma pulsatilidade da secreção do LH-RH, cuja amplitude é superior a de uma fase folicular normal. Apesar da dificuldade de se dosar o LH-RH no sangue periférico (pela sua curta meia-vida e baixa concentração), Franchimont observou taxa de LH-RH nas mulheres pós-menopáusicas duas vezes superior à de mulheres no menacme (JAFFE, 1991).

- Gonadotrofinas = Após a fase de transição peri-menopáusicas - de duração variável - onde a redução dos folículos ovarianos leva à elevação progressiva do FSH sem modificar o LH, o esgotamento total dos folículos leva agora à elevação tanto de FSH como de LH. Em uma mulher jovem submetida à ooforectomia bilateral, os níveis de gonadotrofinas vão se elevando, e ao fim de um mês atingem níveis pós-menopáusicos. Como as taxas de "clearance" metabólico do FSH e de LH da mulher pós-menopáusicas não diferem das da mulher no menacme, os níveis circulantes de gonadotrofinas elevados refletem o aumento da produção hipofisária. As concentrações plasmáticas de FSH e LH são sempre superiores na pós-menopausa se comparadas com as de um ciclo menstrual. Os níveis de FSH se elevam mais do que de LH. Existe um padrão pulsátil periódico do LH e do FSH na mulher após a menopausa. Os pulsos de FSH são mais pronunciados nesse período do que na menacme. Os pulsos de gonadotrofinas ocorrem a intervalos de aproximadamente 60 a 90 minutos (JAFFE, 1991). A secreção aumentada das gonadotrofinas é secundária a uma secreção elevada de LH-RH, a qual é conseqüente a uma ausência de retro-controle ovariano, que já não produz suficiente estradiol e inibina. A resposta das gonadotrofinas ao LH-RH pode ser modificada com a administração exógena de esteróides. A administração de estrogênios é teoricamente capaz de diminuir as gonadotrofinas a níveis pré-menopáusicos. Entretanto, níveis plasmáticos de estrogênio muito elevados são necessários para obtenção desse efeito (SITRUK-WARE, 1986).

- Estrogênio = A produção estrogênica pelo ovário pós-menopáusicos é mínima, sendo que a remoção cirúrgica dos ovários nesse período não produz redução nos níveis de estrogênios circulantes ou excretados. Não sendo o ovário a origem dos estrogênios na mulher pós-menopáusicas, surge a questão de qual seria a fonte desse esteroide sexual encontrado na circulação e na urina. Na verdade, esses estrogênios circulantes provêm da conversão (aromatização) de androgênios - particularmente androstenediona, produzida principalmente na supra-renal, mas também no estroma ovariano - em estrogênios, em sítios extra-gonadais (JAFFE, 1991). A reação ocorre no tecido gorduroso, fígado, rins e hipotálamo, e envolve basicamente a conversão de androstenediona à estrona. A extensão dessa aromatização extra-gonadal sofre influência da idade e peso corporal. Mulheres obesas têm taxas de conversão e concentrações de estrogênio superiores às de mulheres magras. Essa aromatização contribui virtualmente com toda a estrona produzida pela mulher pós-menopáusicas, com percentual médio de conversão (2,8%) o dobro do encontrado na pré-menopausa. A concentração plasmática de estrona (cerca de 35 pg/ml) é maior que a de estradiol. Ela se liga fracamente à albumina e não se liga à SHBG. Por isso, tem taxa de "clearance" mais rápida que do estradiol. As concentrações circulantes do estradiol são muito baixas (aproximadamente 13 pg/ml) (JUDD et al., 1974), tanto após a menopausa natural como após ooforectomia bilateral. Esse estradiol provavelmente é derivado da conversão de precursores em tecidos periféricos (JAFFE, 1991).

- Progesterona e 17-hidroxiprogesterona = Esses dois esteróides têm concentrações desprezíveis após a menopausa, e parecem se originar da supra-renal ou ovário. De fato, representa o valor de um metabólito intermediário na cadeia de biossíntese dos esteróides a partir do colesterol até o cortisol na supra-renal, ou até os androgênios na supra-renal ou ovários (SITRUK-WARE, 1986).

- Androgênios = A deidroepiandrosterona (DHA) é basicamente secretada pela supra-renal, tendo níveis circulantes na pós-menopausa inferiores aos do menacme (SITRUK-WARE, 1986).

A androstenediona diminui cerca de 50% após a menopausa. Seus níveis provêm em 2/3 da secreção da supra-renal, e outro terço da secreção ovariana. As concentrações de androstenediona se reduzem de 1500 pg/ml no menacme, para 800-900 pg/ml após a menopausa.

A testosterona deriva 50% da supra-renal e 50% da secreção ovariana e conversão da androstenediona no tecido adiposo e muscular. A concentração média da testosterona na pós-menopausa é cerca de 250 pg/ml, somente pouco menor do que da mulher pré-menopáusicas.

3.4- Manifestações Clínicas do Climatério:

Muitos dos efeitos específicos da alteração da função ovariana do climatério ainda necessitam ser mais esclarecidos, mas a consideração de que há um componente hormonal em certos processos patológicos desse período - e portanto, nos oferecendo uma possibilidade preventiva potencial - deve ser reconhecida (UTIAN, 1990).

A insuficiência lútea pré-menopáusicas leva a conseqüências clínicas imediatas (como alterações dos ciclos menstruais), e outras a nível de órgãos-alvos, como no útero e mamas (SITRUK-WARE, 1986).

Um órgão-alvo é definido como aquele cujos tecidos contêm moléculas de receptores proteicos altamente específicos dentro das células, que podem se ligar ao esteróide circulante específico. Receptores estrogênicos específicos têm sido identificados em vários tecidos, incluindo ovário, endométrio, epitélio vaginal, hipotálamo, osso, músculo liso vascular e endotélio (CLARK et al., 1972; CLARK et al., 1974; UTIAN, 1987).

3.4.1- Modificações do ciclo menstrual = é rara a parada abrupta das menstruações, pois o declínio funcional ovariano é progressivo. A apresentação mais freqüente é a diminuição da menstruação, tanto em duração como em quantidade do fluxo. Em geral os ciclos se tornam mais longos. Outras mulheres apresentam fluxos mais abundantes, com metrorragias intercorrentes. Tais menorragias em geral refletem a irregularidade das secreções hormonais, mas podem ser sinal de lesões orgânicas (pólipos, leiomiomas, hiperplasia ou carcinoma endometriais), cuja presença deve ser descartada (SITRUK-WARE, 1986).

3.4.2- Síndrome Pré-Menstrual = As alterações físicas e/ou psicológicas que acompanham o período pré-menstrual têm freqüência máxima nesse período perimenopáusicas.

3.4.3- Modificações sobre o útero = A proliferação celular induzida isoladamente pelo estrogênio ou insuficientemente equilibrada pela progesterona pode levar ao desenvolvimento de hiperplasias endometriais e até de adenocarcinoma de endométrio (UTIAN, 1987).

3.4.4- Modificações sobre a mama = A mastodínia é freqüente, bem como a formação de cistos.

A medida que a função ovariana declina, novas manifestações podem surgir. Como vários desses sintomas são subjetivos, suas intensidades podem variar de acordo com o ambiente familiar, conjugal e sócio-cultural de cada mulher, ambientes esses sabidamente modificados nesse período de vida. Nem todas as pacientes apresentam sintomatologia típica da carência estrogênica, como os sintomas vasomotores, talvez por manterem uma quantidade suficiente de estrogênio via aromatização extra-gonadal.

3.4.5- Fogachos = é a sensação de calor intenso, que percorre o corpo como uma onda, durando em média 30 segundos a dois minutos, seguida de sudorese; é uma sensação desagradável predominante na face, pescoço e tronco. De intensidade e frequência variáveis, costumam ocorrer também à noite, provocando perturbações do sono e fadiga. Podem ser desencadeados por emoção ou estresse e são mais comuns com a temperatura ambiente elevada. Podem ocorrer mesmo em mulheres ainda com ciclos menstruais regulares (20%), mas atingem com muito maior frequência as pacientes pós-menopáusicas (75% delas), sendo que 50% mantêm-se sintomática ainda cinco anos após a menopausa e 25% após 10 anos. O uso do estrogênio exógeno é o tratamento de escolha no alívio sintomático (JAFFE, 1991).

Apesar dos mecanismos envolvidos na gênese dos fogachos não terem sido ainda bem esclarecidos, parece que representam uma alteração na função de termorregulação central. Uma redução súbita do mecanismo termorregulador central provoca a sensação de fogacho iminente. Após, mecanismos de perda de calor são ativados, tornando a temperatura corporal equilibrada com o novo limiar central, resultando em redução de temperatura. Fatores centrais, como catecolaminas e LH-RH podem estar envolvidos.

3.4.6- Sintomas psicológicos = Um outro grupo de sintomas como ansiedade, nervosismo, irritabilidade e depressão também têm sido associados com esse período. Parecem ser decorrentes de alterações no SNC secundárias à redução dos níveis estrogênicos. Fatores neuroendócrinos relacionados com as catecolaminas, provavelmente resultantes da menor concentração estrogênica, parecem estar envolvidos. As catecolaminas agem como neurotransmissores, e parecem ter papel importante em modulação do humor, comportamento, atividades motoras e função hipotálamo-hipofisária. O próprio processo de envelhecimento se associa com a deficiência ou alteração de metabolismo das catecolaminas no SNC (JAFFE, 1991).

O SNC e principalmente o hipotálamo é capaz de sintetizar os catecolestrogênios, particularmente o 2-hidroxiestrone e o 2-hidroxiestradiol. Esses catecolestrogênios podem servir como intermediários bioquímicos entre os estrogênios e as catecolaminas na modulação da atividade neuronal hipotalâmica. Foi constatado em animais que a concentração dos catecolestrogênios a nível hipotalâmico e hipofisário é dez vezes superior à concentração sérica dos estrogênios que lhe dão origem (estrone e estradiol) (THALABARD et al., 1986). Apesar de ainda não estar totalmente determinada a real importância desses compostos, provavelmente a redução dos níveis estrogênicos provoca diminuição das concentrações dos catecolestrogênios com repercussões a nível do SNC.

A concentração de dopamina se reduz e a de noradrenalina se eleva no hipotálamo após ooforectomia bilateral, também ocorrendo aumento tanto na atividade da hidroxilase tirosina (a enzima chave na síntese de catecolaminas) , como do "turnover" da noradrenalina a nível hipotalâmico. Tais mudanças sugerem que a queda do estrogênio pode causar aumento no índice noradrenalina/dopamina, que independe do processo de envelhecimento. Todas essas consequências podem ser revertidas com a administração estrogênica (JAFFE, 1991).

Parece que as prostaglandinas exercem papel intermediário na integração da função neuroendócrina. YEN (1991) sugere que a deficiência estrogênica no SNC (um órgão-alvo), pode levar a alterações tanto em prostaglandinas como nas catecolaminas.

3.4.7- Sintomas de hiperandrogenismo = Frequentemente ocorre aumento de pêlos no lábio superior e queixo, com rarefação dos cabelos e pêlos pubianos, provavelmente pela produção da testosterona sem a oposição do estrogênio (TAURELLE e TAMBORINI, 1990).

3.4.8 - Atrofia urogenital = Após a menopausa as estruturas vulvares entram em atrofia gradual. Há perda progressiva dos pêlos pubianos e a pele se torna mais fina. Desaparece o tecido subcutâneo , diminuindo os grandes lábios e os pequenos lábios praticamente desaparecem (SITRUK-WARE, 1986; UTIAN, 1987).

O estrogênio estimulava a maturação do epitélio vaginal antes da menopausa, desde as camadas basais até a superfície. A sua ausência impede essa diferenciação, fazendo que células parabasais dominem em um esfregaço vaginal. Devido a essa menor maturação epitelial, há pouca ou nenhuma produção das células superficiais (ricas em glicogênio), produzindo um pH vaginal entre 6 e 8. Com isso, há menor resistência contra organismos patógenos e pode ocorrer a vaginite atrófica.

A vagina também se encurta e se estreita, com obliteração dos fôrnices vaginais e perda da rugosidade antes característica. Além da infecção, ocorre a dispareunia.

O útero na pós-menopausa diminui de tamanho e suas paredes se afinam, passando de um peso de 50-120 g para 25 ou 30 g. O endométrio se torna fino, com glândulas pequenas e estroma fibrosado, mas mantém a capacidade de proliferar sob estímulo estrogênico, endógeno ou exógeno (UTIAN, 1987).

A sucessão de ovulações e atresias depletam os folículos ovarianos. O ovário pós-menopáusico diminui de tamanho, pesando menos de 2,5 g. Microscopicamente a área cortical é reduzida devido à perda dos óvulos e folículos. Raramente, poucos folículos imaturos podem ainda sofrer maturação ou atresia na junção corticomedular, por cinco ou mais anos após a menopausa. O estroma se hiperplasia e se torna dominante. As células intersticiais e hilares são mais aparentes após a menopausa, e as síndromes virilizantes secundárias à hiperplasia ou neoplasia de células hilares são mais comuns (CARR, 1992).

O envelhecimento ovariano é a causa primária da menopausa: sofre modificações morfológicas e funcionais, mantendo a síntese de esteróides, basicamente de androgênios. A reposição estrogênica não reverte as alterações funcionais ovarianas.

O epitélio de transição da bexiga tem a mesma resposta aos esteróides sexuais que o epitélio vaginal. A bexiga e a uretra podem apresentar, na pós-menopausa, cistouretrite atrófica, carúncula uretral, ectrópio e incontinência urinária de estresse. Como a uretra distal é sensível às alterações hormonais do climatério, pode ocorrer uretrite distal atrófica com formação de estreitamentos, resultando em cistopatia obstrutiva, levando a maior quantidade de urina residual, o que favorece infecções ascendentes (TAURELLE e TAMBORINI, 1990).

O assoalho pélvico sofre danos após a gestação e partos vaginais, mas o tecido muscular parece diminuir seu tônus com o declínio estrogênico. A maior incidência de prolapso genital na pós-menopausa deve-se não só ao próprio envelhecimento, mas às alterações hormonais do período. Há maior incidência de cistocele, retocele, enterocele e prolapso uterino .

3.4.9 - Modificações na pele = Há receptores estrogênicos nos fibroblastos, e o estrogênio parece agir sobre praticamente todos os componentes da pele. Após a menopausa a pele se afina, tanto na derme como na epiderme. Tal diminuição de espessura é mais importante em mulheres osteopênicas severas . BRINCAT et al., (1983) correlacionaram o conteúdo de colágeno da pele com a menopausa tratada ou não: nas mulheres com terapia estrogênica o conteúdo de colágeno se elevou, mas somente até o nível pré-existente; as menopausadas não tratadas tinham diminuição progressiva do colágeno, com maior envelhecimento da pele .

3.4.10 - Modificações na mama = O tecido glandular atrofia completamente após a menopausa . Há redução de volume , mas nas mulheres obesas podem se manter volumosas e se tornarem pendulares. Os mamilos diminuem e perdem a propriedade erétil .

3.4.11 - Modificações na sexualidade = Parece que a resposta sexual tende a diminuir com o envelhecimento , mas o significado da menopausa nesse processo é difícil de ser determinado. Provavelmente as modificações do período pós-menopáusicas sobre a musculatura pélvica, o epitélio vaginal e suas secreções podem contribuir com a diminuição da atividade, dispareunia e talvez com redução do libido, mas não se pode quantificar essas repercussões .

3.4.12 - Osteoporose = Receptores estrogênicos foram identificados em cultura de células ósseas (ERIKSEN et al., 1988; KOMM et al., 1988). A osteoporose pós-menopáusicas (ou de tipo I) resulta de uma maior reabsorção óssea, sendo que o estrogênio inibe essa reabsorção. A perda óssea é mais rápida nos primeiros 3 a 4 anos após a menopausa , com taxa anual de perda de 2,5%, principalmente de osso trabecular. Calcula-se que um terço das mulheres estão sob risco de apresentar a osteoporose. O fumo e o baixo peso corporal aumenta o desenvolvimento da osteoporose . O corpo vertebral é o local mais comum de fratura, mas também pode ocorrer em

fêmur, úmero, costelas e ossos do antebraço. O custo sócio-econômico da osteoporose é considerável. Nos EUA se estima gastos de um milhão de dólares anuais por fraturas de colo do fêmur. Além do custo financeiro, os danos funcionais (dor, prejuízo de movimentos) da osteoporose são inestimáveis e alteram significativamente a qualidade de vida das pacientes. A prevenção da osteoporose pós-menopáusicas é essencialmente hormonal (estrogênios) (CHRISTIANSEN et al., 1980; TAURELLE e TAMBORINI, 1990).

