

LUIZ CEZAR FERNANDES VILODRE

**AVALIAÇÃO ENDÓCRINA E RESPOSTA ENDOMETRIAL DE
PACIENTES PÓS-MENOPÁUSICAS HIPERTENSAS EM TERAPIA DE
REPOSIÇÃO HORMONAL COM 17 β -ESTRADIOL PERCUTÂNEO
ASSOCIADO À PROGESTERONA MICRONIZADA NATURAL VIA
VAGINAL**

Orientadora: Prof. Dra. Poli Mara Spritzer

Coorientadora: Prof. Dra. Maria Celeste W. Osório

*Dissertação apresentada à Universidade Federal do
Rio Grande do Sul como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Biológicas:
Fisiologia.*

Porto Alegre, 1999.

LUIZ CEZAR FERNANDES VILODRE

AVALIAÇÃO ENDÓCRINA E RESPOSTA ENDOMETRIAL DE
PACIENTES PÓS-MENOPÁUSICAS HIPERTENSAS EM TERAPIA DE
REPOSIÇÃO HORMONAL COM 17 β -ESTRADIOL PERCUTÂNEO
ASSOCIADO À PROGESTERONA MICRONIZADA NATURAL VIA
VAGINAL

1999

“O botão desaparece na flor que desabrocha, como se ela o negasse; da mesma forma, o fruto coloca-se em lugar dela como se a existência da flor fosse falsa. Essas formas não apenas diferem, mas rejeitam-se como incompatíveis. Porém não só não se contradizem, como uma é tão necessária quanto a outra, e significa a vida do todo”

HEGEL

À quem teve a capacidade de cultivar a semente.

Prof. Dra. Poli Mara Spritzer

Professora Titular do Departamento de Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Prof. Dra. Maria Celeste W. Osório

Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aos que sem qualquer interesse ora foram botão, de repente a flor e inúmeras vezes o fruto.

Agradecer nunca é demais ...

Aos colegas da Unidade de Endocrinologia Ginecológica

Andréia Nacul	Liliane Herter
Ângela Farias	Maira Poy
Denusa Wiltgen	Marcelo Moreto
Elaine Mallmann	Maria Augusta Maturana
Fernando dos Reis	Renato Franjlich
Jeanete Bodaneze	Simone Matiello
Karen O Lisboa	Suzana Ruschel
Leonardo Mylius	Solange Acceta
Leopoldo Konzen	

Aos incansáveis colaboradores

Dr. Francisco Luhrier – Bioquímico responsável pelo Laboratório de RIE do HCPA
Dr. José A. Magalhães – Médico responsável pela realização das ultra-sonografias pélvicas transvaginais
Dra. Marinês Barra – Médica patologista responsável pelos exames histológicos
Dra. Helena Corletta
Dra. Ilma Simone B da Silva
Dra. Lucia Pelandra

Cecília Eich	Maristela Padilha Souza
Iracema Vera Soares	Miriam Gil da Silva
Lucia Maribel Flesch	Uiraçara N da Silva

Aos colegas, médicos residentes e funcionários do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 HISTÓRICO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL	1
1.2 ENDOMÉTRIO	4
1.3 PROGESTERONA E PROGESTOGÊNIOS	6
1.4 ESTROGÊNIOS	7
1.5 OBJETIVOS	10
2. PACIENTES E MÉTODOS	11
2.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA	11
2.1.1 Fator em Estudo.....	11
2.1.2 Desfecho Principal.....	11
2.1.3 Desfechos Secundários	11
2.2 PACIENTES.....	12
2.2.1 Critérios de Inclusão.....	12
2.2.2 Critérios de Exclusão.....	12
2.2.3 Fluxograma	12
2.2.4 Tratamento Hormonal.....	13
2.3 MÉTODOS.....	15
2.3.1 Exames Laboratoriais.....	15
2.3.2 Exames de Imagem	15
2.3.3 Exame da Cavidade Uterina para Avaliação Histológica do Endométrio	15
2.3.4 Outros Exames.....	15
2.3.5 Coleta de Sangue e Preparo das Amostras	15
2.3.6 Dosagens Hormonais.....	16
2.3.6.1 <i>Hormônio Folículo Estimulante e Hormônio Luteinizante</i>	16
2.3.6.2 <i>Estradiol</i>	16
2.3.7 Ultra-Sonografia Pélvica Transvaginal.....	17
2.3.8 Histeroscopia Diagnóstica.....	17
2.3.9 Biópsia de Endométrio.....	21
2.3.10 Avaliação Histológica.....	21
2.3.10.1 <i>Inclusão e Corte</i>	21
2.3.10.2 <i>Datação das Biópsias Endometriais</i>	21

2.3.11	Índice de Massa Corpórea	23
2.3.12	Análise Estatística	23
2.3.12.1	<i>Montagem do Banco de Dados</i>	23
2.3.12.2	<i>Apresentação das Variáveis</i>	23
2.3.12.3	<i>Transformações de Variáveis</i>	23
2.3.12.4	<i>Descrição Inicial na Linha de Base</i>	24
2.3.12.5	<i>Comparações Entre os Grupos</i>	25
2.3.13	Considerações Éticas	25
3	RESULTADOS	26
3.1	DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA	26
3.2	VARIAÇÕES DAS CONCENTRAÇÕES HORMONAIS	26
3.3	AVALIAÇÃO DA ESPESSURA ENDOMETRIAL	32
3.4	AVALIAÇÃO HISTEROSCÓPICA DA CAVIDADE UTERINA	32
3.5	AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DAS BIÓPSIAS ENDOMETRIAIS	34
3.6	VARIAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA	34
3.7	AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE SANGRAMENTO	34
4	DISCUSSÃO	38
5	CONCLUSÕES	50
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
	ANEXOS	61
	Banco de Dados	
	Consentimento Informado	
	Protocolo de Pesquisa	

LISTA DE ABREVIATURAS

ARP	Atividade de Renina Plasmática
BD	Bilirrubina Direta
BT	Bilirrubina Total
CEE	Estrogênio Equino Conjugado
DELFLA	Fluoroimunoensaio a Tempo de Resolução
FA	Fosfatase Alcalina
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HMIPV	Hospital Materno Infantil Presidente Vargas
IMC	Índice de Massa Corporal
IRMA	Ensaio Imunorradiométrico
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
MPA	Acetato de Medroxiprogesterona
SHBG	Proteína Ligadora de Hormônios Sexuais
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TVS	Ultra-Sonografia Transvaginal
UEG	Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. Imagens fotográficas referentes a achado histeroscópico de endométrio atrófico (A), proliferativo (B) e secretor (C). 20
- FIGURA 2. Níveis séricos de FSH antes do início da TRH, aos 3, 6, 9, 12 meses de tratamento e 3 meses após a suspensão do mesmo..... 29
- FIGURA 3. Concentrações séricas de LH antes do início da TRH, aos 3, 6, 9, 12 meses de tratamento e 3 meses após a suspensão do mesmo..... 30
- FIGURA 4. Variabilidade dos níveis séricos de estradiol antes do início da TRH, 3, 6, 9, 12 meses de tratamento e 3 meses após a suspensão do mesmo..... 31
- FIGURA 5. Avaliação ecográfica da espessura endometrial antes do início da TRH, aos 6 meses e 12 meses de tratamento..... 32
- FIGURA 6. Achados endometriais sob visão histeroscópica. (A) Antes de iniciar a TRH. (B) Aos 6 meses. (C) Aos 12 meses de tratamento..... 33
- FIGURA 7. Representação do índice de massa corpórea antes do início da TRH e ao término dos 12 meses de tratamento..... 36
- FIGURA 8. (A) - Apresentação do padrão de sangramento das 20 pacientes ao longo dos 12 meses de tratamento. (B) - Comparação entre os grupos que apresentaram sangramento “frequente” e “raro ou ausente” quanto a idade, IMC e anos pós-menopausa..... 37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Controle de qualidade para o FSH e LH.....	16
TABELA 2. Controle de qualidade para o estradiol	17
TABELA 3. Critérios para classificação endometrial ao exame histeroscópico.....	19
TABELA 4. Critérios para datação da biópsia endometrial.....	22
TABELA 5. Características clínicas das pacientes sob uso de amlodipina e antes da terapia de reposição hormonal.	27
TABELA 6. Perfil hormonal e espessura endometrial antes do tratamento de reposição hormonal.	28
TABELA 7. Avaliação histológica das biópsias endometriais antes de iniciar a TRH (inicial), aos 6 meses e 12 meses de tratamento.....	35

RESUMO

A terapia de reposição hormonal (TRH), que teve seu início na década de 70, vem sofrendo uma atualização constante no sentido de poder proporcionar uma melhor qualidade de vida para as mulheres que se encontram no climatério. Observa-se desde então que inúmeras alternativas de tratamento, drogas, doses e vias de administração tem sido estudadas no sentido de reduzir o impacto de efeitos adversos e o número de contra-indicações ao uso de TRH. Se por um lado existem benefícios bem definidos, por outro, ainda necessitaremos mais tempo para avaliar a sua real segurança em situações específicas.

Este trabalho teve por objetivo principal o estudo da resposta endometrial sob a ação do estrogênio natural percutâneo associado à progesterona natural via vaginal em mulheres hipertensas leve ou moderadas. Os objetivos secundários foram a avaliação da efetividade do esquema de reposição hormonal utilizado, através dos níveis séricos do hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e estradiol, a variabilidade do peso através do índice de massa corpórea (IMC), assim como a presença de sangramento vaginal. Vinte mulheres na pós-menopausa, hipertensas leves ou moderadas, previamente estabilizadas com amlodipina, utilizaram o 17 β estradiol percutâneo, na dose de 1,5 mg/dia associado a progesterona natural micronizada, 100 mg/dia, via vaginal, em esquema seqüencial de 21/28 dias, durante 12 meses. O endométrio foi analisado antes do início da TRH, aos 6 e 12 meses de tratamento através de ultra-sonografia pélvica transvaginal (TVS) e histeroscopia diagnóstica com biópsia seguida de estudo histológico. As gonadotrofinas séricas e o estradiol foram coletados antes do início do tratamento, aos 3, 6, 9, 12 e três meses após o término do mesmo e analisadas utilizando kits comerciais de dosagem. O sangramento vaginal foi

registrado todas as vezes que ocorreu e analisado no término do estudo. O índice de massa corpórea foi calculado através da medida do peso e altura antes do início do tratamento e ao término dos 12 meses.