3.4.13 - Aterosclerose e doença cardíaca = A relativa imunidade gozada pela mulher em relação à doença coronariana na pré-menopausa desaparece progressivamente após a menopausa, sendo que a incidência de infartos do miocárdio em pacientes do sexo feminino vai tendendo a se igualar com a do sexo masculino. Vários estudos epidemiológicos mostram que a menopausa, e principalmente a cirúrgica constitui um fator de risco cardiovascular, e que esse risco diminui com a terapia estrogênica após a menopausa.

A pressão arterial (PA) aumenta progressivamente com a idade tanto no homem como na mulher. Entretanto, essa elevação é mais rápida na mulher após a menopausa, quando os níveis pressóricos superam aqueles dos homens. Tal elevação é mais importante na PA diastólica, sendo que a PA sistólica sofre pequena alteração. O risco relativo das complicações cardiovasculares ligadas à hipertensão arterial diastólica do idoso parece mais relevante no sexo feminino que no masculino no estudo de Framingham (EAKER e CASTELLI, 1987). Tais dados epidemiológicos sugerem um papel da carência estrogênica na gênese dessas alterações pressóricas, e que portanto, tal carência contribuirá com a perda do fator protetor cardiovascular da mulher. A falta do estrogênio da mulher pós-menopáusicas aumenta seu risco vascular por provocar alteração na parede vascular, modificação do perfil lipídico e também por elevação da PA, todos fatores conhecidos por aumentarem a incidência de acidentes cardiovasculares.

3.5 - Terapia Hormonal Substitutiva no Climatério: Razões e Indicações

Os benefícios da THS no climatério são bem conhecidos. Proporciona uma melhor qualidade de vida à mulher nesse período, ao aliviar os sintomas vasomotores, prevenir e tratar a atrofia urogenital e prevenir a osteoporose (SMITH, 1976; LINDSAY et al., 1976; LINDSAY et al., 1984; STEIGOLD et al., 1985; KUTTEN et al., 1986; BROWN e HAMMOND, 1987; SHERWIN e GELFAND, 1989; SAMSIDÉ, 1992).

Ultimamente inúmeros estudos epidemiológicos revelam também uma proteção do estrogênio contra doença cardíaca. STAMPFER e COLDITZ (1991), realizaram meta-análise para avaliar esses resultados. Concluíram que o uso do estrogênio na pós-menopausa diminui o risco coronariano em cerca de 45-50%.

Vários estudos de corte importantes embasam essa idéia. O estudo de saúde das enfermeiras (Nurse's Health Study), que seguiu mais de 48.000 mulheres, concluiu que o risco relativo (RR) das mulheres em estrogênio-terapia para doença coronariana era de 0,56 (STAMPFER et al., 1991). Outro estudo prospectivo que acompanhou mais de 24.000 mulheres, calculou RR= 0,7 para infarto agudo do miocárdio (IAM) nas mulheres em terapia estrogênica (AVILA et al., 1990). Outros estudos importantes incluem: o "Royal College of General Practitioners" (COFT e HANNAFORD, 1989), com RR para IAM = 0,8; o "Leisure World Study" (HENDERSON et al., 1988), com RR para morte por IAM = 0,47; o "Walnut Creek Study", com RR para morte por doença cardiovascular = 0,66 (PETITTI, 1987); e o "Lipid Research Clinic Study", com RR para morte por doença coronariana = 0,75 (BUSH et al., 1987).

O estudo de Framingham (WILSON et al., 1985), que inicialmente relatara aumento de risco para doença coronariana às mulheres em estrogênio-terapia, foi criticado porque além de incluir o sintoma angina como evidência de doença, também ajustou os resultados de acordo com níveis de HDL-colesterol (HDL-c, ou lipoproteína de alta densidade), o que poderia falsear os efeitos benéficos da reposição estrogênica. Em publicação posterior do mesmo estudo (EAKER

e CASTELLI, 1987), analisando somente ocorrência de IAM ou morte por doença cardíaca, e sem ajuste dos resultados por HDL-c, os autores concluíram que as mulheres em estrogênio-terapia, com 50 a 59 anos de idade, tinham um risco coronariano significativamente menor do que as mulheres sem tratamento hormonal.

Esses dados epidemiológicos são confirmados por estudos angiográficos como de SULLIVAN et al. (1990), onde a aterosclerose documentada por angiografia reduziu com o uso do estrogênio.

O efeito cardioprotetor do estrogênio parece ser mediado em parte pela elevação do HDL-c e redução do colesterol total (secundária à diminuição do LDL-colesterol-lipoproteína de baixa densidade ou LDL-c), porém estima-se que tais efeitos somente explicam 50% da proteção (LOBO, 1990). Inúmeras evidências sugerem ações diretas do estrogênio sobre a fisiologia da parede dos vasos. Receptores estrogênicos foram descritos em grandes vasos (McGILL, 1989), e é sabido que o estrogênio provoca aumento do fluxo sanguíneo (LOBO, 1990). O estrogênio também aumenta a produção local da prostaciclina (uma prostaglandina vasodilatadora e anti-adesiva plaquetária) e reduz o tromboxane (prostaglandina com efeitos opostos) (LOBO, 1990).

Apesar das evidências serem consistentes e biologicamente plausíveis (efeitos positivos sobre o metabolismo lipídico e diretamente sobre os vasos), alguns autores, como CUMMINGS (1991), afirmam que somente um estudo randomizado poderá assegurar que é realmente o estrogênio a causa da diminuição do risco coronariano entre as mulheres em estrogênio-terapia.

Muitos fatores afetam a sintomatologia ou o tipo de menopausa de cada mulher individualmente, bem como a necessidade de reposição hormonal. Uma diferenciação importante é entre aquela mulher que tem a menopausa espontaneamente, com ovários intactos, e a outra mulher submetida à ooforectomia bilateral. A menopausa natural beneficia-se de mecanismos compensatórios que podem suprir as necessidades estrogênicas de determinadas mulheres, as quais por vezes não necessitam de estrogênio-terapia, situação diversa da menopausa artificial (WILSON et al., 1985).

3.6 - Terapia Hormonal Substitutiva no Climatério: Tipos de Estrogênio e Vias de Administração

Tanto a eficácia como a toxicidade de qualquer droga dependem mais da concentração sérica atingida do que da própria dose administrada. A extensão de um efeito farmacológico (como sobre o metabolismo hepático, por exemplo), continua aumentando à medida que os níveis séricos da droga se elevam (KUHL, 1990).

O objetivo de todo tratamento hormonal deve, portanto, incluir os mais adequados tipo, dose e via de administração de um hormônio esteróide que produza um efeito clínico ótimo, com o mínimo de efeitos adversos.

Os estrogênios classificam-se em naturais, estrogênios eqüinos conjugados e sintéticos. Os estrogênios naturais incluem o estradiol(E2), a estrona (E1) e o estriol(E3). O segundo tipo são os estrogênios eqüinos conjugados, que apesar de considerados como "naturais", incluem estrogênios eqüinos (principalmente o sulfato eqüilino). Por fim o terceiro tipo, contra-indicado para o período climatérico devido à sua potência e conseqüente impacto hepático, são os estrogênios sintéticos (LOBO, 1987).

Existe uma diferença fundamental entre contracepção hormonal e THS. Enquanto a primeira inibe mecanismos fisiológicos, a reposição hormonal no climatério objetiva manter ou reestabelecer o "status" fisiológico.

Uma deficiência de estrogênio e de progesterona por isso, é melhor tratada com esses esteróides naturais, desde que existam à disposição preparados adequados. O conhecimento da farmacocinética desses esteróides proporciona ao clínico individualizar o tratamento para suas pacientes, de acordo com seus objetivos e possíveis fatores de risco.

Após a administração oral o estradiol é logo absorvido e extensivamente metabolizado pela mucosa intestinal e após pelo fígado, durante a chamada "primeira passagem hepática".

A ingestão oral tem um efeito maior sobre o metabolismo hepático do que a administração parenteral, pois produz uma concentração local nos sinusóides hepáticos quatro a cinco vezes superior durante a 1. passagem hepática.

É sabido que os altos níveis iniciais estrogênicos após a administração oral podem causar alterações significativas no metabolismo hepático (por exemplo estimulando a produção de várias proteínas séricas como o substrato da renina, lipoproteínas e fatores de coagulação, que poderão aumentar o risco de hipertensão arterial sistêmica -HAS-, dislipidemias ou tromboembolismo), e que essas alterações são mais fortes com o estrogênio sintético, menores com o EC e menores ainda com o estrogênio natural (pois dependem da biodisponibilidade) (DE LIGNIÈRES et al., 1986; LOBO, 1987; KUHL, 1990).

Os principais metabólitos do estradiol são a estrona e o sulfato de estrona, que são parcialmente reconvertidos ao E2. A via oral leva a uma concentração sérica de estrona em média três a seis vezes superior à de estradiol. A estrona é três vezes menos ativa que o E2 nos tecidos-alvo, mas duas vezes mais ativa no hepatócito, o que transforma o fígado em tecido-alvo preferencial com a estrogêniooterapia oral (DE LIGNIÈRES et al., 1986).

O estriol, ao contrário da E1, não pode ser convertido a E2. Ele age como um estrogênio fraco, porque a duração de sua ligação ao receptor nuclear é pequena. Por isso, é praticamente reservado ao controle de sintomas urogenitais na pós-menopausa, de utilização principalmente via vaginal.

Após a administração oral do EC, parte da dose é absorvida como sulfato, enquanto o resto é hidrolisado no intestino e resulfatado após a absorção. A mistura de estrogênios conjugados isolados a partir da urina de éguas grávidas contém, além dos sulfatos de estrona e estradiol, alguns sulfatos de estrogênios eqüinos com um anel B não saturado, alguns dos quais com um efeito hepático relativamente importante. Os EC contêm sulfato de estrona (50%), sulfato eqüilino (25%), sulfato di-hidroeqüilino (15%) e vários outros sulfatos. A membrana do hepatócito é altamente permeável aos sulfatos, que são rapidamente hidrolisados nos hepatócitos. Isso explica a ação mais importante do EC sobre o metabolismo hepático principalmente durante a terapia oral. Os EC são excretados na bile e urina, principalmente como glicuronídeos, os quais são parcialmente hidrolisados no intestino e reabsorvidos (circulação entero-hepática, que prolonga ainda mais a ação hormonal).

As vias de administração parenteral incluem a transdérmica, a subcutânea, a vaginal, a intra-muscular e a percutânea.

O uso do gel de E2 17B na dose de 1,5 ou 3 mg em 2,5 ou 5 g de gel hidroalcoólico, diariamente na pele do abdômen ou antebraços, alcança níveis estáveis de E2 após 3 a 5 dias, com concentrações entre 50-100 pg/ml ou 70-200 pg/ml. Os níveis estrogênicos dependem em parte da dose aplicada, mas é ainda mais influenciado pela área de aplicação. O esteróide penetra pelo estrato córneo em alguns minutos e nas próximas horas a difusão ocorre através da epiderme ao plexo capilar da derme. A maior parte do estradiol fica armazenada no estrato córneo, cujo conteúdo hídrico aumenta com o tratamento. Dependendo do gradiente de concentração entre o estrato córneo e o sangue, o E2 se difunde continuamente da camada córnea para a circulação e sob condições estáveis aproximadamente 10% da dose está em circulação (KUHL, 1990).

3.7- Terapia Hormonal Substitutiva e Hipertensão Arterial

Apesar de se desconhecer o mecanismo completo responsável pela indução da HAS pela estrogênio-terapia, é fundamental monitorizar seu surgimento. Além disso, como a elevação dos níveis do substrato da renina plasmática (SRP) e da atividade da renina plasmática (ARP) parece estar envolvida na gênese desse aumento de pressão arterial (PA), LOBO (1987) considera prudente evitar o uso do EC e/ou a via oral de administração. Especificamente, a administração sistêmica de E2 natural deve ser recomendada, pois não eleva os níveis da renina .

HAMMOND e MAXSON, em 1986, recomendavam medida rotineira da PA antes da prescrição da estrogênio-terapia e na vigência dessa, a intervalos regulares, com o objetivo de detectar alterações pressóricas durante o tratamento .

JUDD et al., em 1981, recomendavam precaução com a estrogênio-terapia em pacientes hipertensas, devido à possibilidade de exacerbação de níveis pressóricos nessas pacientes .

A HAS consiste numa contra-indicação relativa à TSH (TAURELLE e TAMBORINI, 1989). Vários especialistas em patologias cardiovasculares são reticentes em usar o estrogênio nessas mulheres de risco cardíaco, porque se reportam erroneamente aos efeitos secundários dos hormônios contidos nos contraceptivos hormonais. A possibilidade de uma estrogênio-terapia natural administrada por via não oral nos força reavaliar essa contra-indicação cardiovascular .

Estudos prévios realizados em mulheres normotensas demonstraram que a TSH com estrogênio natural por via parenteral não modificou (HASSAGER et al., 1987) ou até reduziu níveis pressóricos (LUOTOLA, 1983).

Nos questionamos a respeito da contra-indicação da estrogênio-terapia para pacientes climatéricas hipertensas, impedindo que mulheres sintomáticas pela carência estrogênica do período ou até expostas a patologias decorrentes dessa deficiência hormonal crônica se beneficiem da reposição estrogênica.

3.8- Objetivo

Esse trabalho teve como objetivo avaliar a efetividade do uso do E2 17 β por via percutânea, bem como sua tolerância metabólica e cardiovascular em mulheres hipertensas pós-menopáusicas.

4- MATERIAL E MÉTODOS:

4.1- Pacientes:

Foram selecionadas dez mulheres hipertensas pós-menopáusicas que consultaram na Unidade de Endocrinologia Ginecológica (UEG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de acordo com os seguintes critérios: 1) menopausa natural de instalação pelo menos uma ano antes do início do estudo ou menopausa cirúrgica com níveis estrogênicos e gonadotróficos compatíveis com o período pós-menopáusicos; 2) ausência de uso de droga passível de afetar o metabolismo hepático ou de qualquer tratamento hormonal nos últimos seis meses; 3) exame ginecológico normal, incluindo exame de mamas, mamografia, citologia do colo uterino e histologia endometrial; 4) provas de função hepática e renal normais, e ausência de outras patologias exceto a HAS; 5) presença de sintomas de carência estrogênica; 6) HAS leve a moderada na ausência de tratamento antipertensivo.

A HAS foi considerada como leve a moderada quando os níveis pressóricos atingiram o máximo de 160/114 mmHg (sem tratamento anti-hipertensivo), ou níveis superiores a esse na ausência de hemorragia, exsudato ou papiledema à fundoscopia.

Com a finalidade de confirmar o diagnóstico de HAS, os variados tratamentos antipertensivos das pacientes foram suspensos por um período de aproximadamente quinze dias, durante o qual foi realizada a avaliação cardiológica. Ao final desse período, quatro pacientes que mantiveram níveis pressóricos inferiores a 140/90 mmHg não foram incluídas no estudo. As dez pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram submetidas a exame clínico completo, fundoscopia, eletrocardiograma e ecocardiograma (exame uni e bidimensional com Doppler - equipamento Aloka SSD 730 -, utilizando-se a técnica da Sociedade Americana de Ecocardiografia).

As pacientes iniciaram então o tratamento anti-hipertensivo com acetato de guanabenz (SPRITZER et al., 1988), em doses progressivas, durante três a quatro semanas, até a normalização dos níveis de PA (observando-se dose máxima de 32 mg diárias), sendo mantidas com dose fixa até o final do período experimental. A dose inicial era de 4 mg/dia, semanalmente ajustada conforme os níveis pressóricos.

4.2- Avaliação Clínica:

Ao início do estudo foi feito exame clínico geral e ginecológico em todas as pacientes. Na anamnese ginecológica foi dada ênfase à pesquisa de sintomas de hipostrogenismo, principalmente aqueles referentes ao índice de Kupperman (KUPPERMAN et al., 1953): fogachos, suores noturnos, parestesias, insônia, alterações no sono, irritabilidade, nervosismo, depressão, tristeza, tonturas, cansaço, artralgias, mialgias, cefaléia, palpitações, pele e cabelos secos, ou ressecamento vaginal. O exame ginecológico constou de exame de mamas e exame pélvico, mamografia bilateral, citopatológico de colo uterino e biópsia endometrial nas pacientes com útero.

Os níveis de PA foram medidos semanalmente por um único pesquisador, utilizando um mesmo efigmomanoômetro com coluna de mercúrio calibrado. Efetuaram-se três medidas de PA a intervalos de 5 minutos com a paciente em decúbito dorsal e após 10 minutos de repouso, anotando-se também a frequência cardíaca (FC). Essas mesmas verificações foram efetuadas em ortostatismo. Considerou-se o primeiro som percebido após o início da descompressão do manguito como a PA sistólica (PAS) e a PA diastólica (PAd) correspondeu à redução ou desaparecimento do som (fase IV ou V de Korotkoff). Uma única paciente que tinha perímetro braquial superior a 35 cm, teve suas medidas de PA corrigidas de menos 12 mmHg na PAS e menos 9 mmHg na PAd (MAXWELL et al., 1982). O peso das pacientes foi avaliado a cada 15 dias, utilizando-se como variável índice de massa corporal (IMC: peso/altura²), cujos valores dividem o estado nutricional entre peso normal (IMC < 25 Kg/m²), excesso de peso (IMC entre 25 e 30 Kg/m²) e obesidade (IMC > 30 Kg/m²) (FOSTER, 1992).

Durante o uso do estrogênio as pacientes foram avaliadas com ênfase na pesquisa de sinais e sintomas de hipo ou hiperestrogenismo, através de anamnese e exame ginecológico.

4.3- Avaliação Laboratorial:

Foram realizadas as seguintes dosagens séricas em todas as pacientes: estradiol, LH, FSH, glicemia de jejum e 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose, colesterol total, HDL-c, LDL-c e VLDL-c (lipoproteína de muito baixa densidade), atividade da renina plasmática (ARP), aldosterona e antitrombina III (A III). As amostras de sangue foram coletadas em três momentos : antes (pré tratamento hormonal), durante o segundo ciclo de utilização do E2 percutâneo , e após 2 meses da interrupção da hormonioterapia, sempre entre 8 e 10 horas da manhã, após jejum de 12 horas.

As dosagens bioquímicas foram feitas no Laboratório de Bioquímica do HCPA. Utilizou-se método enzimático colorimétrico com equipamento Centrifichem System 400 Roche para as determinações de glicose (valor de referência no soro= 65-110 mg/dl), colesterol total (valor de referência até 200 mg/dl), HDL-c (valor de referência no soro de mulheres = 45-50 mg/dl) e triglicerídios (valor de referência até 170 mg/dl). LDL-c (valor de referência até 130 mg/dl) e VLDL-c (valor de referência até 30 mg/dl) foram estimados através da equação de Friedewald.

A atividade da A III foi determinada no Laboratório de Hematologia do HCPA, avaliada pelo ensaio cromogênico de A III, marca comercial Baxter Healthcare Corporation (Florida). Em condições ótimas o ensaio é estritamente relacionado à A III, com valores normais entre 80-120% . As variações intra e inter-ensaio são de 2,8 e 5,8 % , respectivamente.

As determinações hormonais foram processadas no Laboratório de Radioimunoensaio do HCPA, utilizando-se kits comerciais, conforme especificações abaixo. O valor de referência da ARP coletada com a paciente deitada é de $1,24 \pm 1,09$ ng/ml/h , e da aldosterona é de 1 a 16 ng/dl.

EXAME	VARIAÇÃO INTRA-ENSAIOS	VARIAÇÃO ENTRE-ENSAIOS	MÉTODO	MARCA
LH	5,5%	6,8%	IRMA	SERONO
FSH	5,4%	10,8%	IRMA	SERONO
E2	7,0%	16,0%	RIE	DPC
ARP *	10,0%	15,0%	RIE	BAXTER
aldosterona #	8,0%	15,0%	RIE	SERONO

DPC= Diagnostic Products Corporation

RIE= Radioimunoensaio

IRMA= Ensaio imunoradiométrico

* sensibilidade= 0,018 ng

sensibilidade= 8,2 pg/ml

4.4- Tratamento Hormonal:

A partir do controle da PA com o anti-hipertensivo e após as coletas de exames laboratoriais, as pacientes receberam o gel hidroalcoólico de E2 17 β (fornecido pelo laboratório BESINS-ICOVESCO, Paris, França). Foram então orientadas a aplicar 2,5 g de gel (1,5 mg de estradiol 17 β) na pele do abdômen, coxas e braços, diariamente após o banho, por 21 dias, durante três ciclos (de 28 dias cada). A formulação era acompanhada de um aplicador que permitia o uso correto da dosagem prescrita. No final do segundo ciclo foram coletadas novas amostras de sangue e realizado um segundo exame ecocardiográfico. Para evitar fator de confusão durante o seguimento, o estradiol foi administrado sem o uso concomitante de qualquer progestogênio. Ao término do estudo todas as pacientes com útero foram submetidas à histeroscopia com biópsia endometrial e receberam 10 mg diários de acetato de medroxiprogesterona por 10 dias.

4.5- Desenho Experimental:

O estudo propriamente dito se constituiu de quatro períodos distintos: inicial (quando o diagnóstico de HAS foi confirmado), pré (quando os níveis pressóricos se estabilizaram com o uso de uma mesma droga hipotensora para todas as pacientes), intra (quando o estrogênio foi administrado) e pós (no segundo mês após a interrupção do estrogênio).

O delineamento da pesquisa quanto aos eixos de montagem, controle, experimental, temporal e de unidade se classifica como um estudo natural, controlado (onde cada paciente foi controle de si própria), experimental, contemporâneo e individual.

4.6 - Análise Estatística:

Os dados foram analisados por análise de variância e o teste de Student-Newman-Keuls (teste de comparações múltiplas). Considerou-se o nível de significância como $p < 0,05$. Os dados foram expressos como a média \pm desvio-padrão ou mediana e amplitude.

5- RESULTADOS:

A idade mediana das pacientes estudadas foi de 55 anos (amplitude de 48-70 anos), com menopausa há 7,5 anos na mediana (amplitude de 2-23 anos) e IMC médio de 28,8 Kg/m² ($\pm 4,25$ Kg/m²). Nas figuras 1, 2 e 3 estão representados os dados referentes à idade das pacientes, duração do período pós-menopáusicos e IMC de todo o grupo estudado, respectivamente. Durante o tratamento com E2 17 β percutâneo verificou-se alívio dos sintomas climatéricos em todas as pacientes, desde o primeiro mês, dados obtidos de anamnese realizada semanalmente, sempre baseada na lista de sintomas pertencentes ao índice de Kupperman. Em nenhum momento da avaliação clínica no período da hormonioterapia as pacientes referiram sintomas ou apresentaram sinais de hiperestrogenismo. Não foi observada reação cutânea adversa com o uso do gel.

Os níveis séricos de estradiol pré-tratamento hormonal foram baixos ($15,06 \pm 8,76$ pg/ml), característicos do período pós-menopáusicos. Durante o tratamento de reposição estrogênica, o E2 plasmático passou para $78,74 \pm 44,65$ pg/ml ($p < 0,05$), valor compatível com o da fase folicular de mulheres jovens normais (controles da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do HCPA, $65,22 \pm 33,99$) retornando a níveis pós-menopáusicos após dois meses de suspensão da estrogênio terapia ($14,5 \pm 6,07$ pg/ml). Na figura 4 estão os valores do E2 sérico de cada paciente individualmente, nos três tempos estudados.

Os níveis de gonadotrofinas e de E2 nos três períodos estão representados na tabela 1 (médias \pm DP). A avaliação inicial mostrou concentrações séricas de FSH e LH, respectivamente, de $73,48 \pm 27,21$ mUI/ml e $18,01 \pm 9,56$ mUI/ml e que diminuíram, com o uso do E2 17 β percutâneo, para $35,09 \pm 20,44$ de FSH e $14,05 \pm 8,28$ para o LH. A redução dos níveis de gonadotrofinas com a estrogênio terapia foi significativa somente para o FSH. Dois meses após a interrupção do estradiol houve elevação das gonadotrofinas (com significância no FSH) : $70,6 \pm 29,05$ mUI/ml de FSH e $22,1 \pm 16,39$ mUI/ml de LH. Nas figuras 5 e 6 têm-se os níveis individuais de FSH e LH respectivamente, de cada uma das dez pacientes nos três tempos estudados. Pode-se observar na tabela 2 os valores médios (\pm DP) de E2, FSH e LH das pacientes com o uso do E2 17 β percutâneo, em comparação com pacientes controles da UEG (menacmes em fase folicular).

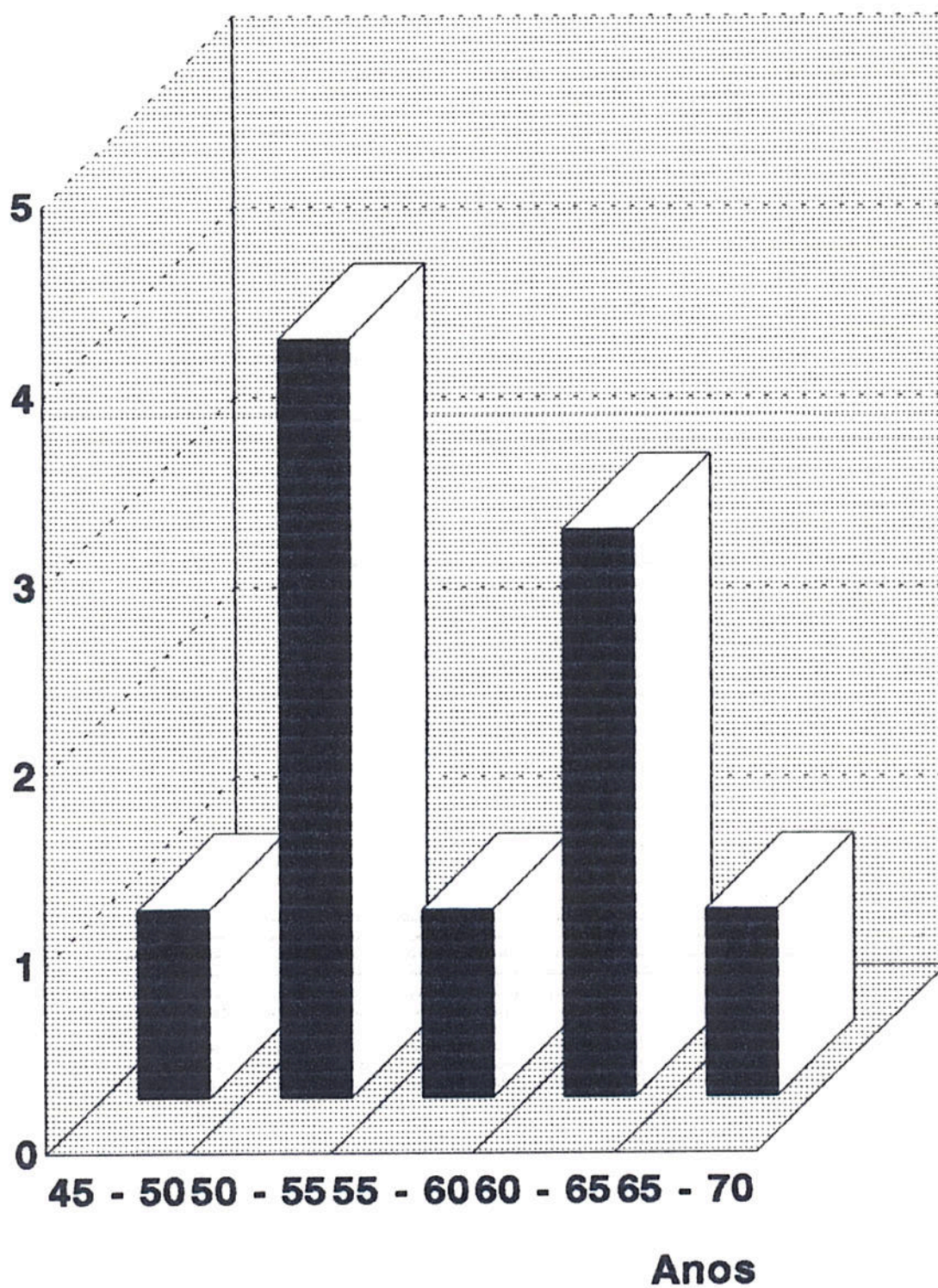
Na tabela 3 estão os valores do IMC das dez pacientes nos três períodos. A avaliação inicial das pacientes pelo IMC revelou peso normal em duas pacientes, excesso de peso em quatro e obesidade em outras quatro pacientes. Não houve modificação do IMC do grupo estudado durante a hormonioterapia ou após a interrupção dessa.

Na tabela 4 estão listados os parâmetros de metabolismo dos carboidratos. A avaliação individual inicial da glicemia de jejum e após ingestão de 75 g de glicose revelou intolerância a carboidratos em uma paciente, e valores normais em todas as outras. Os valores médios \pm DP da glicemia de jejum e após glicose se mostraram normais nos três tempos estudados, sem a ocorrência de modificações estatisticamente significativa entre os três períodos.

O metabolismo lipídico, avaliado através das dosagens de colesterol total, triglicerídios, VLDL, LDL e HDL-c, tem seus valores médios \pm DP contidos na tabela 5. Na avaliação individual inicial dos vários parâmetros do perfil lipídico verificamos valores alterados na maior parte da amostra. A taxa de colesterol total era elevada em todas as pacientes; os triglicerídios estavam acima dos níveis normais em 7 pacientes; LDL-c e VLDL-c eram anormalmente elevados em 8 mulheres e o nível do HDL-c era normal somente em 4 pacientes. Os valores médios do colesterol total e das três lipoproteínas se mostraram elevados nos três tempos estudados, porém não houve alteração significativa entre os três períodos. Observa-se em relação ao colesterol total e LDL-c uma tendência à diminuição durante todo o período observacional. O HDL-c revela tendência à elevação, porém sem significância estatística. O VLDL-c tendeu à redução durante o período de hormonioterapia, entretanto sem significância estatística. As dosagens de triglicerídios foram sempre elevadas, demonstrando pequena tendência à diminuição durante o uso do E2 percutâneo, sem diferença significativa no entanto.

A ARP e a aldosterona estão com seus valores representados nas tabelas 6 e 7, respectivamente. Os valores médios \pm DP da ARP e da aldosterona não tiveram alteração estatisticamente significativa em nenhum dos períodos estudados e os valores se mantiveram sempre dentro da normalidade.

As medidas da A III de toda a amostra se encontra na tabela 8. Todas as determinações foram dosadas antes, durante e sessenta dias após a parada do tratamento hormonal. Não houve diferença significativa entre as medidas avaliadas, nos três tempos estudados.