O endométrio apresentou-se atrófico em 95% das pacientes antes do início do tratamento mantendo-se assim em 55% delas ao término do mesmo. As demais apresentaram variações entre endométrio proliferativo e secretor, porém nenhum caso de hiperplasia ou câncer endometrial foi diagnosticado. A medida da espessura endometrial pela ultra-sonografia pélvica transvaginal não apresentou modificações ao longo do tratamento. A histeroscopia diagnóstica inicial demonstrou a presença de pólipos na cavidade uterina em 5 pacientes, porém o endométrio manteve-se com espessura menor do que 4 mm durante todo o tratamento. Os níveis de gonadotrofinas apresentaram uma diminuição significativa, sendo maior para o FSH do que para o LH, mantendo-se assim durante todo o tratamento. O estradiol apresentou um aumento estatisticamente significativo dos níveis séricos durante todo o período de uso da medicação. O índice de massa corpórea não apresentou variações significativas. Quanto ao sangramento, a população estudada pôde ser dividida em dois grupos, “raro ou ausente” e “freqüente”, que quando comparados entre si mostrou apenas o índice de massa corpórea estatisticamente maior no grupo com sangramento “freqüente”.

Assim, o uso deste esquema de reposição hormonal trouxe um aumento dos níveis de estradiol, diminuição dos níveis de gonadotrofinas e não alterou o índice de massa corpórea. O sangramento vaginal esteve presente em 70% das pacientes classificadas como apresentando sangramento “freqüente” e em 30% como sangramento “raro ou ausente”. Porém, apesar do endométrio sofrer modificações histológicas durante o uso deste esquema de reposição hormonal, não apresentou alterações patológicas como hiperplasia e câncer endometrial.

ABSTRACT

Hormonal Replacement Therapy (HRT), which began in the 70's has been changing constantly in order to propiciate better quality of life to women in the climacterium. It has been observed that many alternative treatments, drugs, doses and administration were studied to reduce the impact of side-effects and the number of contraindications to the use of HRT. There are well-defined benefits, but we still need more time to evaluate the real security of HRT in specific situations.

The main objective of this work is to study the response of the endometrial behavior under the action of percutaneous natural oestrogen associated with the natural progesterona via the vagina of slightly or moderately hypertense women.

The secondary objectives are: the evaluation of the effectiveness of the hormonal replacement scheme used, through the blood levels of the follicle stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH) and oestradiol; the study of the variability of weight through the index of corporeal mass (ICM) as well as the investigation on the presence of vaginal bleeding.

Twenty women in the post-menopause period, slightly or moderately hipertense, and previously stabilized with amlodipine, used the 17 β percutaneous oestradiol (1.5 mg/day) associated with the natural micronized progesterone (100 mg/day), via the vagina, in a sequencial scheme of 21/28 days, during 12 months. The endometrium was analysed before the begining of the HRT, in the 6 and 12 month of the treatment through a transvaginal pelvic ultrasound (TVS) and diagnostic histeroscopy with biopsy followed by a histologic study. The gonadotrophins and the oestradiol were collected before the begining of the treatment in the 3, 6, 9, 12 months and 3 months after its ending; they were analysed using comercial dosage kits. The

vaginal bleeding was recorded whenever it happened and analysed at the end of the study. The index of corporeal mass was calculated from the measurements of weight and height before the beginning of the treatment and at the end of the 12 month period.

The endometrium appeared atrophic in 95% of the patients before the beginning of the treatment without changes in 55% of them at the end of the treatment. The other patients displayed variations between a proliferative and a secretory endometrium, but no cases of hyperplasia or endometrial cancer were diagnosed. The endometrial width measured with TVS did not show changes throughout the treatment. The diagnostic histeroscopy showed the presence of polyps in the uterus of 5 patients, but the endometrium displayed a width smaller than 4 mm throughout the treatment. Gonadotrophins' levels showed significant reduction, which was larger for the FSH than for the LH; this resulted valid throughout the treatment. Oestradiol levels displayed a statistically significant increase during the period of the medication. The index of corporeal mass did not vary significantly. As for the vaginal bleeding we observed the presence of two groups: "rare or absent" and "frequent". When compared against each other we noticed that only the ICM was statistically larger in the group with "frequent" bleeding.

Therefore the use of this scheme of hormonal replacement caused an increase in oestradiol levels, a decrease in the gonadotrophins levels and did not change the ICM. Vaginal bleeding was present in 70% of the patients classified in the "frequent" group and in 30% of those in the "rare or absent" group.

Despite the histologic changes in the endometrium during this hormone replacement scheme, no pathological changes, like hiperplasia and endometrial cancer, were noticed.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

O início da terapia de reposição hormonal data de meados de 1970, quando às mulheres pós-menopáusicas foram prescritos estrogênios sem contraposição da progesterona. Inicialmente o esquema utilizado era cíclico, com três semanas de uso diário de estrogênio e uma semana de intervalo, durante o qual poderia ocorrer sangramento uterino (WHITEHEAD & FRASER, 1987). Em 1975 surgiram os primeiros relatos associando o uso do estrogênio isolado com um aumento na incidência de carcinoma endometrial (SMITH *et al.*, 1975; ZIEL & FINKLE, 1975; MACK *et al.*, 1976). Estudos de caso controle e de coorte não deixaram dúvidas em relação à associação estrogênios/câncer endometrial e evidenciaram uma relação direta entre a dose e o tempo de uso (GRAMER & KNAPP, 1979). Outros estudos não só vieram confirmar os achados iniciais como também demonstraram um aumento na incidência de sangramento vaginal anormal, aumento do número de curetagens uterinas e um aumento na prevalência cumulativa de histerectomias chegando a atingir valores de 28,2% em mulheres que usavam o estrogênio contra 5,3% nas que não o faziam (BRINTON, HOOVER, 1993).

Porém, se por um lado os estudos epidemiológicos mostraram as desvantagens em relação a este tipo de reposição, também mostraram os aspectos positivos concluindo que o câncer de endométrio nas mulheres que usavam os estrogênios era predominantemente de grau 1 com diagnóstico precoce em estágio 1 e com uma menor invasão miometrial (CHU, SCHWEID, WEISS, 1982), o que implicava diretamente numa taxa de sobrevida maior quando comparado com as mulheres com câncer endometrial que não os usavam (COLLINS, ALLEN, DONNER, 1980).

Conseqüentemente, reduzindo a dose do estrogênio reduziria o grau de estímulo do mesmo minimizando o risco de hiperplasia e carcinoma endometrial, porém, estudos de Christensen (CHRISTENSEN *et al.*, 1982) nesta mesma época definem a importância do uso dos estrogênios em relação a prevenção da osteoporose e a conservação da massa óssea na pós-menopausa, como também as doses adequadas do mesmo para que esta seja realmente efetiva. Assim, a dose adequada em relação à proteção óssea ficou definida como 2 mg de valerato de estradiol e 0,625mg de estrógeno conjugado diário (CHRISTIANSEN *et al.*, 1980; (CHRISTENSEN *et al.*, 1982). Porém, apesar da diminuição das dosagens estrogênicas ambos ainda são capazes de levar a uma proliferação endometrial (WHITEHEAD, 1978).

A partir daí foram investigadas estratégias para reduzir o risco de carcinoma endometrial associado aos estrogênios exógenos. Em 1986 Gambrell publica o seu estudo sobre o Teste da Progesterona prévio ao uso da terapia estrogênica demonstrando que o mesmo tinha a capacidade de diagnosticar precocemente lesões precursoras do câncer endometrial (GAMBRELL, 1986). No mesmo estudo realizado no *Wildorf Hall USAF Medical Center*, é demonstrado de forma conclusiva, não só o efeito protetor endometrial da progesterona quando associado aos estrogênios, mas também a menor incidência de câncer de endométrio em relação às mulheres que não fazem a terapia de reposição hormonal.

Estudos histológicos prospectivos demonstraram que a incidência de hiperplasia em mulheres pós-menopáusicas recebendo terapia estrogênica sem contraposição com progesterona foi de 15 a 30%. Quando o progestogênio foi associado durante 7 dias a cada mês houve uma redução significativa para 3% a 4% (WHITEHEAD, 1978). Studd e colaboradores estenderam o uso desta para 10 dias no mês reduzindo a incidência para 2% (STUDD *et al.*, 1978), porém o máximo efeito protetor foi obtido ao usar o progestogênio durante 12 a 13 dias a cada mês (STUDD *et al.*, 1978; WHITEHEAD *et al.*, 1982).

Se por um lado a ação do progestogênio determina benefícios inquestionáveis em relação ao endométrio, também pode trazer desvantagens, contrapondo-se aos efeitos benéficos dos estrogênios na redução do risco de morte por doença cardíaca

isquêmica (ROSS *et al.*, 1981) tanto em relação aos efeitos sobre lipoproteínas quanto em relação aos efeitos diretos sobre os vasos. Isto torna importante não somente determinar a ação biológica dos diferentes tipos de estrogênios sobre o endométrio da mulher menopáusicas mas também o tempo, a característica e o efeito da dose mínima efetiva dos progestogênios.

Os progestogênios derivados da nor-testosterona, aumentam a concentração da insulina plasmática, refletindo uma diminuição da sensibilidade à insulina com diminuição da tolerância à glicose (SPELLACY, BUHI, BURK 1975, 1981). Da mesma forma, também diminuem a concentração da fração da lipoproteína de alta densidade (HDL) plasmática (BRADLEY *et al.*, 1978; LARSSON-COHN *et al.*, 1981). Ambos são considerados efeitos adversos potencialmente graves uma vez que a incidência de doença cardiovascular está inversamente relacionada com a concentração desta lipoproteína. Assim, a redução do HDL colesterol é mais pronunciada nos progestogênios derivados da 19-nortestosterona do que nos derivados da 17- α -hidroxiprogesterona (GUNNAR *et al.*, 1979). No que se refere à hiperinsulinemia, esta é considerada fator de risco cardiovascular em especial por sua ação de estímulo à proliferação de células musculares lisas da parede vascular.

A cardiopatia coronariana representa a principal causa de morte em mulheres climatéricas nos países industrializados, sendo que a hipertensão arterial sistêmica constitui-se num dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença coronariana aterosclerótica. Estudos observacionais mostram claramente que a TRH leva a uma redução na incidência de isquemia e acidente cardiovascular (CHRISTENSEN *et al.*, 1982), resultados estes conseguidos através da manutenção de um perfil lipídico favorável no plasma (WALSH *et al.*, 1991), inibição da oxidação das lipoproteínas (SACK, RADER, CANNON, 1994), efeitos vasomotores sobre a coronária (GILLIGAN, QUYYUMI, CANNON, 1994) e o sistema arterial sistêmico (BOURNE *et al.*, 1990), efeitos antagonistas sobre o cálcio (COLLINS *et al.*, 1993) e aumento na atividade fibrinolítica (KROON, SILVERSTOLPE, TENGBORG, 1994).