Pacientes

**FIGURA 1 : IDADES DE PACIENTES
PÓS-MENOPÁUSICAS HIPERTENSAS**

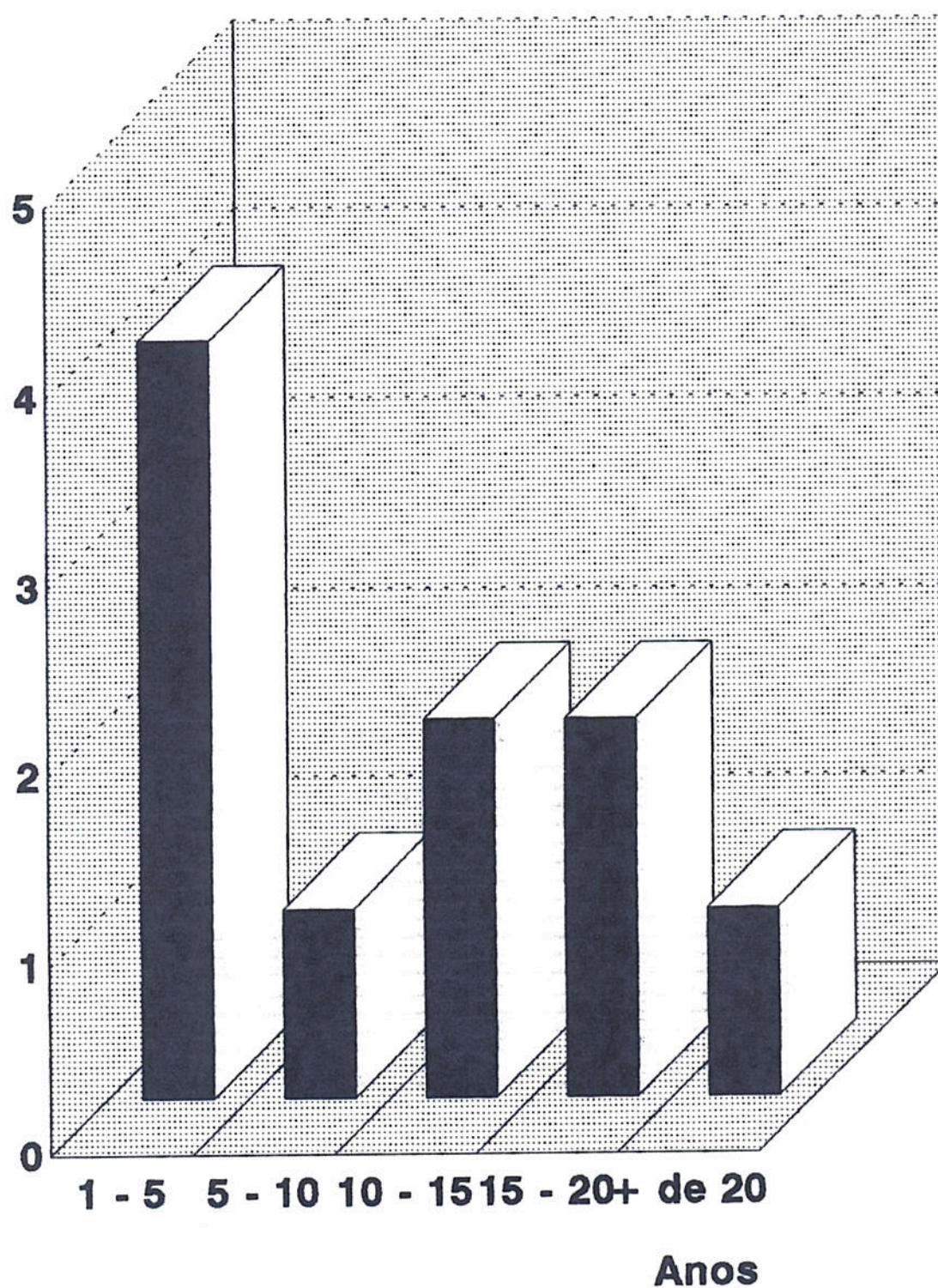
Pacientes

FIGURA 2 : DURAÇÃO DO PERÍODO PÓS-MENOPÁUSICO DE PACIENTES HIPERTENSAS

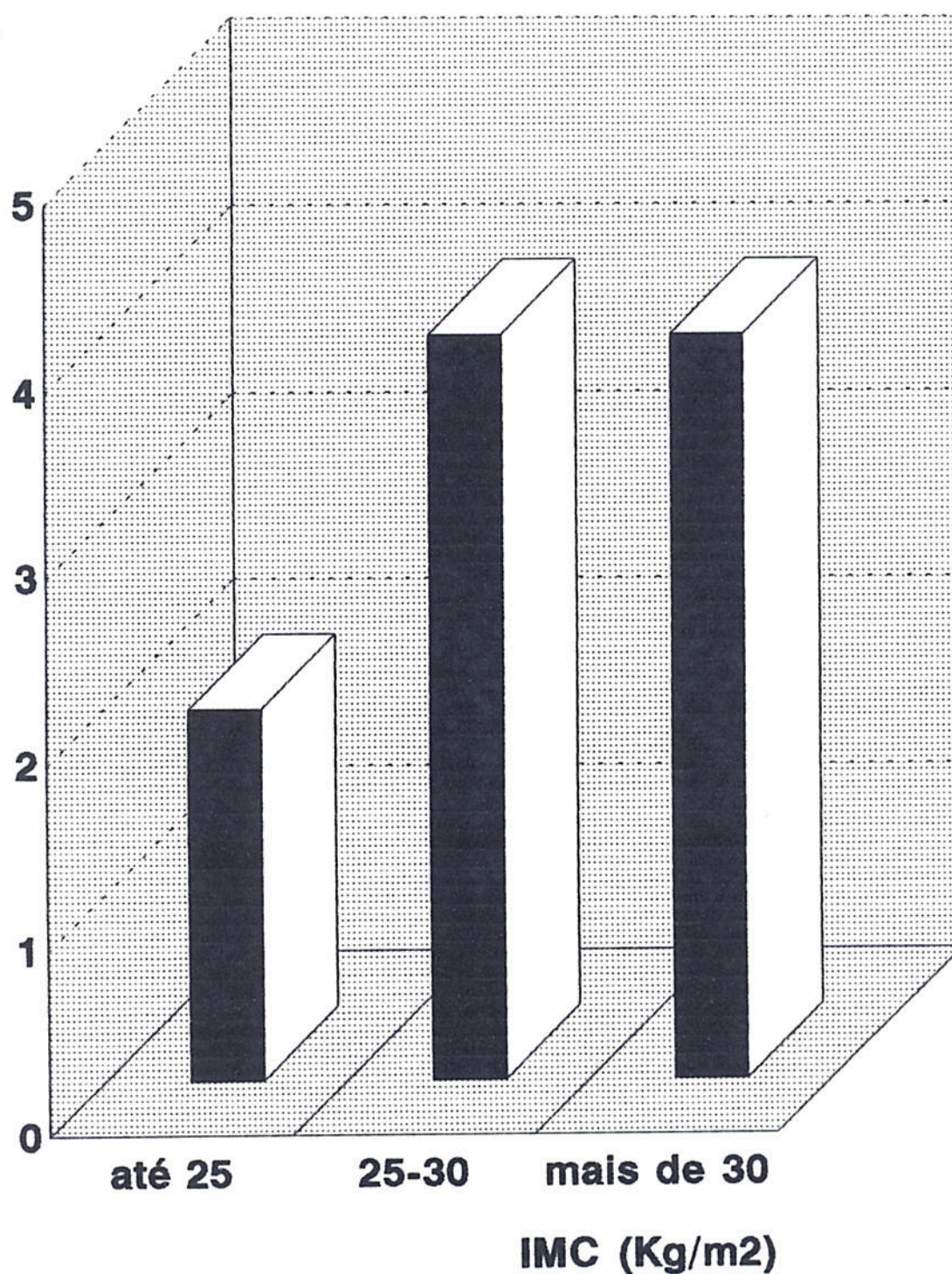
Pacientes

FIGURA 3 : ÍNDICE DE MASSA CORPORAL DE PACIENTES PÓS-MENOPÁUSICAS HIPERTENSAS *

* Valores iniciais

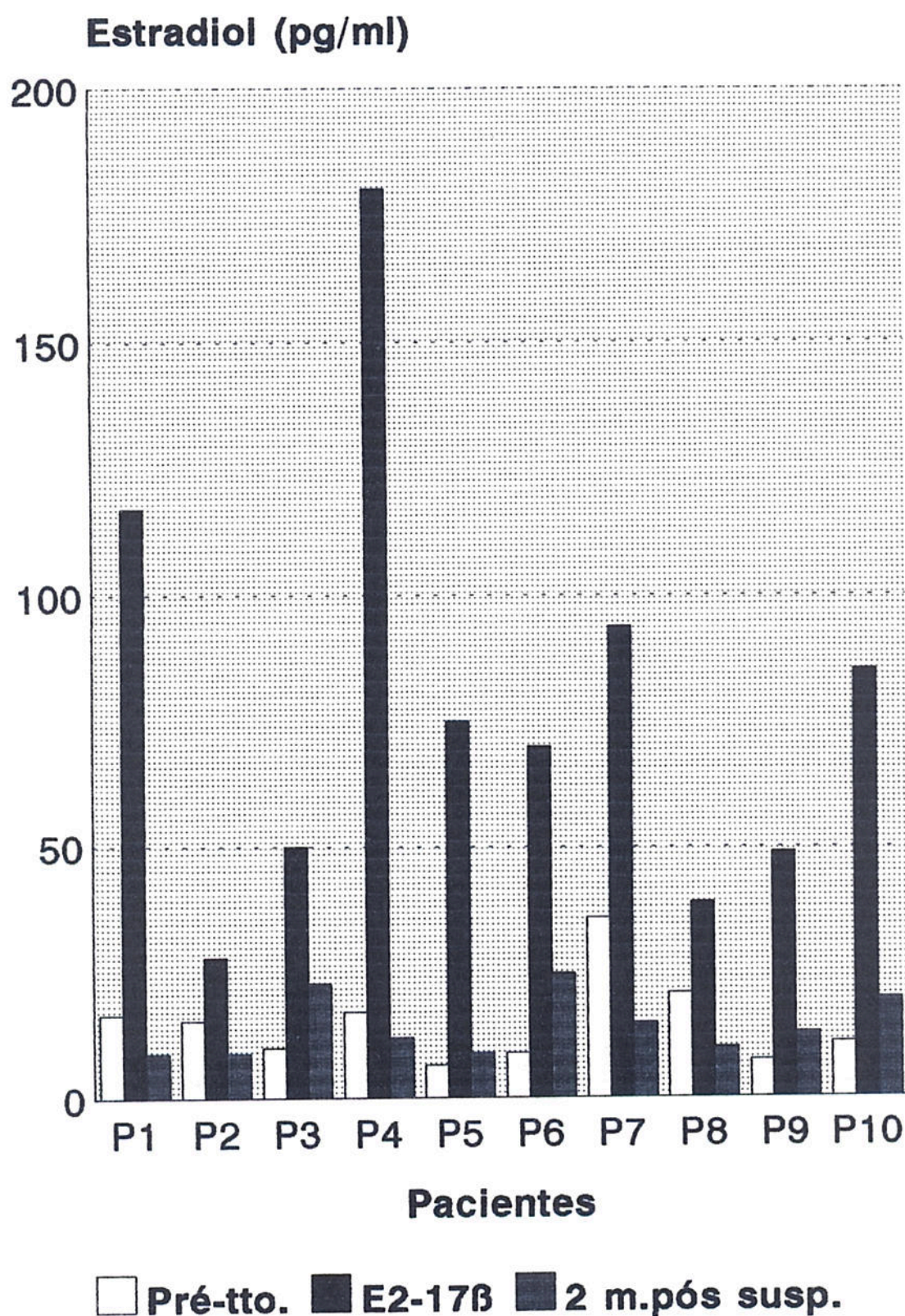


FIGURA 4 : NÍVEIS DE ESTRADIOL ANTES, DURANTE O USO E APÓS A SUSPENSÃO DO E2-17β PERCUTÂNEO *

* As colunas representam valores individuais

TABELA 1 : NÍVEIS HORMONAIS ANTES, DURANTE O USO E APÓS A SUSPENSÃO DO ESTRADIOL PERCUTÂNEO

	PRÉ TTO.	E2-17 β PERCUTÂNEO	2 M. APÓS SUSPENSÃO E2-17 β PERCUTÂNEO
E2 (pg/ml)	15.06 \pm 8.76	78.7 \pm 44.6 *	14.5 \pm 6.07
FSH (mUI/ml)	73.48 \pm 27.2	35.09 \pm 20.44 *	70.6 \pm 29.05
LH (mUI/ml)	18.01 \pm 9.56	14.05 \pm 8.28 NS	22.1 \pm 16.38

* p < 0.05 em relação aos períodos pré e pós suspensão do tto.

NS = sem diferença estatisticamente significativa

valores expressos em média \pm DP

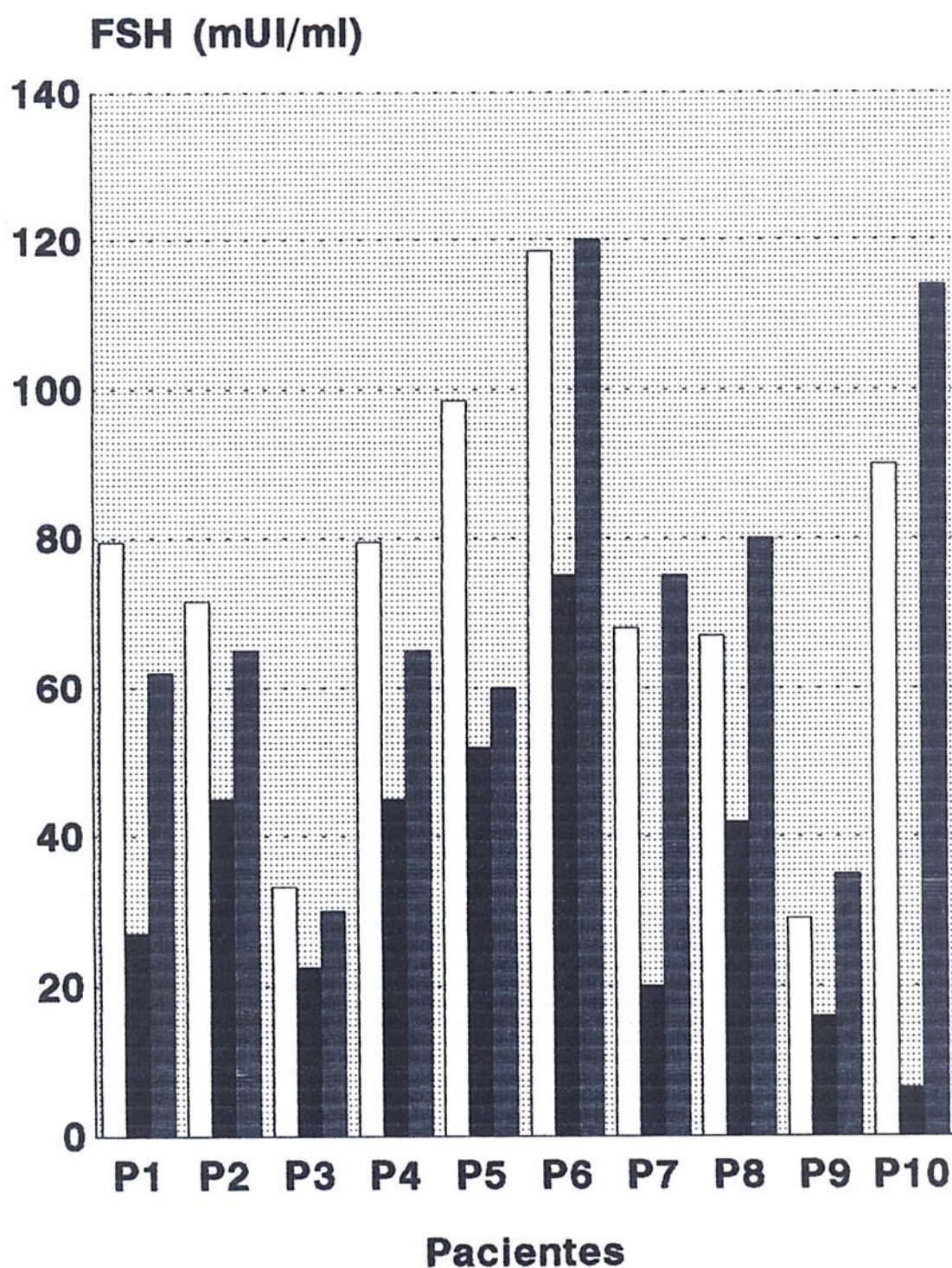


FIGURA 5 : NÍVEIS DE FSH ANTES, DURANTE O USO E APÓS A SUSPENSÃO DO E2-17 β PERCUTÂNEO *

* As colunas representam valores individuais

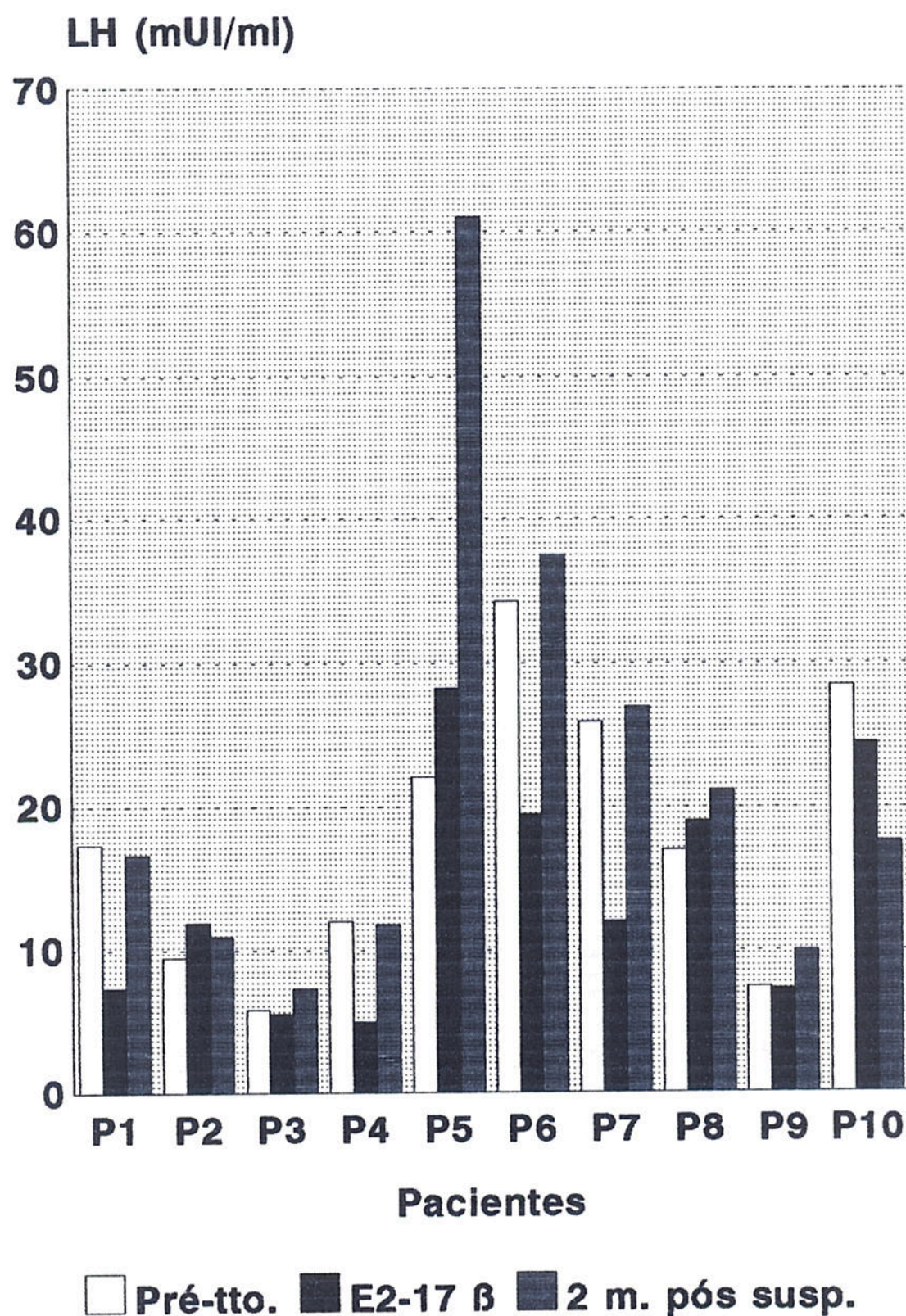


FIGURA 6: NÍVEIS DE LH ANTES, DURANTE O USO E APÓS A SUSPENSÃO DO E2-17 β PERCUTÂNEO *

* As colunas representam valores individuais

TABELA 2 : NIVEIS HORMONAIS DE PACIENTES PÓS-MENOPÁUSICAS HIPERTENSAS E DE CONTROLES

	Pacientes #	Controles *
E2 (pg/ml)	78,7 ± 44,65	65,22 ± 3,99
FSH(mUI/ml)	35,09 ± 20,4	6,60 ± 2,27
LH (mUI/ml)	14,05 ± 8,28	3,85 ± 1,86

Pacientes em uso do E2-17 β percutâneo

* Controles:13 mulheres em fase folicular da UEG- HCPA

Valores expressos em média ± DP

TABELA 3 : IMC DAS PACIENTES NOS TRÊS PERÍODOS ESTUDADOS

P E R Í O D O S				
PACIENTE	PRÉ TTO. HORM.	E2 PERCUT. 2 M.	P6S TTO. HORM.	
1	37,6	37,8	38	
2	25,9	25,7	25,6	
3	31,8	31,4	31	
4	23,2	23,3	23,9	
5	30,4	30,8	29,2	
6	32,4	31,5	31	
7	29,4	27,9	27,1	
8	27,2	27,2	27,1	
9	24,6	24,3	24,2	
10	25,7	25,7	25,7	
MÉDIA ± DP	28,82±4,37	28,56±4,36	28,28±4,25	NS

IMC = peso (Kg) / altura² (m²)

TABELA 4 * : AVALIAÇÃO DO METABOLISMO DE
CARBOIDRATOS NOS TRÊS PERÍODOS

VARIÁVEL	P E R Í O D O S			
	PRÉ TTD. HORM.	E2 PERCUT.	2 M. PÓS TTD.HOR.	
glic jej. #	102,5±16,63	101±16,58	102,4±14,88	NS
gli. pós #	123,9±30,66	123,9±37,02	118,6±29,75	NS

* valores expressos como média ± DP

valores expressos em mg/dl

NS = sem diferença estatisticamente significativa

TABELA 5 * : AVALIAÇÃO DO METABOLISMO LIPÍDICO
NOS TRÊS PERÍODOS ESTUDADOS

VARIÁVEL	P E R Í O D O S			
	PRÉ TTO. HORM.	E2 PERCUT.	2M. PÓS.TTO HOR.	
Triglic. #	243,5±126,5	225,1±117,7	265,5±136,2	NS
Colesterol #	285,9±42,91	265,5±45,09	262,4±43,65	NS
HDL-c #	52,10±8,61	52,40±9,59	54,20±16,92	NS
LDL-c #	181,3±50,58	171,9±49,06	152,3±40,97	NS
VLDL-c #	48,70±25,16	46,40±24,41	50,80±28,69	NS

* valores expressos como média ± desvio-padrão

valores expressos em mg/dl

NS = sem diferença estatisticamente significativa

TABELA 6 : VALORES DE ARP NOS TRÊS PERÍODOS *

P E R Í O D O S				
PACIENTE	PRÉ TTO. HORM.	E2 PERCUT.	2 M. PÓS TTO. HORM.	
1	0,162	0,01	0,207	
2	0,991	1,77	0,991	
3	1,2	0,939	0,59	
4	0,232	0,199	0,167	
5	0,37	1,05	0,851	
6	0,1	0,148	1,64	
7	0,44	0,284	0,377	
8	1,02	0,873	1,59	
9	0,251	0,395	0,47	
10	0,495	0,14	0,207	
MÉDIA ± DP	0,53 ± 0,39	0,58 ± 0,56	0,71 ± 0,54	NS

* valores de ARP expressos em ng/ml/h

NS = sem diferença estatisticamente significativa

TABELA 7 : VALORES DE ALDOSTERONA NOS TRÊS
PERÍODOS ESTUDADOS *

P E R Í O D O S				
PACIENTE	PRÉ TTO. HORM.	E2 PERCUT.	PÓS TTO. HOR.	
1	14,8	18,9	13,5	
2	10	10,1	19	
3	6,3	13,2	12	
4	6,9	3,9	1,5	
5	8	6,7	8	
6	10,5	12,5	8,7	
7	15,5	19,5	17	
8	8	6,6	13	
9	9	12,5	11,5	
10	13	9,3	11	
MÉDIA ± DP	10,2 ± 3,24	11,3 ± 5,1	11,5 ± 4,9	NS

* valores de aldosterona expressos em ng/dl

NS = sem diferença estatisticamente significativa

TABELA 8 : VALORES DE A III NOS TRÊS
PERÍODOS ESTUDADOS *

P E R Í O D O S				
PACIENTE	PRÉ TTO. HORM.	E2 PERCUT	2M. PÓS TTO. HOR.	
1	103	93	120	
2	95	91	100	
3	94	85	89	
4	104	105	98	
5	98	105	102	
6	87	90	91	
7	99	100	116	
8	85	85	97	
9	88	88	101	
10	112	108	120	
MÉDIA±DP	96,5 ± 8,5	95 ± 8,74	103,4 ± 11,35	NS

* valores de A III expressos em %

NS = sem diferença estatisticamente significativa

Os níveis pressóricos observados após um período de duas a três semanas sem tratamento anti-hipertensivo caracterizaram as pacientes que foram incluídas no estudo como hipertensas, e estão expressos na figura 7. Na vigência do anti-hipertensivo acetato de guanabenz, em dose individualizada, os níveis pressóricos foram controlados e, quando comparados aos do período sem nenhum tratamento, foram significativamente inferiores.

O uso da terapia hormonal associada ao anti-hipertensivo não provocou alteração significativa nos valores da PA, em nenhuma paciente em relação aos períodos com anti-hipertensivo isolado (pré tratamento hormonal ou sessenta dias após a estrogenerioterapia) (figura 7).

As medidas da FC mantiveram-se constantes durante todo o período experimental (figura 8).

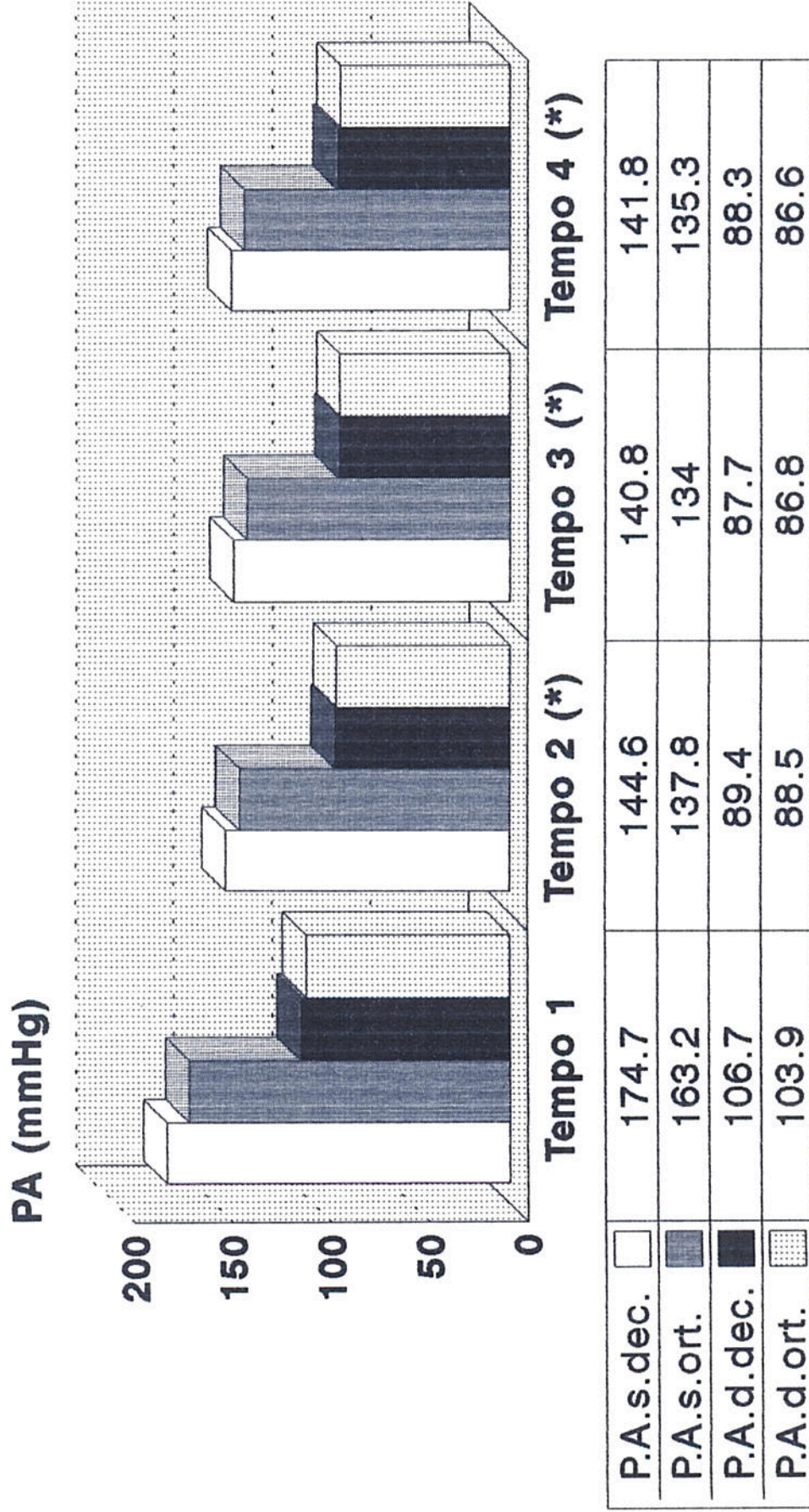
Foram realizados dois ecocardiogramas em cada paciente, com intervalo médio de quatro meses entre os exames (um inicial, e outro no final da estrogenerioterapia). Os resultados mostraram sempre hipertrofia de ventrículo esquerdo e diminuição de complacência compatível com HAS. A avaliação ecocardiográfica realizada na vigência do E2 percutâneo não mostrou modificações em espessuras parietais ou função sistólica em comparação ao estudo inicial.

A fundoscopia teve característica de retinopatia hipertensiva leve em sete pacientes, e o exame foi normal nas outras três.

Os exames eletrocardiográficos de seis pacientes eram normais, havia sinais de sobrecarga de ventrículo esquerdo em três pacientes, e de átrio esquerdo em outra.

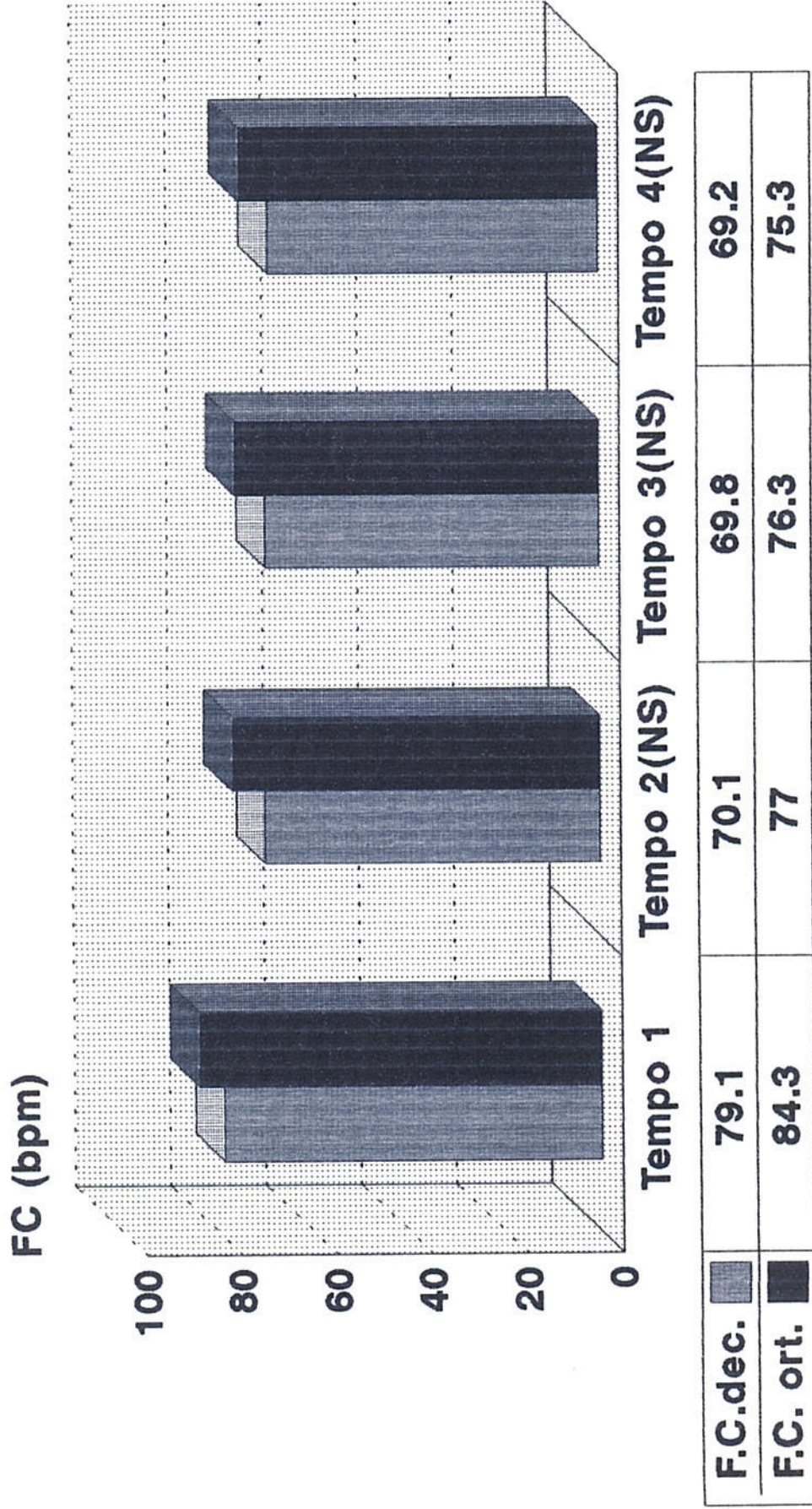
A biópsia endometrial inicial descartou a presença de qualquer patologia nas oito pacientes com útero, revelando endométrio atrófico em 6 pacientes e proliferativo em duas.

A avaliação endometrial ao final do estudo não mostrou alterações hiperplásicas em nenhuma das pacientes (endométrio atrófico em 4 e proliferativo em 4 pacientes). Após o final do período experimental as oito pacientes com útero foram orientadas a usarem 10 mg diários de acetato de medroxiprogesterona por 10 dias, sendo que a metade delas apresentou sangramento de privação escasso e a outra metade não sangrou.