Embora a TRH possa reduzir o risco de eventos cardiovasculares, seu uso em mulheres hipertensas na pós-menopausa ainda não é comum, provavelmente devido

aos achados anteriores de prevalência aumentada da hipertensão nas usuárias de anticoncepcionais orais combinados com estrogênio e progestogênio. Contudo, estudos epidemiológicos tem demonstrado que a elevação da PA está relacionada ao uso dos estrógenos orais, o mesmo não acontecendo com a reposição através de estrogênios naturais de uso transdérmico ou percutâneo (TEODORA *et al.*, 1999; WENDER, VITOLA, SPRITZER, 1997) . Da mesma forma, os efeitos dos progestogênios tem relação direta com suas características químicas. O acetato de medroxiprogesterona (MPA), além de ter um efeito vasoconstritor sobre a parede arterial pode também ter efeito sobre a função cardíaca o qual não é observado com o uso da progesterona natural. (ROSANO *et al.*, 1996).

1.2 ENDOMÉTRIO

A cavidade uterina apresenta-se recoberta pelo endométrio, que apesar de a recobrir em toda a sua extensão apresenta respostas hormonais diferenciadas de acordo com o local anatômico do órgão. Assim, o segmento uterino inferior ou ístmo é menos responsivo aos hormônios esteróides ao contrário do corpo uterino onde o endométrio apresenta uma resposta exuberante às trocas hormonais (DALLENBACH-HELWEGG, 1987). O endométrio apresenta uma camada superficial que é pouco responsiva aos hormônios esteróides, uma camada funcional que traduz as trocas ocorridas durante as fases proliferativa e secretora e uma camada basal, responsável pela regeneração.

A camada funcional, durante a fase secretora, sob a ação do estrogênio mas principalmente da progesterona, divide-se em “stratum compactum” que apresenta um estroma denso com glândulas retas e finas e o “stratum spongiosum”, logo abaixo desta, onde ocorre o maior grau de responsividade hormonal, traduzindo a intensa modificação do padrão estromal e glandular característico desta fase (MAZUR & KURMAN, 1995).

A camada basal (*stratum basale*), é o local de regeneração da camada funcional, e não apresenta modificações cíclicas, assim como não descama durante a menstruação. As glândulas apresentam-se fracamente proliferativas exceto na gravidez,

quando tornam-se secretoras, mostrando uma aparência inativa em um estroma denso irrigado por artérias espirais (HELLER, 1994).

As características histológicas do endométrio mudam de acordo com a idade cronológica da mulher, apresentando características próprias em cada fase. Assim, no período pós nascimento imediato, pode apresentar um aspecto proliferativo em resposta à passagem hormonal materna, retornando após à uma fase inativa que permanece durante toda a infância.

Após a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, a mulher passa a apresentar ciclos menstruais regulares como reflexo de sua produção hormonal adequada, ciclos ovulatórios, passando a apresentar três fases endometriais bem distintas dentro do ciclo menstrual, quais sejam: endométrio proliferativo, endométrio secretor e endométrio menstrual. Os critérios foram bem estabelecidos pelo clássico trabalho de Noyes e colaboradores em 1950 quando dataram as modificações endometriais baseados em um conceito de um ciclo padrão de 28 dias, onde o primeiro dia corresponde ao primeiro dia da menstruação, com a ovulação ocorrendo no 14º dia do ciclo e com o início das modificações pós-ovulatórias no 16º dia (NOYES, HERTIG, ROCK, 1950).

Com a diminuição do conteúdo folicular ao longo dos anos, os ovários vão diminuindo gradativamente sua produção hormonal até a parada definitiva dos ciclos menstruais. A resposta a nível endometrial é de uma atrofia, onde não se observa mais as camadas superficiais permanecendo apenas a camada basal. Apesar do endométrio tornar-se fracamente proliferativo (inativo) ou atrófico, ele não perde a sua capacidade de resposta aos hormônios esteróides.

1.3 PROGESTERONA E PROGESTOGÊNIOS

Os progestogênios podem dividir-se em basicamente duas classes:

- Derivados da 17 α -hidroxiprogesterona. Seu principal representante é o acetato de medroxiprogesterona, contém 21 átomos de carbono em sua estrutura e apresentam um espectro de atividade semelhante ao do hormônio endógeno, os quais são freqüentemente utilizados em associação aos estrogênios na terapia de reposição hormonal.
- Derivadas da 19-nortestosterona os quais historicamente tem sido os compostos associados aos estrogênios na composição dos contraceptivos orais.

Por muitos anos, a progesterona natural não pôde ser usada clinicamente por via oral devido sua rápida inativação pelo fígado e sua pobre biodisponibilidade (MORVILLE, *et al.*, 1982), até que estudos demonstraram que a progesterona micronizada era prontamente absorvida quando administrada por via oral e que esta rota oferecia melhores alternativas quando comparada com outras vias de administração (KINCL, CIACCIO, BENAGIANO, 1978; FERRE *et al.*, 1984; MAXSON & HARGROVE, 1985).

Porém, a partir do clássico estudo de Whitehead publicado em 1980, onde é demonstrada a absorção e o metabolismo da progesterona micronizada, surgem as primeiras perspectivas de seu uso clínico. Quanto à absorção, os autores demonstram que somente 25% da dose ingerida via oral aparece na circulação periférica. Após a absorção, ocorre a conversão para 3 α -glicuronide-pregnanediol, 20- α -dihidroxiprogesterona e 17- α -dihidroxiprogesterona. A 20- α -dihidroxiprogesterona é o seu metabólito ativo, e tem a capacidade de atingir tecidos alvos como o endométrio. Porém não é feita nenhuma menção neste estudo quanto à dose ideal antiproliferativa em endométrio previamente tratado com estrogênio (WHITEHEAD *et al.*, 1980). LANE *et al.* (1983) e MAXSON & HARGROVE (1985) demonstram que pelo menos 200 mg/dia durante 10 dias devem ser usados para antagonizar os efeitos proliferativos estrogênicos a nível endometrial. Porém, a medida que a progesterona oral micronizada passou a ser utilizada em larga escala para uma variedade de problemas

clínicos, alguns efeitos colaterais importantes da mesma foram observados. Efeitos menores como sedativos e hipnóticos (SEYLE, 1942), e efeitos de maior importância como vertigens e sonolência (LIGNIERES & VINCENS, 1982; DENNERSTEIN *et al.*, 1985), os quais manifestam-se gradativamente de acordo com a via de administração e a dose utilizada. Doses de 100mg/dia já podem apresentar sonolência quando administrados por via oral, porém esta não é observada quando a via de administração é vaginal (ARAFAT *et al.*, 1988; SPRITZER *et al.*, 1996).

NILIUS & JOHANSSON (1971) demonstraram a absorção da progesterona natural quando aplicada por via vaginal comparando-a com as vias retal e intramuscular. A administração intravaginal de um supositório de 100 mg produz a concentração sérica máxima de 13,5 ng/ml quatro horas após a aplicação, reduzindo-se gradualmente nas próximas oito horas, permanecendo ainda acima dos níveis da fase folicular após as primeiras 24 horas. Os autores sugerem ainda que, para a manutenção de níveis plasmáticos estáveis compatíveis com a fase lútea, a aplicação deveria ser repetida a cada 12 horas. Mais tarde GLAEZENER, BAILEY, HULL (1985) e colaboradores estudam a efetividade da administração vaginal da progesterona comparando o veículo utilizado na composição dos supositórios e concluem que os supositórios à base de manteiga de cacau utilizados por Nilius apresentam uma liberação mais rápida da substância quando comparado com supositórios à base de polietileno glicol e de cera. Concluem que as doses são diferentes para atingir os mesmos níveis plasmáticos, pois a liberação do hormônio faz-se de maneira diferente, indicando que com este último a aplicação diária possa ser efetiva. Estes estudos baseiam-se na comparação de níveis plasmáticos em relação à fase lútea e não da ação dos mesmos sobre o endométrio.

1.4 ESTROGÊNIOS

Os estrogênios tem como principais indicações o uso nos anticoncepcionais orais e na terapia de reposição hormonal. As considerações farmacológicas nestas indicações são substancialmente diferentes principalmente no que diz respeito à estrutura química dos estrogênios utilizados e as doses empregadas. Nos

anticoncepcionais orais o estrogênio mais freqüentemente utilizado é o etinil estradiol enquanto na TRH a preferência é para o estrogênio natural, 17β estradiol, e seus derivados, ou ésteres de estrona os quais apresentam uma potência menor. Assim, as doses utilizadas são menores do que na anticoncepção oral. Apesar dos efeitos adversos apresentarem uma relação com a dose e tipo de estrogênio, a incidência destes também estará relacionada com a via de administração dos mesmos. Embora os estrogênios encontrem-se disponíveis para praticamente todas as vias de administração, a terapia de reposição hormonal tem sido realizada pelas vias oral, transdérmica, percutânea e mais recentemente pelos implantes subcutâneos.

O 17β -estradiol é o estrogênio natural mais importante porém por si só não é utilizado freqüentemente por via oral pois devido ao seu extenso metabolismo intestinal e hepático pela primeira passagem apresenta uma baixa biodisponibilidade. Porém, na forma micronizada que permite uma ampla absorção torna-se efetivo por esta via (MARTIN, BURNIER, GREANEY, 1972; ENGLUND & JOHANSSON, 1981). O estradiol quando administrado por via oral é convertido para estrona no intestino e no fígado levando a concentrações plasmáticas elevadas desta e conseqüentemente uma razão estrona/estradiol maior do que 1, não restabelecendo a condição pré menopáusicas onde esta razão é inferior a 1 (ENGLUND & JOHANSSON, 1981; TOWNSEND *et al.*, 1981).

Outros estrogênios sintéticos tais como as preparações com estrogênios conjugados também podem ser utilizados por esta via porém mesmo respeitando a especificidade da absorção da droga também apresentam primeira passagem hepática e com isto a razão estrona/estradiol final será maior do que 1.

A administração do estradiol via transdérmica, ao evitar a primeira passagem hepática, reduz o impacto na síntese de proteínas promovendo uma liberação hormonal mais lenta, com uma distribuição sistêmica e níveis plasmáticos mais constantes quando comparado com a via oral. Desta forma, apresentam um perfil endocrinológico mais natural onde a estrona não predomina sobre o estradiol. Desde seu início os "patches" vem sofrendo aprimoramento na sua confecção no sentido de diminuir a incidência de reações cutâneas. Porém, mesmo com os adesivos matriciais onde o

hormônio encontra-se dentro de uma fina camada adesiva e não mais em um reservatório, estes efeitos ainda não foram totalmente eliminados.

Para evitar as desvantagens dos “patches”, foi desenvolvido uma aplicação não oclusiva do gel contendo o 17 β -estradiol, para aplicação percutânea. O gel com formulação hidroalcoólica apresenta como ingrediente ativo o estradiol o qual é absorvido através da pele enquanto o componente alcoólico é rapidamente evaporado. Estudos de JÄRVINEN *et al.* (1997), definiram o impacto na absorção relacionado ao tamanho da área de aplicação do mesmo. A maior absorção do estradiol quando aplicado em pequenas áreas está relacionada com um maior gradiente de concentração deste na pele o que aumenta a difusão do esteróide através da superfície em direção as camadas mais profundas e à circulação sistêmica (SCHEUPLEIN & BLANK, 1971). Concluem que a melhor absorção do estradiol foi alcançada quando aplicado em áreas de 200 cm² e 400 cm². Da mesma forma, estudaram o efeito da limpeza da pele com água após a aplicação do gel e o seu efeito sobre a absorção. Concluíram que após 30 minutos da aplicação do gel o uso de água e sabões não mais interferiram nos níveis plasmáticos do estradiol.

Poucos estudos estão disponíveis quanto ao local ideal para a aplicação da droga, uma vez que a absorção das drogas de uma maneira geral depende de inúmeros fatores, muitos deles, praticamente não estudados. Baseado em um dos fatores que diz que a taxa de penetração através da pele é inversamente relacionada a sua espessura (IDSON, 1975), a maioria dos estudos utilizando o estradiol na forma de gel o aplicam na porção medial das coxas. Outros locais freqüentemente utilizados são o abdome, entre a cicatriz umbilical e a inserção dos pelos pubianos e a face anterior do antebraço.

1.5 OBJETIVOS

Baseado nos estudos apresentados, a Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), elaborou um protocolo de pesquisa de terapia de reposição hormonal utilizando estrogênio natural percutâneo associado a progesterona natural via vaginal em mulheres pós menopáusicas hipertensas leves ou moderadas. Este estudo multidisciplinar, que durou doze meses, teve por objetivos o estudo da variação da pressão arterial, do perfil lipídico, do metabolismo ósseo e do comportamento endometrial.

Os objetivos desta dissertação de mestrado são:

1. Estudo do endométrio ao longo dos doze meses de tratamento para a avaliação:
 - 1.1 Clínica, através da ocorrência de sangramentos
 - 1.2 Ultra-sonográfica, através da espessura endometrial
 - 1.3 Histeroscópica, para estudo da cavidade uterina
 - 1.4 Anatomopatológica, através de biópsias endometriais

2. Avaliar a efetividade do esquema de reposição hormonal utilizado através dos níveis séricos de FSH, LH e estradiol.

3. Análise da variabilidade do peso corporal através do IMC.

2 PACIENTES E MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA

Ensaio clínico não controlado (com controle tipo antes e depois).

2.1.1 Fator em Estudo

Terapia de reposição hormonal com 17 β estradiol percutâneo na dose de 1,5 mg/dia associado a 100 mg/dia de progesterona natural micronizada, via vaginal, em regime cíclico de 21/28 dias.

2.1.2 Desfecho Principal

Modificações endometriais ao longo dos 12 meses de tratamento, avaliadas através de estudo anátomo-patológico.

2.1.3 Desfechos Secundários

- Sangramento vaginal.
- Variações dos níveis séricos de estradiol, hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante.
- Modificações da espessura endometrial avaliadas por ultra-sonografia.
- Alterações da cavidade uterina e endometrial por histeroscopia.
- Diferenças entre os índices de massa corpórea pré e pós-tratamento.

2.2 PACIENTES

Vinte mulheres climatéricas pós-menopáusicas e com hipertensão arterial leve ou moderada encaminhadas dos ambulatórios de ginecologia do HCPA e do ambulatório de climatério do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas de Porto Alegre (HMIPV) foram selecionadas para fazer parte do presente protocolo de pesquisa da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do HCPA, segundo os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo:

2.2.1 Critérios de Inclusão

1. Menopausa natural há pelo menos 1 ano.
2. Presença de útero e ovários.
3. Hipertensão leve a moderada (sistólica ≥ 140 e < 180 e diastólica ≥ 90 e < 110 mmHg).
4. Sintomas Climatéricos.

2.2.2 Critérios de Exclusão

1. Hipertensão severa (sistólica ≥ 180 e diastólica ≥ 110 mmHg).
2. Diabete Mellitus.
3. Doença Tromboembólica.
4. Índice de massa corpórea superior a 32 Kg/m^2 .
5. História ou evidência de hiperplasia ou câncer endometrial ou mamário.
6. Uso de qualquer medicamento hormonal nos últimos 3 meses.
7. Uso de medicamentos hormonais de depósito nos últimos 6 meses.

2.2.3 Fluxograma

Primeiramente, as pacientes foram submetidas a anamnese , exame físico geral e ginecológico incluindo palpação das mamas e coleta de exame citopatológico de colo uterino. A seguir, as pacientes foram submetidas à suspensão gradativa dos medicamentos anti-hipertensivos em uso durante um período de 15 dias permanecendo então sem medicação pelo mesmo espaço de tempo (wash-out

period) a fim de determinar especificamente o grau de hipertensão. Durante estas quatro semanas as pacientes foram examinadas semanalmente na UEG onde foram realizadas as medidas da frequência cardíaca e pressão arterial na posição supina e ortostática após um período de repouso mínimo de 15 minutos. Todas as pacientes foram orientadas a controlar a pressão arterial durante o intervalo das suas visitas hospitalares e caso apresentassem níveis de pressão sistólica ≥ 180 mmHg e pressão diastólica ≥ 140 mmHg deveriam dirigir-se ao setor de emergência do HCPA. Nenhuma paciente apresentou níveis de hipertensão que necessitasse atendimento de urgência.

Na quarta semana, após a confirmação da presença de HAS leve ou moderada, foram solicitados os exames laboratoriais, de imagem e histológico abaixo descritos e iniciada a medicação anti-hipertensiva. A droga utilizada foi a amlodipina, em uma dose inicial de 5 mg/dia, V.O. sendo esta aumentada semanalmente até a estabilização da pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg e a pressão arterial diastólica abaixo de 90 mmHg. A partir deste momento, a posologia foi mantida fixa para cada paciente durante todo o período de tratamento e iniciada a terapia de reposição hormonal.

Durante o tratamento as pacientes foram avaliadas clinicamente, todos os meses. Os exames laboratoriais foram repetidos aos 3, 6, 9, 12 meses de tratamento e 3 meses após a suspensão do mesmo. A ultra-sonografia pélvica transvaginal, a histeroscopia diagnóstica e a biópsia endometrial foram repetidas aos 6 meses e ao final dos 12 meses de tratamento.

2.2.4 Tratamento Hormonal

O 17-B estradiol, Oestrogel® (Besins-Iscovesco, France) foi administrado via percutânea, em forma de gel hidroalcoólico contendo 0,6 mg de 17 β estradiol por grama, na dose de 1,5mg (2,5 mg de gel) por dia, em regime cíclico de 21 / 28 dias, durante 12 meses. As pacientes foram orientadas para aplicá-lo na região abdominal, entre a cicatriz umbilical e a inserção dos pelos pubianos, ou na face

anterior do braço, preferentemente no mesmo horário e à noite. Orientação específica foi dada para que não houvesse contato da área medicada com as mamas.

A progesterona natural micronizada, Utrogestan® (Besins-Iscovesco, France), em forma de comprimido de 100 mg, foi utilizada por via vaginal em regime cíclico de 21 / 28 dias, durante 12 meses. As pacientes foram orientadas para que aplicassem o comprimido de progesterona natural no fundo vaginal, à noite e que permanecessem deitadas por pelo menos três horas após a aplicação do mesmo.

2.3 MÉTODOS

2.3.1 Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais solicitados foram colesterol total, HDL, lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), fosfatase alcalina (FA), potássio, hematócrito, hemoglobina, atividade de renina plasmática (ARP), aldosterona, anti-trombinaIII, estradiol, uréia, creatinina, bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), glicemia jejum, glicemia após 2h da ingestão de 75g de glicose, FSH e LH.

2.3.2 Exames de Imagem

Foram realizados ultra-sonografia pélvica transvaginal, mamografia bilateral, densitometria óssea e ecocardiograma.

2.3.3 Exame da Cavidade Uterina para Avaliação Histológica do Endométrio

Foi realizado histeroscopia diagnóstica seguida de biópsia endometrial.

2.3.4 Outros Exames

Exame de fundo de olho e eletrocardiograma.

2.3.5 Coleta de Sangue e Preparo das Amostras

Todas as pacientes foram orientadas a dirigirem-se à Unidade de Endocrinologia Ginecológica (UEG) às 7:30 horas, em jejum de pelo menos 12 horas quando todas as coletas eram realizadas. Após, o material coletado era encaminhado ao Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde o sangue era centrifugado a 3000 rpm durante 10 min e o soro estocado em frasco a - 20° C até a data das dosagens hormonais.

2.3.6 Dosagens Hormonais

2.3.6.1 *Hormônio Folículo Estimulante e Hormônio Luteinizante*

As amostras de soro foram encaminhadas ao Laboratório de Radioimunoensaio do HCPA onde foram dosados os hormônios FSH e LH pelo método Ensaio Imunorradiométrico (IRMA) cujo fabricante é a BIODATA de origem italiana. O controle de qualidade para a dosagem dos referidos hormônios pode ser observada na Tabela 1.

TABELA 1. Controle de qualidade para a dosagem do FSH e LH

Hormônio	Perfil Intra-ensaio		Perfil Entre-ensaio	
FSH	CV dose baixa	15,7%	CV dose baixa	18,9%
	CV dose média	8,1%	CV dose média	12,7%
	CV dose alta	8,2%	CV dose alta	10,8%
LH	CV dose baixa	15,7%	CV dose baixa	18,9%
	CV dose média	7,9%	CV dose média	12,7%
	CV dose alta	7,9%	CV dose alta	10,9%

2.3.6.2 *Estradiol*

O estradiol também foi dosado no Laboratório de Radioimunoensaio do HCPA pela técnica de Fluor- imunoensaio a tempo de resolução (DELFA) tendo como fabricante WALLAC e país de origem a Finlândia. A Tabela 2 mostra o controle de qualidade utilizado na dosagem do estradiol.