* $p < 0,05$ em relação ao tempo 1. Valores expressos como média dos níveis pressóricos
 TEMPOS: 1 = SEM TTOS. 2 = C/ ANTI-HIP. S/ E2 3 = C/ ANTI-HIP. C/E2 4 = C/ ANTI-HIP. S/E2

FIGURA 7: EFEITO DO E2-17 β PERCUTÂNEO SOBRE NÍVEIS PRESSÓRICOS



NS= sem diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo 1. Valores como média da FC.

TEMPOS: 1 = S/ TTOS, 2 = C/ ANTI-HIP, S/ E2 3 = C/ ANTI-HIP C/ E2 4 = C/ ANTI-HIP S/ E2

FIGURA 8 : EFEITO DO E2-17 β PERCUTÂNEO SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA

6- DISCUSSÃO:

As características do grupo estudado em relação à idade, tempo pós-menopáusicas e IMC são semelhantes às de estudos prévios que utilizaram o E2 17 β percutâneo (LYRENAS et al., 1981; MAUVAIS-JARVIS, 1982; HOLST et al., 1983; HOLST et al., 1983; DE LIGNIÈRES et al., 1986; MORJANI et al., 1991; SCOTT et al., 1991; OSORIO et al., 1992). O nosso grupo se constituiu de mulheres em período pós-menopáusicas não tardio (metade delas com 45 a 55 anos de idade e com 1 a 5 anos de amenorréia). O IMC revelou peso normal somente em duas pacientes, dividindo-se as demais pacientes da amostra uniformemente entre excesso de peso e obesidade.

Baseando-se no índice de Kupperman (fogachos, suores noturnos, parestesias, insônia, alterações no sono, irritabilidade, nervosismo, depressão, tristeza, tonturas, cansaço, artralguas, mialgias, cefaléia, palpitações, pele e cabelos secos) para análise do estado climatérico, notou-se alívio da sintomatologia nas pacientes estudadas, o que demonstrou o bom resultado terapêutico do E2 17 β percutâneo sobre as manifestações agudas do hipoestrogenismo.

Essa impressão clínica de efetividade do E2 ficou comprovada pelo aumento dos níveis séricos de estradiol e diminuição dos níveis de gonadotrofinas constatados após o uso do gel, confirmando os resultados obtidos por outros autores que também verificaram a efetividade dessa via de administração do E2 (HASSAGER et al., 1987; MORJANI et al., 1991; SCOTT et al., 1991). Nossos dados confirmam os de SITRUK-WARE (1989), cuja administração percutânea na dose diária de 1,5 mg de E2 17 β sob forma de gel, proporcionou concentrações séricas de E2 de 50 a 110 pg/ml. A maior parte do E2 permanecia armazenada no estrato córneo, sendo difundido continuamente para a circulação, seguindo um gradiente de concentração.

É bem conhecido que a THS não pretende normalizar os níveis de gonadotrofinas (tornando-os valores de pré-menopausa), mas sim tem o objetivo de eliminar sintomas agudos de hipoestrogenismo e de prevenção de condições patológicas decorrentes desse hipoestrogenismo crônico. Sabe-se que a dose estrogênica necessária para reduzir os níveis de gonadotrofinas a valores característicos do menacme deve ser muitas vezes superior àquela necessária aos nossos objetivos clínicos.

Como era esperado, no nosso estudo a redução dos níveis de FSH e LH com a estrogênio-terapia não alcançou os níveis médios da população jovem da UEG do HCPA. Tal achado confirma estudos anteriores (GEOLA et al., 1980; POWERS et al., 1985; CHETKOWSKI et al., 1986). Possíveis explicações para esse menor efeito "feed-back" sobre as gonadotrofinas seriam que a dose de E2 17 β utilizada seja subfisiológica em relação ao "feed-back" gonadotrófico, ou que outros fatores ovarianos, como a progesterona ou a inibina, possam contribuir com o "feed-back" negativo sobre as gonadotrofinas na mulher pré-menopáusicas. Estudos futuros são necessários para esclarecer esse ponto.

Tradicionalmente os estrogênios utilizados na THS têm sido de administração oral. Como todos os animais carnívoros, o homem tem uma proteção natural contra os esteróides da alimentação (estrogênios ou androgênios), através de mecanismos intestinais e hepáticos. Na parede intestinal mais de 70% do E2 ingerido é metabolizado, através da 17 β OH-esteróide desidrogenase, à E1, que é aproximadamente três vezes menos ativa que o E2 nos principais tecidos-alvo. A estrona e o E2 são então transportados pelo sistema porta aos hepatócitos, onde existem receptores estrogênicos capazes de captar, reter e concentrar o estradiol, mas principalmente a estrona. Esses dois hormônios sofrem então uma série de hidroxilações e após são glicuro e sulfo-conjugados, antes de serem eliminados sob forma inativa e hidrossolúvel (aproximadamente 30%) pela via biliar pelo trato digestivo, e a maior parte (cerca de 60%) pela via urinária (DE LIGNIÈRES et al., 1986). Logo, é necessário que se utilize por via oral uma dose de estrogênio diária cerca de dez vezes superior àquela secretada pelo ovário na fase folicular, para que se obtenha efeitos estrogênicos. Simplificando, após uma administração oral, o estrogênio que alcança os órgãos-alvo periféricos é aquele que escapou do metabolismo dos hepatócitos. Já pela administração parenteral, o estrogênio que alcança as células hepáticas é aquele que não foi retido pelos tecidos-alvo periféricos.

A forma de administração oral resulta inevitavelmente em um aporte direto de doses farmacológicas de estrogênio biologicamente potente ao fígado, uma situação diversa da que ocorre com a mulher no menacme que cicla regularmente, quando os estrogênios oriundos do ovário são diluídos na circulação periférica antes de alcançarem o fígado em concentrações fisiológicas aceitáveis (LOBO, 1987).

Esse efeito de "metabolismo de primeira passagem" ocorre quando o estrogênio via oral chega ao fígado via circulação porta após a absorção intestinal, sem previamente ter sido metabolizado. Muitos dos potenciais efeitos colaterais da terapia estrogênica (por exemplo HAS, colelitíase, hipercoagulabilidade) parecem resultar desse fenômeno de "primeira passagem" (MILLER-BASS e ADASHI, 1990; STUMPF, 1990).

Os estrogênios usados por via oral afetam as proteínas hepáticas e o metabolismo lipídico. Eles aumentam a produção de proteínas carreadoras, como a globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), globulina carreadora de cortisol (CBG), globulina carreadora da tiroxina (TBG), transferrina e ceruloplasmina. Tais modificações não constituem patologias, mas alteram resultados de testes clínicos laboratoriais usados na determinação dos níveis séricos das substâncias ligadas a essas proteínas carreadoras (LOBO, 1987).

O uso do estrogênio via oral influencia a síntese hepática de outras proteínas que têm sido apontadas como causadoras ou contribuintes para a ocorrência de certos processos patológicos.

Na medida em que o fígado altera a síntese de proteínas como o substrato da renina, lipoproteínas e fatores de coagulação, para-efeitos como maior risco de HAS, dislipidemias e tromboembolismo podem surgir.

Trabalhos recentes (DE LIGNIÈRES et al., 1986; CHETKOWSKI et al., 1986) utilizando estrogênios por via não oral têm demonstrado menor incidência desses para-efeitos, confirmando a importância de se evitar concentrações hepáticas supra-fisiológicas do esteróide.

MAUVAIS-JARVIS et al.(1982), compararam os efeitos do E2 17 β percutâneo e de EC via oral sobre os níveis de proteínas plasmáticas e triglicerídios em mulheres pós-menopáusicas. Estudaram 21 pacientes randomizadas em dois grupos de tratamento: EC 1,25 mg/d ou E2 17 β 3 mg /d, durante 21 dias. Ambos os tratamentos foram efetivos. No grupo do estrogênio oral houve elevação mais importante na E1 do que no E2 séricos (levando a um índice E2/E1 menor que um \rightarrow não fisiológico), o SRP aumentou significativamente (cerca de 180%) e a A III diminuiu significativamente. Tais alterações não ocorreram com o E2 percutâneo. A SHBG elevou-se 150% com o EC e os triglicerídios tenderam a se elevar (sem significância). Os autores concluíram que o E2 percutâneo evitou as modificações secundárias ao metabolismo de 1a. passagem hepática.

LYRENAS et al., em 1981, compararam efeitos da administração oral ou percutânea do E2 17 β . Afirmam que a administração tópica do E2 teria vantagens fisiológicas, uma vez que atinge a circulação periférica sem sofrer o metabolismo de 1a. passagem hepática.

SELBY et al.(1989) , compararam a administração oral e transdérmica do E2 17 β e verificaram que ambos tratamentos foram eficazes (reduziram sintomas, reduziram perda óssea pós-menopáusicas e diminuíram os níveis de gonadotrofinas). Porém concluíram que a via oral, por levar a grande estimulação hepática e uma maior metabolização do E2, pode contribuir com a ocorrência de efeitos colaterais.

HOLST et al.(1983) , chegaram a conclusão semelhante ao avaliarem 36 mulheres pós-menopáusicas em estrogênio terapia (metade tratada com E2 17 β percutâneo e a outra metade com E2 17 β micronizado via oral), durante 6 ciclos de 21 dias seguidos de uma semana de intervalo cada. Ao analisar níveis de E1, E2, e três proteínas hepáticas (SHBG, proteína de zona de gestação - PZP - , e ceruloplasmina), observaram elevação mais pronunciada da E1 e aumento significativo de todas as três proteínas hepáticas no grupo que usou E2 por via oral, e não no grupo do E2 percutâneo .

Dois estudos publicados em 1986 também demonstraram que o uso do E2 por via de administração percutânea ou transdérmica evitou efeitos sobre marcadores hepáticos.

O grupo de MAUVAIS-JARVIS (DE LIGNIÈRES, 1986) comparou 24 mulheres pós-menopáusicas com o uso de um mesmo estrogênio natural (E2 17 β) administrado por duas vias diferentes (oral ou percutânea) durante dois meses. Observaram que ambas as vias foram eficazes no aumento do nível sérico do E2, porém o E2 via oral levou a elevações substanciais de E1, SHBG, SRP e VLDL-c, e à redução significativa de A III. Por sua vez, o E2 percutâneo levou a um índice fisiológico de E1/E2 e não induziu qualquer alteração nas proteínas hepáticas. Com isso, concluíram que a via de administração foi determinante na resposta bioquímica sobre efeitos hepáticos do estrogênio.

Resultados concordantes foram relatados por JUDD et al. (1986), em estudo comparativo entre o E2 transdérmico e EC via oral. Houve elevação significativa nos níveis séricos de SRP, SHBG, TBG e CBG com o EC e não com o E2. Os fatores de coagulação estudados não sofreram alteração significativa com nenhum dos tratamentos.

No presente estudo foi observado, durante o tratamento hormonal, que os níveis plasmáticos de proteínas hepáticas consideradas como marcadores específicos da ação estrogênica (ARP, A III, lipídios e lipoproteínas) mantiveram-se estáveis, demonstrando que a via não oral não alterou o metabolismo hepático estrogênio-dependente.

A pressão arterial se eleva progressivamente com a idade, tanto no homem como na mulher, mas essa elevação é mais importante no sexo feminino após a menopausa, quando os valores da PA das mulheres se tornam superiores aos dos homens (JAMIN, 1992). A responsabilidade da carência estrogênica na evolução da PA é sugerida, porém não demonstrada até hoje.

A HAS pode ocorrer ou ser exacerbada em mulheres em estrogênio-terapia (MENARD e CATT, 1973; LARAGH, 1976; CRANE e HARRIS, 1977; PFEFFER, 1978; JUDD e CEDARS, 1987). A elevação da PA é usualmente reversível quando a terapia é interrompida. O problema é menos freqüentemente associado ao uso da terapia estrogênica do climatério do que aos anticoncepcionais hormonais orais (JUDD e CEDARS, 1987). O exato mecanismo responsável por essa situação ainda não foi esclarecido, mas parece estar relacionado com ativação do

sistema renina-angiotensina-aldosterona (CRANE e HARRIS, 1977).

A observação inicial de HELMER e GRIFFITH (1952), de que o estrogênio provoca uma elevação no substrato da renina plasmática tem sido amplamente confirmada por estudos em animais (NASJLETTI et al., 1969; MENARD et al., 1970; MENARD e CATT, 1973), onde ratos tratados com estrogênio apresentaram rápida elevação do SRP, seguida por aumento da ARP) e também em estudos em humanos (CRANE et al., 1977; MORJANI et al., 1991).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (R-A) representa um exemplo de um sistema efetor de regulação complexa que age sobre a PA central e periféricamente vias endócrina, parácrina, autócrina e neural (GANTEN et al., 1991). A bioquímica clássica desse sistema é bem conhecida. O hormônio angiotensina II é o mais potente vasoconstritor conhecido. Quando o fluxo sanguíneo renal está diminuído as células justaglomerulares secretam renina no sangue. A renina é uma enzima que catalisa a conversão do SRP (produzido no fígado) no peptídeo angiotensina I. Poucos segundos após a formação de angiotensina I ocorre sua conversão em outro peptídeo, a angiotensina II, por uma enzima chamada "de conversão", presente principalmente nos pulmões. Uma vez no sangue a angiotensina II provocará vasoconstrição arteriolar, retenção renal de sódio e água e estimulação de secreção da aldosterona (que também reterá sódio e água) (LARAGH e SEALEY, 1988). Além disso, a angiotensina também parece agir localmente como um fator parácrino, possivelmente influenciando função cardíaca e vascular (GANTEN et al., 1991). Recentemente alguns componentes importantes do sistema R-A foram identificados no tecido cardíaco. A angiotensina II derivada do tecido cardíaco pode auxiliar na contratilidade do miocárdio, mas pode produzir hipertrofia miocárdica, vasoconstrição coronária e arritmias. Com isso o benefício de drogas inibidoras da enzima conversora da angiotensina atingiria também o coração diretamente, além do clássico sistema R-A (GRINSTEAD e YOUNG, 1992).

Sob condições fisiológicas o SRP (angiotensinogênio) é o passo limitante da reação da renina. A administração oral do estrogênio estimula a síntese hepática dessa proteína. Ocorrem conseqüentes aumentos de angiotensina I e secreção de aldosterona (JUDD e CEDARS, 1987).

Apesar de que o aumento nos níveis de substrato da renina ocorra em toda a mulher que use uma dose suficiente de estrogênio via oral, somente um pequeno grupo desenvolve HAS. Não existe diferença nos níveis totais circulantes de SRP entre as mulheres com HAS induzida por estrogênio e mulheres normotensas recebendo doses hormonais idênticas .

Diversos estudos, principalmente com o uso de EC, tentam esclarecer esse tema. CRANE et al.,(1971), relatam uma maior incidência de HAS nas mulheres pós-menopáusicas em uso de EC via oral. Observou-se elevação média (15 mmHg) na PAs em 12% das pacientes e HAS severa em 1,7% das mulheres tratadas . Ao estudar mulheres que desenvolveram HAS com estrogênio terapia, CRANE (1977), verificou que nas pacientes que permaneceram normotensas sob o uso do estrogênio, tanto o SRP como outros parâmetros do sistema R-A retornavam a níveis basais após 3 a 4 semanas da interrupção da hormonioterapia. Já as pacientes que desenvolveram HAS necessitaram de um tempo superior a 6 semanas para que houvesse reversão dos efeitos do estrogênio sobre o sistema R-A .

PFEFFER e VAN DEN NOORT (1976), encontraram associação significativa entre estrogênio terapia e HAS , em estudo caso-controle de mulheres pós-menopáusicas de 58 a 98 anos de idade , de uma comunidade retirada na Califórnia.

Ao avaliar 15.500 mulheres com idades de 44 a 100 anos, PFEFFER (1978) encontrou associação significativa entre o uso do estrogênio via oral (v.o.) e HAS . Demonstrou também não haver associação primária entre risco de acidentes vasculo-cerebrais (AVC) e uso de estrogênio v.o., independente de frequência, duração e doses estudadas. Porém encontrou associação secundária entre estrogênio oral e risco combinado de infarto não embólico, AVC hemorrágico e isquemias transitórias, atribuível a uma grande associação entre estrogênio v.o. e HAS : seu estudo não mostrou aumento de incidência de AVC em mulheres usuadoras de estrogênio normotensas .

Entretanto a elevação do SRP pelo estrogênio não explicaria totalmente a ocorrência da HAS, já que ele encontra-se elevado mesmo em pacientes normotensas submetidas a um mesmo tipo de estrogênio terapia que outras pacientes que desenvolvem HAS (LOBO, 1987).