TABELA 2. Controle de qualidade para a dosagem do estradiol

Hormônio	PERFIL INTRA-ENSAIO		Perfil Entre-ensaio	
	CV dose baixa	12,5%	CV dose baixa	21,0%
ESTRADIOL	CV dose média	5,5%	CV dose média	13,0%
	CV dose alta	9,6%	CV dose alta	12,7%

2.3.7 Ultra-Sonografia Pélvica Transvaginal

As medidas da espessura endometrial foram realizadas sempre pelo mesmo ultra-sonografista, tendo sido utilizado um aparelho de ultra-som da marca Toshiba, modelo Sonolayer SSH - 140 A com sonda transvaginal de 6 MHZ de frequência.

O exame foi realizado após a paciente ter esvaziado a bexiga, em posição de exame ginecológico e precedido por um exame pélvico bimanual. O transdutor foi protegido por um condom não lubrificado sendo a seguir recoberto por uma pequena quantidade de gel.

O endométrio é identificado ao longo do eixo longitudinal do útero em um plano onde a cavidade endometrial é observada desde o canal cervical até a borda do fundo uterino. Neste plano a maior espessura endometrial é medida através da marcação das bordas mais externas do limite entre a mais alta ecogenicidade endometrial e a área hipoecogênica subjacente que representa a camada mais interna hipovascularizada do miométrio.

2.3.8 Histeroscopia Diagnóstica

Todas as histeroscopias foram realizadas pelo autor, com um histeroscópio de Hamou cuja camisa externa mede 5 mm de diâmetro e com uma ótica de 30 graus. A fonte de iluminação foi de luz fria, da marca Storz com 150W. A distensão da cavidade uterina foi realizada com gás carbônico através de insuflador, Microhisteroflador da marca Storz, em volume que variou entre 12ml - 45ml/min e

pressão que não ultrapassou 90 mmHg. A maioria dos procedimentos (44 exames) foram realizados sem necessidade de qualquer tipo de anestesia. Em 7 pacientes foi realizado anestesia local, via paracervical, injetando-se 10 ml de lidocaína a 1%, 5ml em cada lado da cervice (às 4 e 8 h). Seis exames foram realizados sob sedação anestésica endovenosa com fentanil 50–100ug, seguido de propofol 1-4 mg/Kg/peso e ventilação sob máscara quando necessário. Todos os procedimentos realizados foram registrados em um protocolo onde consta a descrição detalhada do canal cervical, cavidade uterina, aspecto endometrial e óstios tubários. Nos casos de pólipos ou miomas endometriais estes foram biopsiados de forma dirigida e encaminhados para estudo anátomo-patológico. A exérese definitiva dos mesmos deu-se após o término do estudo.

O exame histeroscópico teve como objetivo o diagnóstico de patologias intracavitárias, principalmente a identificação de áreas endometriais de crescimento suspeito ao longo da terapia de reposição hormonal. Assim, seguiu-se uma seqüência na realização do exame, quais sejam: estudo da mucosa endocervical, da morfologia uterina, das regiões cornuais e dos orifícios tubários, do aspecto macroscópico da mucosa endometrial seguido da medida de sua espessura e finalmente da reavaliação do ístmo uterino e do estudo morfológico do canal cervical.

O endométrio apresenta uma variação específica do ponto de vista macroscópico segundo a fase do ciclo em que se encontre durante o menacme, o que permite uma classificação histeroscópica própria. No período pós menopáusico e na vigência de terapia de reposição hormonal combinada estas fases deixam de existir, levando à necessidade de uma classificação mais simplificada que inclui as categorias de endométrio atrófico, proliferativo e secretor (Tabela 3). A imagem fotográfica dos três principais achados histeroscópicos pode ser observada na Figura 1.

TABELA 3. Critérios para classificação endometrial ao exame histeroscópico

Endométrio	Características
	Cavidade reduzida
ATRÓFICO	Coloração branco amarelada ou amarelo ocre, opaco. Superfície lisa e uniforme com ausência de vasos e orifícios glandulares. Raros cistos de retenção. Espessura endometrial ausente. Endométrio hipotrófico de coloração avermelhada.
PROLIFERATIVO	Zonas de pontilhado glandular ou cistos de retenção não uniforme, sugerindo endométrio proliferativo inicial porém com irregularidades na superfície. Espessura endometrial inferior a 3 mm.
SECRETOR	Presença de glândulas dilatadas de pequeno a médio tamanho, esparsas, com fase de maturação desigual, superfície irregular que podem contactar-se entre si. Endométrio de base amarelada, brilhante, aveludado. Espessura de 5 mm.

Adaptado de NICOLAU, R.L. Tratado y Atlas de Histeroscopia, 1990.

(A)

(B)

(C)

FIGURA 1. Imagens fotográficas referentes a achado histeroscópico de endométrio atrófico (A), proliferativo (B) e secretor (C).

2.3.9 Biópsia de Endométrio

A biópsia de endométrio foi realizada sempre na terceira semana de tratamento de acordo com os parâmetros abaixo citados:

Quando a histeroscopia diagnóstica identificou uma área de maior relevância macroscópica na cavidade uterina a biópsia foi realizada de forma dirigida através de uma pinça específica para biópsia da marca Storz, com abertura de 3 mm.

Quando a histeroscopia diagnóstica apresentou um endométrio sem qualquer relevância macroscópica, a biópsia foi realizada através de uma cureta fenestrada do tipo Sims, número 0, coletando material de quatro quadrantes específicos: face anterior do corpo uterino, face posterior do corpo uterino, parede lateral esquerda do corpo uterino e parede lateral direita do corpo uterino.

2.3.10 Avaliação Histológica

2.3.10.1 *Inclusão e Corte*

As amostras fixadas em formaldeído foram desidratadas em etanol a concentrações crescentes, variando de 70% a 99% (6 x 60 min cada), depois imersas em xilol (2 x 60 min) e em duas parafinas a 60° (2 x 60). A seguir foram incluídas em blocos de parafina. Os blocos foram resfriados a cerca de -10° C e seccionados num micrótomo em cortes de 4 micras de espessura que, dispostos num banho aquecido, foram delicadamente transferidos para as lâminas de vidro. A seguir, as lâminas foram aquecidas em estufa a 60° C por 20 min para deixar escorrer o excesso de parafina dos cortes histológicos. Uma lâmina de cada paciente foi submetida à coloração de rotina por hematoxilina-eosina para permitir a datação histológica do endométrio.

2.3.10.2 *Datação das Biópsias Endometriais*

As amostras endometriais coradas por hematoxilina-eosina foram analisadas individualmente pelo autor e pela patologista segundo os critérios de Noyes para datação histológica. As principais características observadas foram o formato do epitélio luminal, o tamanho, densidade e formato das glândulas endometriais, a

espessura, densidade e grau de edema do estroma, a presença de vacúolos periféricos no epitélio glandular e de secreção na luz das glândulas. Os critérios correspondentes a cada fase do ciclo menstrual estão sintetizados na Tabela 4.

TABELA 4. Critérios para datação da biópsia endometrial

Endométrio	Características
Proliferativo Inicial	Poucas glândulas retas com epitélio luminar, cúbico num estroma fusiforme e edemaciado. Artérias espirais retas e com parede fina.
Proliferativo Intermediário	Maior número de glândulas levemente tortuosas. Estroma fusiforme e edemaciado. Epitélio luminar – pseudoestratificado e com inúmeras mitoses.
Proliferativo tardio	Presença de glândulas endometriais tortuosas com epitélio luminar, altamente estratificado e estroma denso.
Periovulatório ou de Interfase	Glândulas tortuosas com vacuolização subnuclear focal e figuras mitóticas abundantes. Presença de glândulas com vacuolização subnuclear difusa.
Secretor inicial	Glândulas tortuosas com vacuolização subnuclear difusa, algumas com pseudoestratificação, outras com vacuolização uniforme. Figuras mitóticas variáveis. Estroma edemaciado e não decidualizado.
Secretor intermediário	Glândulas tortuosas com epitélio luminar secretor não vacuolizado e com secreção luminar. Estroma edemaciado, não decidualizado.
Secretor tardio	Glândulas tortuosas, com epitélio luminar secretor não vacuolizado. Estroma com graus variados de pré-decidualização, iniciando ao redor das arteríolas espiraladas -14° dia pós ovulação - Menstruação eminente e extensas zonas de hemorragia estromal, intersticial estão presentes. Glândulas secretoras com exaustão da secreção.
Endométrio Menstrual	Camada compacta desintegra-se e vêem-se inúmeras áreas de hemorragia. Glândulas endometriais com aspecto estrelado e com exaustão da secreção. Dia 2 ou 3 – desintegração da compacta e da maior parte da esponjosa.

Adaptado de Noyes et al. Dating the endometrial biopsy. Fertil. Steril, 1950.

2.3.11 Índice de Massa Corpórea

O índice de massa corpórea foi calculado pela fórmula peso (kg)/altura (m²).

2.3.12 Análise Estatística

2.3.12.1 Montagem do Banco de Dados

Todas as informações obtidas foram armazenadas em um banco de dados diretamente no pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, versão 8.0) onde foram realizadas a limpeza dos dados (verificação e correção de erros).

Após a elaboração do banco de dados foi realizada uma conferência manual de todas as informações do protocolo de registro de todas as participantes do estudo.

2.3.12.2 Apresentação das Variáveis

As variáveis contínuas (idade, idade da menopausa, tempo de amenorréia, índice de massa corpórea e espessura endometrial) com distribuição simétrica foram medidas através da média e desvio padrão.

As variáveis contínuas com distribuição assimétrica (FSH, LH e estradiol) foram descritas através da mediana e amplitude.

As variáveis: biópsia de endométrio, avaliação histeroscópica, com sangramento e sem sangramento no intervalo da TRH e com sangramento e sem sangramento durante a TRH são variáveis categóricas, descritas sob a forma de proporções.

2.3.12.3 Transformações de Variáveis

Os resultados da avaliação histeroscópica foram codificados uma vez que cada paciente poderia apresentar diagnósticos diferentes ao longo dos 12 meses de tratamento. Assim, foram criadas 5 categorias, quais sejam:

- 0 – pacientes que não realizaram exame histeroscópico
- 1 – Endométrio atrófico

2 – Endométrio proliferativo

3 – Endométrio secretor

4 - Endométrio patológico

Da mesma forma os resultados das biópsias endometriais (anátomo-patológico) também foram codificados em 7 categorias:

1- Endométrio atrófico

2- Endométrio proliferativo inicial

3- Endométrio proliferativo intermediário

4- Endométrio proliferativo tardio

5- Endométrio secretor inicial

6- Endométrio secretor tardio

7- Endométrio patológico

A avaliação do sangramento vaginal, no intervalo da medicação e durante o uso do mesmo, consistiu em variáveis dicotômicas com a mesma codificação:

0 – Ausência de sangramento vaginal

1 – Presença de sangramento vaginal

2.3.12.4 Descrição Inicial na Linha de Base

A verificação de pressupostos de normalidade e igualdade das variâncias foi realizada com tabelas de frequência para todas as variáveis de interesse e gráficos (histogramas, diagramas de caixa e de barras). Adicionalmente, esta fase serviu para identificar possíveis erros de amplitude.

O estradiol foi a única variável que apresentou valores muito extremos, que foram todos conferidos contra a fonte original. Durante a análise, foi realizada uma correção eliminando estes valores extremos, não tendo havido diferença nas comparações que utilizavam a variável em sua forma bruta. Todas as análises apresentadas neste trabalho consideram, portanto, a segunda forma (variável bruta).

2.3.12.5 Comparações Entre os Grupos

Para as variáveis contínuas com distribuição normal foi utilizado o teste t pareado (dois momentos).

Às variáveis contínuas com distribuição muito assimétrica (FSH, LH e Estradiol) foram aplicados testes não paramétricos: teste de Friedman (para cinco momentos diferentes) e Wilcoxon (para dois momentos).

Na comparação entre os dois grupos (com sangramento e sem sangramento) foi utilizado o teste de Mann-Whitney para hormônios (FSH, LH e estradiol) e Teste t Student para as demais variáveis.

Para estas comparações, foi considerado um alfa crítico de 0,05.

2.3.13 Considerações Éticas

O protocolo do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, processo número 94124 de novembro de 1994. As pacientes foram devidamente informadas sobre os objetivos do estudo e após assinaram o termo de consentimento.

3 RESULTADOS

3.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.

O estudo incluiu vinte mulheres com idades variando entre 48 e 67 anos ($57 \pm 5,0$ anos), que tiveram menopausa natural entre os 41 e 62 anos (50 ± 5 anos) cujo tempo de amenorréia variou entre 1 e 25 anos (mediana de 4) e o índice de massa corpórea entre 21,0 e 37,2 Kg/m² ($27,8 \pm 4,0$ Kg/m²).

As características clínicas, perfil hormonal e espessura endometrial das 20 mulheres que participaram do estudo antes do início da TRH estão descritas na Tabela 5 e 6.

3.2 VARIAÇÕES DAS CONCENTRAÇÕES HORMONAIIS

A Figura 2 representa a variação das concentrações de FSH antes do início da terapia de reposição hormonal, durante os meses 3, 6, 9 e 12 de tratamento e após três meses do término do mesmo. A avaliação inicial mostrou uma concentração mediana de 71,05 mUI/ml (6,3 – 151,0 mUI/ml) a qual após o terceiro mês de tratamento mostrou uma redução para 27,25 mUI/ml (0,9 – 91,0 mUI/ml), no sexto mês 25,70 mUI/ml (0,7 – 96,5 mUI/ml), no nono mês 30,25 mUI/ml (3,0 – 84,0 mUI/ml), no décimo segundo mês 26,15 mUI/ml (2,3 – 84,4 mUI/ml) e retornando aos valores iniciais após três meses do término da TRH, com uma mediana de 73,20 mUI/ml (44,4 – 115,0 mUI/ml).

Observa-se que desde os primeiros três meses de tratamento houve uma diminuição importante dos níveis de FSH, porém com significância estatística nos meses 6, 9 e 12 ($p < 0,001$) Após o terceiro mês do término do tratamento os níveis hormonais voltam a elevar-se a valores semelhantes aos anteriores ao uso da TRH.

TABELA 5. Características clínicas das pacientes sob uso de amlodipina antes da terapia de reposição hormonal.

Paciente	Idade (anos)	Id. Men (anos)	Tempo Men (anos)	IMC (Kg/m ²)	PAS sup (mmHg)	PAS ort (mmHg)	PAD sup (mmHg)	PAD ort (mmHg)
1	61	41	20	24,6	142,6	141,2	85,2	88,4
2	63	51	12	34	159,7	143,2	90,7	82,2
3	61	51	10	25,5	163,7	150,2	81,5	80,2
4	50	48	2	32,6	119,3	119,3	82,6	80,0
5	67	42	25	30	163,4	159,7	94,7	90,1
6	59	57	2	26,3	145,0	133,5	89,0	82,5
7	60	50	10	30,8	167,1	159,5	98,6	100,5
8	54	53	1	28,6	146,0	136,3	96,0	90,0
9	56	54	2	26,5	131,7	128,8	86,3	92,8
10	64	62	2	26,5	160,5	152,4	101,4	98,6
11	49	47	2	23,4	136,6	136,0	83,0	85,3
12	56	54	2	29,7	155,2	146,2	83,0	74,2
13	64	52	12	28	152,0	136,6	77,3	75,0
14	48	43	5	21	142,0	134,2	81,5	74,8
15	59	45	14	26,4	120,6	114,3	77,3	79,3
16	54	51	3	22,7	130,0	133,4	78,0	75,4
17	56	49	7	27,1	137,1	129,1	90,6	86,6
18	59	50	9	37,2	129,0	132,3	85,2	84,8
19	54	52	2	24,9	155,1	142,0	95,1	87,4
20	49	47	2	30,5	132,0	133,0	85,0	87,5

Id. Men: idade de menopausa; Tempo Men: tempo de menopausa; IMC: índice de massa corpórea; PAS sup: pressão arterial sistólica, supina; PAS ort: pressão arterial sistólica, ortostática; PAD sup: pressão arterial diastólica, supina; PAD ort: pressão arterial diastólica, ortostática

TABELA 6. Perfil hormonal e espessura endometrial antes do tratamento de reposição hormonal.

Paciente	Estradiol (ng/ml)	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	Espes. end (mm)
1	6,2	151	48,3	6
2	10,9	44,5	15,5	2
3	14,3	21,7	12,3	4
4	16,6	76,8	28,6	3,5
5	10,2	68,6	14,2	4
6	5	60,5	24,5	4
7	6,9	100	21,1	9
8	5	76	23,4	5
9	6	67,2	28,3	4
10	7,8	91,6	18,1	8
11	23,1	82,4	36,5	7
12	14,5	50,9	26,6	4
13	13,7	61,8	29,1	3,5
14	10	80	39,3	2
15	12	76,8	38,9	7
16	1,9	138	58	7
17	9,6	6,3	9	5
18	11,9	51,4	15,5	5
19	11,5	73,5	41,5	4
20	5	50	18,5	7

Espes. end: espessura endometrial

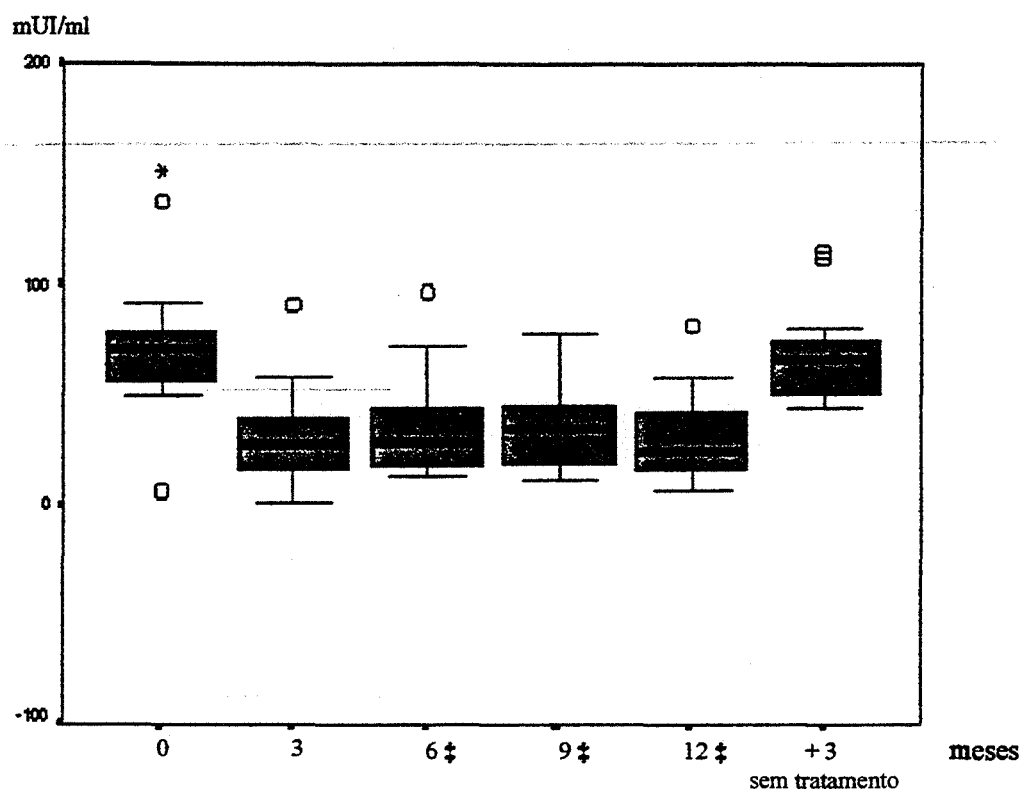


FIGURA 2. Níveis séricos de FSH antes do início da TRH, aos 3, 6, 9, 12 meses de tratamento e 3 meses após a suspensão do mesmo.

‡ ($p < 0,001$ em relação ao tempo 0).

A Figura 3 apresenta a variabilidade dos níveis séricos de LH no tempo zero, pré tratamento, durante os meses 3, 6, 9 e 12 da terapia de reposição hormonal e 3 meses após o término desta. Os níveis hormonais pré-tratamento corresponderam a uma mediana de 25,55 mUI/ml (9,0 – 58,0 mUI/ml), reduzindo para 7,80 mUI/ml (0,1-31,0 mUI/ml) após os primeiros três meses de tratamento, 10,05 mUI/ml (0,7-37,2 mUI/ml) ao sexto mês, 13,90 mUI/ml (1,1-31,0 mUI/ml) no nono mês e 11,80 mUI/ml (1,0-58,1 mUI/ml) aos doze meses. No terceiro mês após o término da TRH os valores de LH subiram para níveis correspondentes a uma mediana de 30,00 mUI/ml (19,1-162,0 mUI/ml).