O estrogênio parece induzir a síntese e liberação de várias formas de SRP, que são eletroforética e imunologicamente distintas da forma predominante dessa proteína plasmática. Uma forma de grande peso molecular possui maior afinidade para a enzima renina do que a forma predominante. Níveis circulantes dessa forma de grande peso molecular se elevam nas mulheres com HAS induzida por estrogênio, mas não nas normotensas usuadoras de mesma dosagem hormonal. A indução dessa forma de SRP de grande peso molecular é maior com o uso de estrogênio sintético (LOBO, 1987). Outra explicação para a não elevação da PA em todas as mulheres em que ocorre aumento do SRP é de que as normotensas compensariam o excesso de SRP por uma auto-regulação que suprimiria o efeito da secreção da renina; portanto as hipertensas seriam aquelas cujo mecanismo compensatório da secreção da renina está ausente, é insuficiente ou inapropriado (LARAGH, 1976). A idéia é de que um aumento significativo nos níveis de SRP levaria a um estado ao qual outros fatores predisponentes poderiam acentuar ou iniciar o desenvolvimento de HAS em mulheres suscetíveis (CHETKOWSKI et al., 1986; VANDENBROUCKE, 1991).

Seria um erro sugerir que todos os estrogênios afetam negativamente a PA. Apesar de que os anticoncepcionais hormonais orais possam sempre representar um risco, o mesmo não ocorre com outros tipos de estrogênio-terapia. Essa influência do estrogênio sobre a PA é relacionada ao tipo de hormônio utilizado, além de sua via de administração. Enquanto o estrogênio sintético (principalmente o etinilestradiol), possui um grande risco devido ao seu potente efeito estimulatório sobre o SRP, os estrogênios conjugados, apesar de mais estimulantes do que o estrogênio natural, tem um risco menor. Em algumas mulheres (aproximadamente 5%) a HAS tem sido associada com o uso de EC (LOBO, 1987). A indução da síntese de proteínas hepáticas (como SRP) ocorre após a estrogênio-terapia oral e não percutânea por três possíveis razões: - efeito de 1ª. passagem hepática após v.o.; - absorção da v.o. é rápida, com picos plasmáticos poucas horas após a administração, enquanto a absorção é prolongada pela via percutânea; - E2 v.o. é oxidado à E1 em grande quantidade, tanto no trato gastro-intestinal como no fígado, sendo que a E1 tem efeito mais forte do que o E2 no fígado (a ligação da E1 em fígados de ratos se mostra superior à do E2: a E1 tem o dobro da potência do E2 no hepatócito).

Em estudo comparativo entre o uso de EC v.o. e E2 percutânea, MAUVAIS-JARVIS et al.(1982), observaram elevação significativa do SRP após o uso da v.o. (EC) e não do E2 percutâneo . Comparando o E2 v.o. ou percutâneo , também verificaram elevação significativa do SRP no grupo com estrogênio oral (DE LIGNIÈRES et al., 1986). JUDD et al.(1986) também encontraram elevação significativa do SRP quando o estrogênio utilizado foi o EC v.o. , diferentemente do grupo que usou E2 percutâneo.

Hassager e cols.compararam o uso do E2 v.o. ou percutâneo durante dois anos em mulheres normotensas. Não houve elevação do SRP durante a administração percutânea, porém o E2 v.o. aumentou a concentração do SRP, confirmando resultados de estudos não controlados e de menor duração. Não houve elevação da PA com o uso do E2 v.o. ou percutâneo, porém os maiores níveis de SRP observado no grupo do E2 v.o. poderia, teoricamente, induzir uma HAS, talvez por uma hipersensibilidade ao SRP (HASSAGER et al., 1987).

Nenhum estudo bem controlado aponta um risco muito elevado de HAS com o uso de estrogênio natural. Na verdade alguns estudos sugerem o oposto: existem evidências de que o estrogênio natural possa inclusive diminuir a PA em mulheres normotensas pós-menopáusicas (WREN et al., 1982; LUOTOLA, 1983; TAURELLE e TAMBORINI, 1989).

No grupo das pacientes estudadas , com história de HAS anterior ao período pós-menopáusicas, o uso do E2 17 β percutâneo não induziu modificações nos níveis de ARP ou de aldosterona. Além disso, os níveis pressóricos, normalizados com o tratamento antipertensivo, mantiveram-se estáveis durante e após o término da terapia hormonal.

Fatores pro-coagulantes como anti-coagulantes estão presentes no sangue para manter sua fluidez e permitir hemostasia quando ocorre dano vascular . O estrogênio (principalmente sintético) exerce vários efeitos sobre o mecanismo de coagulação que podem contribuir ou ser responsáveis por um estado de hipercoagulabilidade generalizado (MEADE, 1982). Esses efeitos são exercidos pela ação do estrogênio sobre a função hepática. Sabe-se que os níveis dos fatores de coagulação VII, IX e X podem se elevar com a administração estrogênica. A terapia estrogênica também pode diminuir fatores anti-coagulantes como a A III e anti Xa (NOTELOVITZ, 1987).

A A III tem origem hepática. Ela inativa a trombina, o fator X ativado e outras enzimas envolvidas com a geração da trombina, constituindo-se o principal inibidor fisiológico da coagulação. A importância potencial de uma redução da A III durante estrogênio-terapia é sugerida pela ocorrência de trombofilia (coagulação intravascular) em indivíduos com deficiência congênita desse fator. Uma redução de 20% ou mais tem sido altamente preditiva da ocorrência de doença tromboembólica venosa subclínica (NOTELOVITZ, 1987), e redução de 50% eleva significativamente o risco de tromboembolismo venoso (JUDD et al., 1983). Vários estudos demonstram a redução da A III com a terapia estrogênica oral (MAUVAIS-JARVIS, 1982; DE LIGNIÈRES et al., 1983; DE LIGNIÈRES et al., 1986). Em estudo comparativo utilizando E natural percutâneo ou v.o., de Lignières (1983), encontrou diferença significativa na redução da A III com o E v.o. quando comparado com o percutâneo.

No presente estudo a A III manteve-se inalterada durante todo o período experimental, ressaltando a ausência de efeito do E2 percutâneo sobre a atividade da A III.

Um importante papel da THS como cardioprotetora tem sido defendido por vários pesquisadores (STAMPFER et al., 1985; COLDITZ et al., 1987; BARRETT-CONNOR et al., 1989; HENDERSON et al., 1991; MOON, 1991; HONG et al., 1992). Ainda não se pode definir firmemente quais mecanismos estariam envolvidos nessa proteção. Existe uma participação do perfil lipídico, pois a estrogênio-terapia diminui o colesterol total (através de uma redução no LDL-c) e eleva o HDL-c. Tais modificações, bem como a ocorrência de elevação da taxa de triglicerídios, são alcançadas em poucas semanas com o uso de E v.o. (FAHRAEUS et al., 1982; LOBO, 1991; WALSH et al., 1991). Por outro lado, a estrogênio-terapia por via não oral necessita de um tempo bem mais prolongado até provocar modificações positivas no perfil lipídico (FAHRAEUS et al., 1982; GAMBRELL e TERAN, 1991; LOBO, 1991).

FAHRAEUS et al. (1982), compararam o efeito do E2 17 β v.o. (2-4 mg) ou v. percutânea (3 mg) sobre lipoproteínas de 38 mulheres pós-menopáusicas após seis meses de tratamento. O E2 v.o. reduziu o LDL-c, elevou o HDL-c e os triglicerídios (com significância estatística), enquanto o E2 percutâneo só mostrou tendência a reduzir o LDL-c.

LUPIEN et al.(1991), avaliaram 16 pacientes usando E2 percutâneo na dose de 1,5 mg/d durante seis meses . Observaram somente elevação do HDL-c , sem modificações nas outras lipoproteínas.

GAMBRELL e TERAN(1991), afirmam ser necessário 12 semanas (com o uso do E2 subcutâneo) a 24 semanas (com o E2 transdérmico) até que ocorra elevação significativa do HDL-c.

LOBO (1991) relata elevação de HDL-c e/ou redução do LDL-c com no mínimo três a seis meses de tratamento com E2 por via não oral (sem haver modificação sobre globulinas hepáticas), porém para que tal ocorra é necessário um nível sérico de E2 mínimo de 60 pg/ml. Em revisão de vários estudos sobre o assunto, observou relatos de redução de 10 a 12% no LDL-c e elevação de 0 a 6% no HDL-c .

No nosso estudo, não houve alteração em qualquer dos parâmetros lipídicos avaliados , muito provavelmente pela curta duração do período experimental. Sugere-se também que outros fatores tenham participação na cardioproteção conferida pelos estrogênios, tais como efeito direto na parede arterial, melhorando o fluxo sanguíneo e inclusive dilatando as artérias coronárias (WILLIAMS et al., 1990; SARREL, 1990), e diminuição da adesividade plaquetária, por diminuir a produção do tromboxane e elevar a de prostaciclina (GAMBRELL e TERAN, 1991).

No presente estudo, uma vez normalizados os níveis pressóricos com o uso do mesmo antipertensivo para todas as pacientes, verificamos que não ocorreu modificação dos valores da PA durante ou após a estrogênio-terapia percutânea. Apesar da amostra ser pequena e a estrogênio-terapia ter sido usada por um período relativamente curto (três meses), esse resultado clínico é importante, e concorda com a não modificação dos parâmetros laboratoriais ARP e aldosterona. Ao se evitar o metabolismo de primeira passagem hepática, através da administração percutânea, e com o uso de um estrogênio natural, impedimos que houvesse qualquer alteração no sistema renina-aldosterona, muito provavelmente envolvida na gênese ou agravamento da HAS após o uso de estrogênio. Tais resultados se assemelham aos de trabalhos similares anteriores , que avaliaram níveis de PA em mulheres normotensas com o uso de E2 por via não oral (LUOTOLA, 1983; HASSAGER et al., 1987).

Os valores da FC não sofreram alteração significativa em nenhum dos tempos estudados, evidenciando a não interferência do tratamento hormonal com E2 percutâneo com esse parâmetro cardiovascular.

Os dois exames complementares iniciais de fundoscopia e eletrocardiograma foram normais em algumas pacientes e evidenciaram alterações leves nas outras, reforçando o diagnóstico de HAS leve a moderada no grupo estudado.

Todos os exames ecocardiográficos realizados no início do estudo tiveram característica de hipertrofia de ventrículo esquerdo e diminuição de complacência compatível com HAS. Os exames controles após a estrogênio-terapia tiveram resultados idênticos aos iniciais, ou seja, não evidenciaram alteração ultrassonográfica cardíaca nas pacientes hipertensas após o uso do E2 percutâneo.

A avaliação histológica endometrial inicial revelou atrofia endometrial na maioria das pacientes. As duas pacientes que tinham endométrio proliferativo eram pós-menopáusicas mais recentes (ambas com um ano de amenorréia). Essas características da amostra se assemelham a de estudos anteriores (JOHANNISONM et al., 1988; PIATO et al., 1989) que verificaram a histologia endometrial de mulheres pós-menopáusicas assintomáticas (sem sangramento vaginal) - como as pacientes do presente estudo -.

A avaliação histológica endometrial após a estrogênio-terapia não evidenciou qualquer tipo de hiperplasia, resultado esperado, a partir dos resultados obtidos em estudos prévios que avaliaram o risco de hiperplasia endometrial com o uso exclusivo de estrogênio (sem oposição de progestogênio). Em todos esses trabalhos (STURDEE et al., 1978; WHITEHEAD et al., 1979; SCHIFF et al., 1982; CLISHAM et al., 1992) o período de estrogênio-terapia necessário para a transformação hiperplásica endometrial foi em média de oito a doze meses.

As quatro pacientes que tiveram anatomopatológico de endométrio proliferativo ao final do estudo, apresentaram sangramento vaginal de privação após o uso do acetato de medroxiprogesterona. As pacientes que mantiveram endométrio atrófico mesmo após a estrogenerioterapia (provavelmente pela curta duração do uso), não apresentaram o sangramento de privação após o progestogênio.

O emprego do chamado "teste da progesterona" tem sido recomendado no rastreamento de patologias endometriais da mulher pós-menopáusicas, sendo que estudo de WEHBA (1988) não encontrou nenhuma paciente com teste da progesterona negativo (ausência de sangramento após o progestogênio) e com patologia de endométrio .

7- CONCLUSÕES:

1. O uso do E2 17 β administrado via percutânea foi efetivo, visto que as pacientes referiram alívio da sintomatologia de hipoestrogenismo e que os níveis séricos de estradiol se elevaram, confirmando a boa absorção dessa via de administração.

2. Houve redução dos níveis séricos das gonadotrofinas com o uso do E2 17 β percutâneo, revelando a absorção do estradiol, com efeito de retroalimentação negativa sobre o LH e o FSH.

3. Os níveis plasmáticos das proteínas consideradas como marcadores específicos da ação estrogênica sobre o fígado (ARP, A III, lipídios) mantiveram-se estáveis, demonstrando que, ao evitar o metabolismo de primeira passagem hepática, a via percutânea não alterou o metabolismo hepático estrogênio-dependente.

4. Não houve modificação significativa do metabolismo carboidrato com o uso do E2 17 β , indicando boa tolerância metabólica.

5. Além dos valores da ARP e da aldosterona terem se mantidos inalterados com a estrogênio-terapia percutânea, os níveis pressóricos, uma vez normalizados com o antipertensivo, mantiveram-se estáveis durante e após a terapia hormonal. Os exames ecocardiográficos realizados antes e durante a estrogênio-terapia não tiveram qualquer modificação. Esses resultados indicam a boa tolerância cardiovascular a esta modalidade de terapia estrogênica substitutiva.

6. Apesar de o estradiol ter sido utilizado sem a adição de um progestogênio (para evitar fator de confusão), não ocorreu alteração hiperplásica endometrial em nenhuma das pacientes, provavelmente pela estrogênio-terapia ter sido empregada por três meses.

7. Os dados desse estudo indicam que o E2 17 β percutâneo na dose utilizada, a curto prazo, parece ser uma terapia hormonal segura para as pacientes climatéricas hipertensas.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AELEN, E & DOISY, E.A. The extraction and some properties of an ovarian hormone. *J. Am. Med. Assoc.*, 81:819, 1924.

AVILA, M.H.H.; WALKER, A.M.; JICK, H. Use of replacement estrogens and the risk of myocardial infarction. *Epidemiology*, 1:128-33, 1990.

BARRETT-CONNOR, E.; WINGARD, D.L.; CRIQUI, M.H. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. *J.A.M.A.*, 261:2095-100, 1989.

BORNER, E: The Menopause. In: *Encyclopaedia of Obstetrics and Gynecology*. New York, William Wood, 1887.

BRINCAT, M.; MONIZ, C.F.; STUDD, J.W.W; DARBY, A.J.; MAGOS, A.; COOPER, C. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br. Med. J.*, 1337:287-91, 1983.

BROWN, K.H.; HAMMOND, C.B. Urogenital atrophy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 14: 13-32, 1987.

BUSH, T.L.; BARRETT-CONNOR, E.; COWAN, L.D. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation*, 75:1102-9, 1987.

CARR, B.R. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: WILSON, J.D. & FOSTER, D.H. *Williams textbook of endocrinology*. 8. ed., W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1992. p. 733.

CHETKOWSKI, R.J.; MELDRUM, D.R.; STEINGOLD, K.A.; RANDLE, D.; LU, J.K.; EGGENA, P.; HERSHMAN, J.M.; ALKJAERSIG, N.K.; FLETCHER, A.P.; JUDD, H.L. Biological effects of transdermal estradiol. *N. Engl. J. Med.*, 314:1615-20, 1986.

CHRISTIANSEN, C.; CHRISTIANSEN, M.S.; McNAIR, P. Prevention of early menopausal bone loss: controlled two-year study in 315 normal females. *Eur. J. Clin. Invest.*, 10:273-9, 1980.

CLARK, J.H.; CAMPBELL, P.S.; PECK, E.J.Jr. Receptor estrogen complex in the nuclear fraction of the pituitary and hypothalamus of male and female immature rats. *Neuroendocrinology*, 77:218-28, 1972.

CLARK, J.H.; ANDERSON, J.N.; PECK, E.J.Jr. Oestrogen receptors and antagonism of hormone action. *Nature*, 251:446-8, 1974.

CLISHAM, P.R.; CEDDARS, M.I.; GREENDALE, G.; FU, Y.S.; GAMBONE, J.; JUDD, H.L. Long-term transdermal estradiol therapy: effects on endometrial histology and bleeding patterns. *Obstet. gynecol.*, 79:196-201, 1992.

COFT, P.; HANNAFORD, P.C. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraceptive study. *Br. Med. J.*, 298:165-8, 1989.

COLDITZ, G.A.; WILLET, W.C.; STAMPFER, M.J.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; HENNEKENS, C.H. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 316:1105-10, 1987.