Constata-se que após o terceiro mês de tratamento a concentração de LH já apresenta um diminuição a qual torna-se estatisticamente significativa aos seis meses e

aos doze meses da reposição hormonal ($p < 0,005$). No terceiro mês após o término da TRH os níveis de LH voltam a subir de forma significativa.

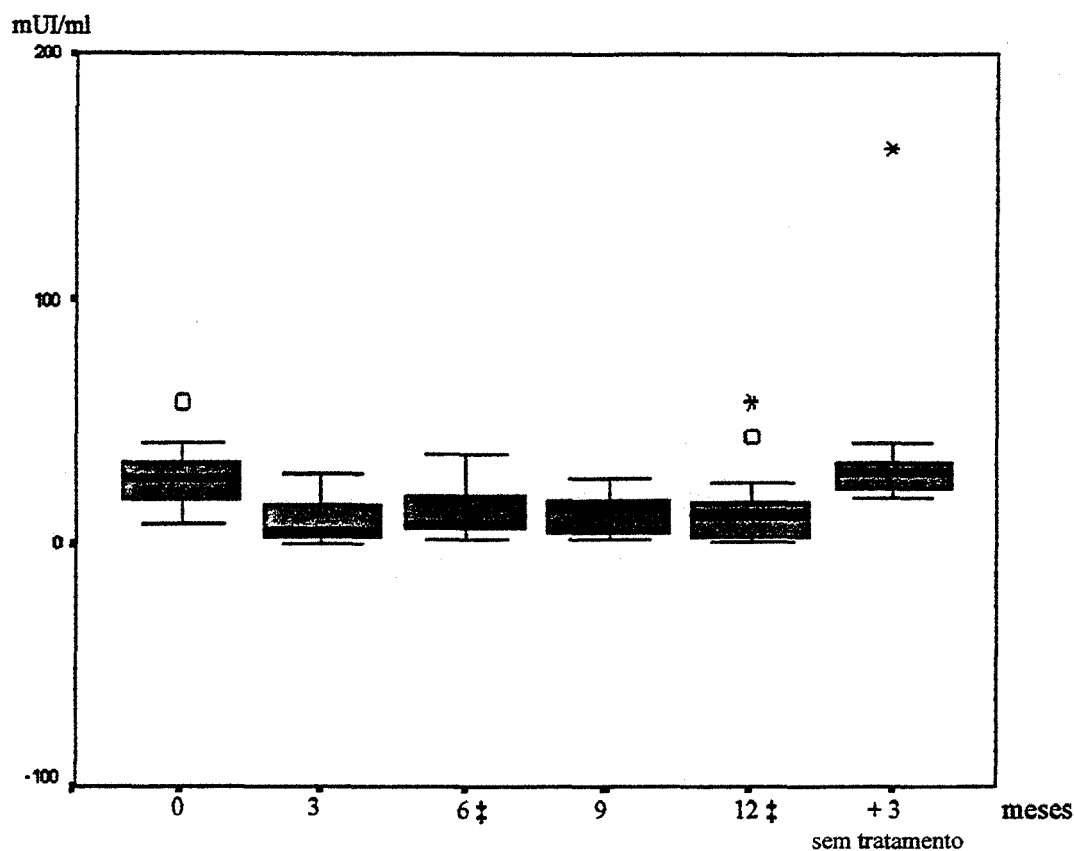


FIGURA 3. Concentrações séricas de LH antes do início da TRH, aos 3, 6, 9, 12 meses de tratamento e 3 meses após a suspensão do mesmo.
† ($p < 0,05$ em relação ao tempo 0).

Na Figura 4, pode-se observar a variação dos níveis séricos do estradiol antes do início da terapia de reposição hormonal, durante a mesma nos meses 3, 6, 9 e 12 e no terceiro mês após o término do tratamento. O valor antes de iniciar a TRH foi de uma mediana de 10,10 pg/ml (1,9 - 23,1 pg/ml), elevando-se para 67,30 pg/ml (12,0 - 429,0 pg/ml) após o terceiro mês de reposição hormonal, para 94,30 pg/ml (9,4 - 334,0 pg/ml) aos 6 meses, 84,85 pg/ml (15,4 - 321,0 pg/ml) aos 9 meses e 94,05 pg/ml (30,1 - 725,0 pg/ml) aos 12 meses. Após o terceiro mês do término do tratamento os níveis séricos do estradiol baixam para uma mediana de 21,40 pg/ml (5,0 - 61,6 pg/ml).

O aumento do estradiol foi estatisticamente significativo dos 3 meses aos 12 meses de tratamento ($p < 0,001$).

Na Figura 4, pode-se observar a variação dos níveis séricos do Estradiol antes do início da terapia de reposição hormonal, durante a mesma nos meses 3, 6, 9 e 12 e no terceiro mês após o término do tratamento. O valor antes de iniciar a TRH foi de uma mediana de 10,10 pg/ml (amplitude de 1,9 - 23,1 pg/ml), elevando-se para 67,30 pg/ml (amplitude de 12,0 - 429,0 pg/ml) após o terceiro mês de reposição hormonal, para 94,30 pg/ml (amplitude de 9,4 - 334,0 pg/ml) aos 6 meses, 84,85 pg/ml (amplitude de 15,4 - 321,0 pg/ml) aos 9 meses e 94,05 pg/ml (amplitude de 30,1 - 725,0 pg/ml) aos 12 meses. Após o terceiro mês do término do tratamento os níveis séricos do estradiol baixam para uma mediana de 21,40 pg/ml (amplitude de 5,0 - 61,6 pg/ml).

O aumento do Estradiol foi estatisticamente significativo dos 3 meses aos 12 meses de tratamento ($p < 0,001$).

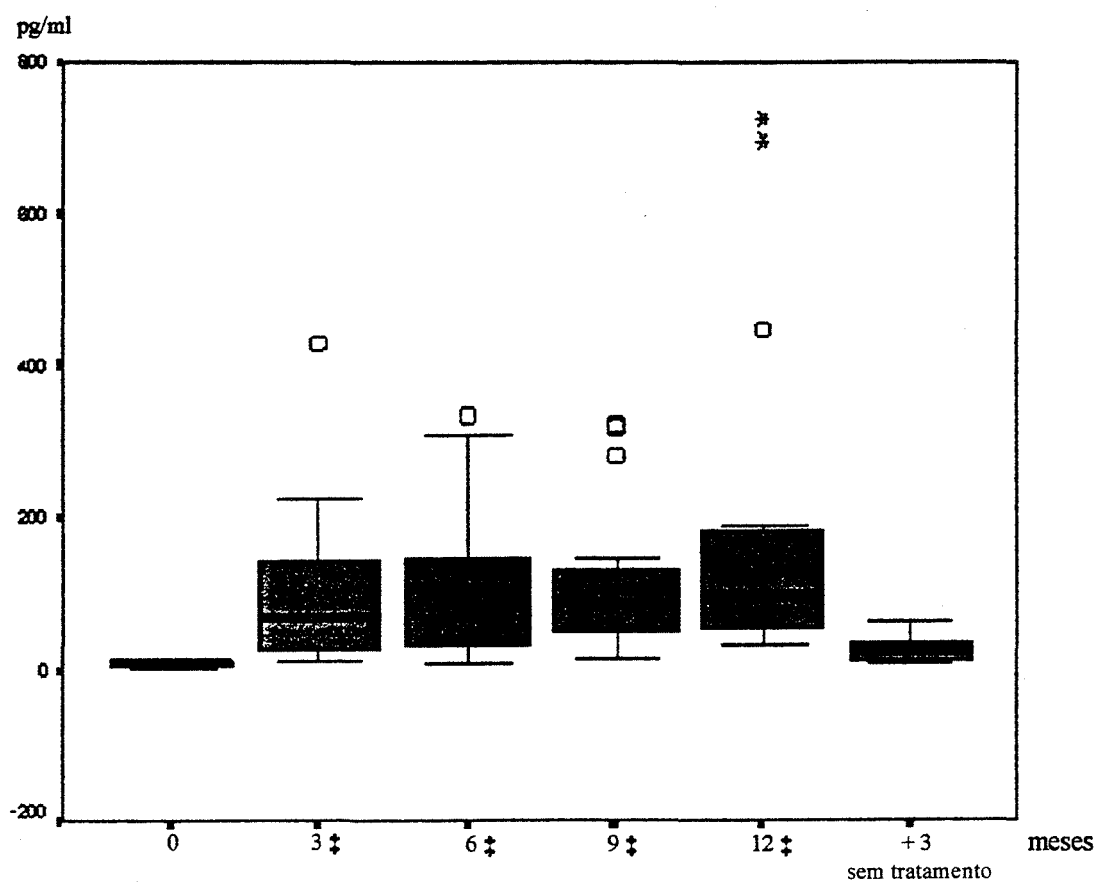


FIGURA 4. Variabilidade dos níveis séricos de estradiol antes do início da TRH, 3, 6, 9, 12 meses de tratamento e 3 meses após a suspensão do mesmo. ‡ ($p < 0,001$ em relação ao tempo 0).

3.3 AVALIAÇÃO DA ESPESSURA ENDOMETRIAL

A medida ultra-sonográfica da espessura endometrial está representada na Figura 5, sendo que a mesma foi medida antes do início da terapia de reposição hormonal e durante os 6 e 12 meses após o início da mesma. A espessura média do endométrio foi de $5,05 \pm 0,43$ mm antes de iniciar a TRH, passando para $5,53 \pm 0,53$ mm aos 6 meses de tratamento e $5,77 \pm 0,54$ mm ao final dos 12 meses, não tendo apresentado modificação estatisticamente significativa.