CRANE, M.G.; HARRIS, J.J.; WINSOR III, W. Hypertension, oral contraceptive agents and conjugated estrogens. *Annals of Internal Medicine*, 74:13-21, 1971.

CRANE, M.G.; HARRIS, J.J. Estrogens and hypertension: effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium, and the renin-aldosterone system. *The Am. J. of Med. Sciences*, 276:33-55, 1977.

CUMMINGS, S.R. Evaluating the benefits and risks of postmenopausal hormone therapy. *The Am. J. of Med.*, 91 (suppl 5B):14s-18s, 1991.

DE LIGNIÈRES, B.; CORARD, J.; SAMAMA, M.; BASDEVANT, A.; GUY-GRAND, B. Differential AT III response to oral and parenteral administration of 17 B-estradiol. *Thromb. Haemostas.*, 49:245, 1983.

DE LIGNIÈRES, B.; VINCENS, M.; BASDEVANT, A. Estrogènes naturels et artificiels. In: MAUVAIS-JARVIS, P. et SIRUK-WARE, R. *Médecine de la Reproduction*. 2. ed., Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1986. p. 538.

DE LIGNIÈRES, B.; BASDEVANT, A.; THOMAS, G.; THALABARD, J.C.; BODARD, C.M.; CONARD, J.; GUYENE, T.T.; MAIRON, N.; CORVEL, P.; GUY-GRAND, B.; MAUVAIS-JARVIS, P.; SIRUK-WARE, R. Biological effects of estradiol -17B in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 62:536-41, 1986.

EAKER, E.D.; CASTELLI, W.P. Coronary heart disease and its risk factors among women in the Framingham study. In: EAKER, E.; PACKARD, B.; WENGER, N.K.; CLARKSON, T.B.; TYROLER, H.A. *Coronary heart disease in women*. Haymarket Doyma, New York, 1987. p. 122.

ERIKSEN, E.F.; COLVARD, D.S.; BERG, N.J.; GRAHAM, M.L.; MANN, K.G.; SPELSBERG, T.C.; RIGGS, B.L. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science*, 241:84, 1988.

FAHRAEUS, L.; LARSSON-COHN, U.; WALLENTIN, L. Lipoproteins during oral and cutaneous administration of oestradiol-17B to menopausal women. *Acta Endocrinologica*, 104:597-602, 1982.

FOSTER, D.W. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: WILSON, J.D. & FOSTER, D.H. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8. ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992. p. 1335.

GAMBRELL, R.D.; TERAN, A. Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 165:307-17, 1991.

GANTEN, D.; TAKAHASHI, S.; LINDPAINTER, K.; MULLINS, J. Genetic basis of hypertension. The renin-angiotensin paradigm. *Hypertension*, 18 (suppl III): 109-14, 1991.

GEIST, S.H. & SPIELMAN, F. The therapeutic value of amniotin in the menopause. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 23:697-701, 1932.

GEOLA, F.L.; FRUMAR, A.M.; TATARYN, I.V.; LU, K.H.; HERSCHMAN, J.L.; EGGENA, P. SAMBHI, M.P.; JUDD, H.L. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:620-5, 1980.

GRINSTEAD, W.C.; YOUNG, K.J.B. The myocardial renin-angiotensin system: existence, importance and clinical implications. *Am. Heart J.*, 123:1039-45, 1992.

HAMMOND, C.B.; MAXSON, W.S. Estrogen replacement therapy. *Clinical Obst. Gynecol.*, 29:407-29, 1986.

HARLAP, S. The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 166:1986-92, 1992.

HASSAGER, C.; RHS, B.J.; STROM, V.; GUYENE, T.T.; CHRISTIANSEN, C. The long-term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. *Circulation*, 76:753-8, 1987.

HENDERSON, B.E.; PAGANINI-HILL, A; ROSS, R.K. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159:312-7, 1988.

HENDERSON, B.E.; PAGANINI-HILL, A. ROSS, R.K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch. Intern. Med.*, 151:75-8, 1991.

HOLST, J.; CAJANDER, S.; CARLSTROM, K.; DAMBER, M.G.; von SCHOULTZ, B. A comparison of liver protein induction in postmenopausal women during oral and percutaneous oestrogen replacement therapy. *British J. Obst. Gynaec.*, 90:355-60, 1983.

HOLST, J.; CAJANDER, S.; CARLSTROM, K.; DAMBER, M.G.; von SCHOULTZ, B. Percutaneous estrogen replacement therapy: effects on circulating estrogens, gonadotropins and prolactin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 62:49-53, 1983.

HONG, M.K.; ROMM, P.A.; REAGAN, K.; GREEN, C.E.; RACKLEY, C.E. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.*, 69:176-8, 1992.

JAFFE, R.B. The menopause and perimenopausal period. In: YEN, S.S.C. & JAFFE, R.B. *Reproductive Endocrinology*. 3. ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991. p. 389.

JAMIN, C. Ménopause et facteurs de risque cardiovasculaire. Influence des traitements. *Rev. Fr. Gynécol. Obstét.*, 87:199-208, 1992.

JOHANNISONM, E.; LANDGREN, B.M.; DICZFALUSY, E. Endometrial and vaginal response to three different oestrogen preparations administered by the transdermal and oral routes. *Maturitas*, 10:181-92, 1988.

JUDD, H.L.; JUDD, G.E.; LUCAS, W.E.; YEN, S.S.C. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentrations of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39:1020, 1974.

JUDD, H.L.; CLEARY, R.E.; CREASMAN, W.T.; FIGGE, D.C.; KASE, N.; ROSENWAKS, Z.; TAGATZ, G.E. Estrogen replacement therapy. *Obstet. Gynecol.*, 58:267-75, 1981.

JUDD, H.L.; MELDRUM, D.R.; DEFTOS, L.J.; HENDERSON, B.E. Estrogen replacement therapy: indications and complications. *Annals of Internal Medicine*, 98:195:205, 1983.

JUDD, H.L.; CEDARS, M.I. Nonoral routes of estrogen administration. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 14:269-98, 1987.

KOMM, B.S.; TERPENING, C.M.; BENZ, D.J.; GRAEME, K.A.; GALLEGOS, A.; KORE, M.; GREENE, G.L.; O'MALLEY, B.W.; HAUSSLER, M. Estrogen binding receptor on RNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*, 241:81, 1988.

KUHL, H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas*, 12:171-97, 1990.

KUPPERMAN, H.F.; BLATT, N.H.G.; WIESBADER, H.; FILLER, W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *Endocrinology*, 13:688-703, 1953.

KUTTEN, F.; SPRITZER, P.; GOMPEL, A.; MALET, C.; MAUVAIS-JARVIS, P. Estradiol and progesterone interaction on their target tissues. Implications on replacement therapy for menopause. In: COURTOIS, Y.; FORETTE, B.; KUOOLE, P. *Modern Trends in Aging Research*. J. Libbey Eurotext, London, 1986. p. 101.

LAQUEUR, E.; HART, P.C.; JONGH, S.E.; WIJSENBEEK, J.A. Over de bereiding, de chemische en pharmacologische eigenschappen van het hormoon van den oestrischen cyclus. *Natuurkunde*, 34:1270-80, 1925.

LARAGH, J.H. Oral contraceptive-induced hypertension - Nine years later. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 126:141-7, 1976.

LARAGH, J.H.; SEALEY, J.E. The renin-aldosterone axis for blood pressure, electrolyte homeostasis, and diagnosis of high blood pressure. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.H. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8. ed., WB Saunders Company, Philadelphia. p. 1064, 1988.

LINDSAY, R.; AITKEN, J.M.; ANDERSON, J.B.; HART, D.M.; MACDONALD, E.B.; CLARK, A.C. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. *Lancet*, 1:1038-41, 1976.

LINDSAY, R.; HART, D.M.; CLARK, D.M. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet. Gynecol.*, 63:759-63, 1984.

LOBO, R.A. Absorption and metabolic effects of different types of estrogens and progestogens. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 14:143-68, 1987.

LOBO, R.A. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet. Gynecol.*, 75 (suppl 4):18s-25s, 1990.

LOBO, R.A. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73:925-30, 1991.

LONDON, N.S. & HAMMOND, C.B. *The Climacteric*. In: SCOTT, J.R.; DI SAIA, P.J.; HAMMOND, C.B.; SPELLACY, W.N. *Obstetrics and Gynecology - Danforth*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1990. p. 853.

LUOTOLA, H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol-17B substitution. *Ann. Clin. Res.*, 15:8-12, 1983.

LYRENAS, S.; CARLSTROM, K.; BACKSTROM, T.; von SCHOULTZ, B. A comparison of serum oestrogen levels after percutaneous and oral administration of oestradiol-17B. *British J. Obstet. Gynaecol.*, 88:181-7, 1981.

MARANON, G. *The Climacteric - The Critical Age*. St. Louis, Mosby, 1929.

MAUVAIS-JARVIS, P.; ELKIK, F.; GOMPEL, A.; MERCIER-BODARD, C.; KUTTEN, F.; GUYENNE, P.N.; CORVOL, P. Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerides in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 143:388-92, 1982.

MAXWELL, M.H.; WAKS, A.V.; SCHROTH, P.C.; KARAN, M.; DORNFELD, L.P. Error in blood pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet*, 3:33, 1982.

McGILL Jr., H.C. Sex steroid hormone receptors in the cardiovascular system. *Postgrad. Med. Apr*:64-8, 1989.

MEADE, T.W. Oral contraceptives, clotting factors and thrombosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142:745-50, 1982.

MENARD et al. *Endocrinology*, 86: 774, 1970

MENARD, J.; CATT, K.J. Effects of estrogen treatment on plasma renin parameters in the rat. *Endocrinology*, 92:1382-8, 1973.

MILLER-BASS, K.; ADASHI, E.Y.; Current status and future prospects of transdermal estrogen replacement therapy. *Fertility and Sterility*, 53:961-74, 1990.

MOON, T.E. Estrogens and disease prevention. *Arch. Intern. Med.*, 151:17-18, 1991.

MORJANI, S.; DUPONT, A.; LABRIE, F.; de LIGNIERES, B.; CUSAN, L.; DUPONT, P.; MAILLOUX, J.; LUPIEN, P.J. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73:373-9, 1991.

NICHOLS, K.C.; SCHENKEL, L.; BENSON, H. 17 β -estradiol for postmenopausal estrogen replacement therapy. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 39:230-45, 1984.

NOTELOVITZ, M. Exercise, nutrition and the coagulation effects of estrogen replacement on cardiovascular health. *Obstetr. Gynecol. Clin. North Am.*, 14:121-41, 1987.

NASJLETTI et al. *Endocrinology*, 85: 967, 1969.

OSORIO, M.C.; VITOLA, D.; SPRITZER, P.M. .Uso do gel de estradiol-17 β percutâneo no tratamento substitutivo de pacientes pós-menopáusicas hipertensas. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 36/2:40-3, 1992.

PETITTI, D.B.; FERLMAN, J.A.; SIDNEY, S. Noncontraceptive estrogens and mortality: long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study. *Obstet. Gynecol.*, 70:289-93, 1987.

PFEFFER, R.I.; VAN DEN NOORT, S. Estrogen use and stroke risk in postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.*, 103:445-56, 1976.

PFEFFER, R.I. Estrogen use, hypertension and stroke in postmenopausal women. *J. Chron. Dis.*, 31:389-98, 1978.

PIATO, S.; SANTOS, R.E.; WEHBA, S.; ALDRIGHI, J.M.; TEDESCO, J.J.A. Terapêutica estroprogestativa contínua em 30 mulheres na pós-menopausa. Aspectos clínicos e endometriais. Anais da 3. Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, 1989. p. 5.

POWERS, M.S.; SCHENKEL, L.; DARLEY, P.E.; GOOD, W.R.; BALESTRA, J.C.; PLACE, V.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17- β -estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152:1099-106, 1985.

ROLLESTON, H.D. The endocrine organs in health and disease, with a historical review. Oxford University Press, London, 1936.

SAMSIDÉ, G. Introduction to steroids in the menopause. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166 (6-2): 1980-5, 1992.

SARREL, P.M. Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas*, 590:287-98, 1990.

SCHIFF, I.; SELA, H.; CRAMER, D.; TULCHINSKY.; RYAN, K. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil. Steril.*, 37:79-82, 1982.

SCOTT, R.T.; ROSS, B.; ANDERSON, C.; ARCHER, D.F. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: A crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet. Gynecol.*, 77:758-64, 1991.

SELBY, P.L.; MCGARRILE, H.H.G.; PEACOCK, M. Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotropin release, bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology*, 30:241-9, 1989.

SHERWIN, B.B.; GELFAND, M.M. A prospective one year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on clinical symptoms and lipoproteins effects. *Obstet. Gynecol.*, 73:759-66, 1989.

SITRUK-WARE. Peri et post-ménopause. In: MAUVAIS-JARVIS et SITRUK-WARE. *Médecine de la reproduction*. 2. ed., Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1986. p. 449.

SMITH, P. Postmenopausal urinary symptoms and hormone replacement therapy. *Br. Med. J.* 2:941-5, 1976.

SPRITZER, N.; SPRITZER, T.S.; RODRIGUES, R. Acetato de guanabenz e lípidos séricos. Avaliação seqüencial durante um ano. *Arq. Bras. Cardiol.*, 51:193-7, 1988.

STAMPFER, M.J.; WILLET, W.C.; COLDITZ, G.A.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; HENNEKENS, C.H. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 313:1044-9, 1985.

STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease. *Prev. Med.*, 20:47-63, 1991.

STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLET, W.C. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 325:756-62, 1991.

STEINGOLD, K.A.; LAUFER, L.; CHETKOWSKI, R.J. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61:627-32, 1985.

STUMPF, P.G. Pharmacokinetics of estrogen. *Obstetr. Gynecol.*, 75 (suppl): 9s-13s, 1990.

STURDEE, D.W.; WADE-EVANS, T.; PATERSON, M.E.L.; THOM, M.; STUDD, J.W. Relations between bleeding pattern, endometrial histology and oestrogen treatment in menopausal women. *Br. Med. J.*, 1:1575-7, 1978.

SULLIVAN, J.M.; DER ZWAAG, R.V.; HUGHES, J.P. Estrogen replacement and coronary heart disease: effect on survival in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.*, 150:2557, 1990.

TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. Le couple et la sexualité à la ménopause. In: TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. La ménopause. Masson, Paris, 1990. p. 57.

TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. L'hormonothérapie substitutive. In: TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. La ménopause. Masson, Paris, 1989. p. 105.

TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. L'ostéoporose. In: TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. La ménopause. Masson, Paris, 1990. p. 83.

TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. Ménopause et société. In: TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. La ménopause. Masson, Paris, 1989. p. 4.

TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. Peau et ménopause. In: TAURELLE, R. & TAMBORINI, A. La ménopause. Masson, Paris, 1990. p. 65.

THALABARD, J.C.; PRUD'HOMME, J.F.; MAUVAIS-JARVIS, P. Cycle menstruel humain. In: MAUVAIS-JARVIS et SITRUK-WARE, R. Médecine de la Reproduction. 2. ed., Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1986. p. 166.

UTIAN, W.H. The fate of the untreated menopause. *Obstetr. Gynecol. Clin. North Am.*, 14:1-11, 1987.

UTIAN, W.H. Current perspectives in the management of the menopausal and postmenopausal patient: introduction. *Obstetr. Gynecol.*, 75 (4 suppl.):1s-2s, 1990.

VANDENBROUCKE, J.P. Postmenopausal oestrogen and cardioprotection. *Lancet*, 337:883-4, 1991.

WALSH, B.W.; SCHIFF, I.; ROSNER, B.; GREENBERG, L.; RAVNIKAK, V.; SACKS, F.M. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.*, 325:1196-204, 1991.

WEHBA, S. Teste da progesterona para detecção de lesões hiperplásicas do endométrio em mulheres na pós-menopausa. Tese de Doutorado. Curso de Pós-graduação da Escola Paulista de Medicina, 1988.

WHITEHEAD, M.I.; KING, R.J.B.; McQUEEN, J.M.C.; CAMPBELL, S. Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during estrogen/progestogen therapy. *J. R. Soc. Med.*, 72:322-7, 1979.

WILLIAMS, J.K.; ADAMS, M.R.; KLOPFENSTEIN, S. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*, 81:1680-7, 1990.

WILSON, P.W.F.; GARRISON, R.J.; CASTELLI, W.P. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. *N. Engl. J. Med.*, 313:1038-43, 1985.

WREN, B.G.; BROWN, L.B.; ROUTLEDGE, D.A. Differential clinical response to estrogens after menopause. *Med. J. Aust.*, 2:329, 1982.