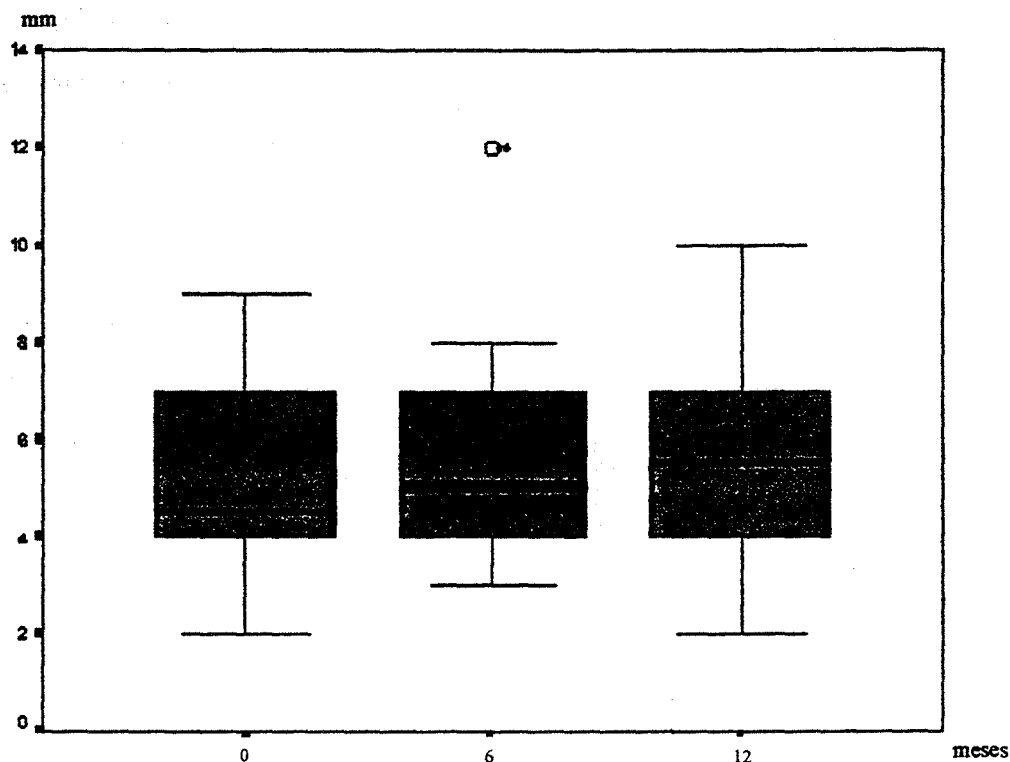


FIGURA 5. Avaliação ecográfica da espessura endometrial antes do início da TRH, aos 6 meses e 12 meses de tratamento.

3.4 AVALIAÇÃO HISTEROSCÓPICA DA CAVIDADE UTERINA

A histeroscopia diagnóstica foi realizada três vezes durante a pesquisa. A primeira, antes do início da terapia de reposição hormonal, a segunda aos 6 meses e a terceira ao final dos 12 meses de tratamento.

Conforme demonstra a Figura 6-A, no tempo Inicial 6 (30%) pacientes não realizaram o procedimento porém foram submetidas a biópsia de endométrio conforme

critérios previamente estabelecidos. Das demais 14 pacientes, 13 (65%) apresentaram endométrio do tipo atrófico e 1 (5%) endométrio com características proliferativas.

Aos seis meses de tratamento (Fig. 6-B) todas as pacientes foram submetidas ao procedimento sendo que 13 (65%) apresentaram endométrio atrófico enquanto que 5 (25%) passaram a apresentar um endométrio do tipo proliferativo e 2 (10%) endométrio com características secretoras.

Ao final dos 12 meses de tratamento (Fig. 6-C) em 12 (60%) pacientes foi diagnosticado endométrio atrófico, em 7 (35%) endométrio proliferativo e 1 (5%) endométrio de aspecto secretor.

Cinco pacientes apresentaram pólipos endometriais ao exame histeroscópico inicial não tendo apresentado modificações macroscópicas e histológicas no decorrer dos 12 meses da terapia de reposição hormonal. Após o término do tratamento as cinco pacientes foram submetidas a polipectomia por via histeroscópica com comprovação anátomo-patológica.

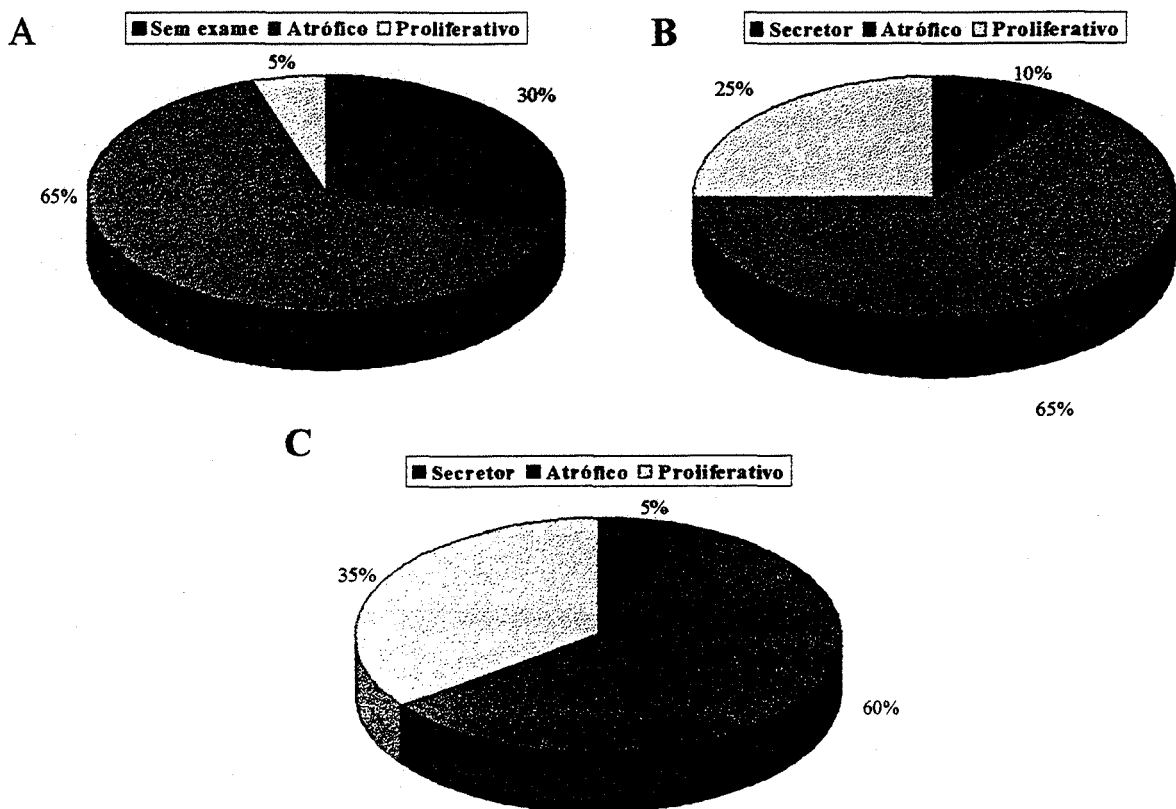


FIGURA 6. Achados endometriais sob visão histeroscópica. (A) Antes de iniciar a TRH. (B) Aos 6 meses. (C) Aos 12 meses de tratamento.

3.5 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DAS BIÓPSIAS ENDOMETRIAIS

As biópsias de endométrio foram realizadas em todas as pacientes e em todos os tempos previstos no protocolo de pesquisa. Após o início da TRH a biópsia foi realizada na vigência da terceira semana de reposição hormonal. A Tabela 7 descreve os achados para o tempo inicial (correspondeu as biópsias realizadas antes do início do tratamento) aos 6 meses e aos 12 meses de terapia de reposição hormonal.

As biópsias realizadas antes do início do tratamento apresentaram diagnóstico histológico de endométrio atrófico em 95% das vezes correspondendo a 19 pacientes sendo que em 1 (5%) paciente o diagnóstico foi de endométrio proliferativo inicial.

Aos 6 meses de tratamento 11 (55%) pacientes permaneceram com o endométrio atrófico, enquanto que 4 (20%) apresentaram endométrio do tipo proliferativo inicial, 1 (5%) endométrio proliferativo intermediário, 2 (10%) com endométrio proliferativo tardio e 2 (10%) com endométrio do tipo secretor tardio (em descamação).

Ao término dos 12 meses de tratamento 11 (55%) pacientes apresentaram diagnóstico de endométrio atrófico, 7 (35%) pacientes diagnosticou-se endométrio do tipo proliferativo inicial, 1(5%) proliferativo intermediário, 1 (5%) paciente com endométrio secretor inicial.

3.6 VARIAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA

O índice de massa corpórea, representado na Figura 7, foi de $27,81 \pm 3,96$ Kg/m² antes do início da TRH e $28,08 \pm 4,68$ no final dos 12 meses do mesmo, não apresentando modificações estatisticamente significativas.

3.7 AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE SANGRAMENTO

A Figura 8-A representa o comportamento das 20 mulheres quanto a presença ou não de sangramento durante a terapia de reposição hormonal. O sangramento que ocorreu no intervalo da medicação foi considerado como “sangramento de privação” enquanto o que ocorreu na vigência da mesma foi denominado como “escape”.

Como mostra a figura 8-A, 14 pacientes apresentaram algum tipo de sangramento em três ocasiões ou mais, independentemente se esta ocorreu no intervalo da medicação ou durante o uso da mesma. Estas pacientes foram consideradas como apresentando sangramento “freqüente”.

As 6 pacientes que sangraram 2 vezes ou menos durante todo o tratamento foram consideradas como apresentando sangramento “raro ou ausente”.

No grupo “freqüente” (14 pacientes), a paciente que sangrou menos apresentou quatro “sangramentos de privação” e um “escape” enquanto a que sangrou mais vezes apresentou onze “sangramentos de privação” e nove “escapes”.

Das 6 pacientes do grupo “raro ou ausente” duas não sangraram durante todo o tratamento, duas apresentaram um “sangramento de privação”, uma apresentou dois “sangramentos de privação” e uma teve apenas um “escape”.

A Figura 8-B compara os dois grupos (“freqüente” e “raro ou ausente”) quanto ao sangramento de privação analisando a idade das pacientes, o índice de massa corpórea e o tempo de menopausa. As pacientes do grupo “freqüente” apresentaram uma idade média de $58,1 \pm 1,3$ anos, um IMC de $29,1 \pm 1,1$ Kg/m² e um tempo médio de menopausa de $6,3 \pm 1,3$ anos. As pacientes do grupos “raro ou ausente” apresentaram uma idade média de $55,0 \pm 2,6$ anos, um IMC de $24,6 \pm 1,1$ Kg/m² e um tempo médio de menopausa de $3,8 \pm 1,3$ anos. Ao compararmos os dois grupos para as variáveis do estudo, apenas o índice de massa corpórea foi estatisticamente diferente ($p < 0,05$).

TABELA 7. Avaliação histológica das biópsias endometriais antes de iniciar a TRH (inicial), aos 6 meses e 12 meses de tratamento.

Tempo	Atrófico	Proliferativo			Secretor		
		Inicial	Intermediário	Tardio	Inicial	Intermediário	Tardio
Inicial	19	1					
6 meses	11	4	1	2			2
12 meses	11	7	1		1		
Total	41	12	2	2	1		2

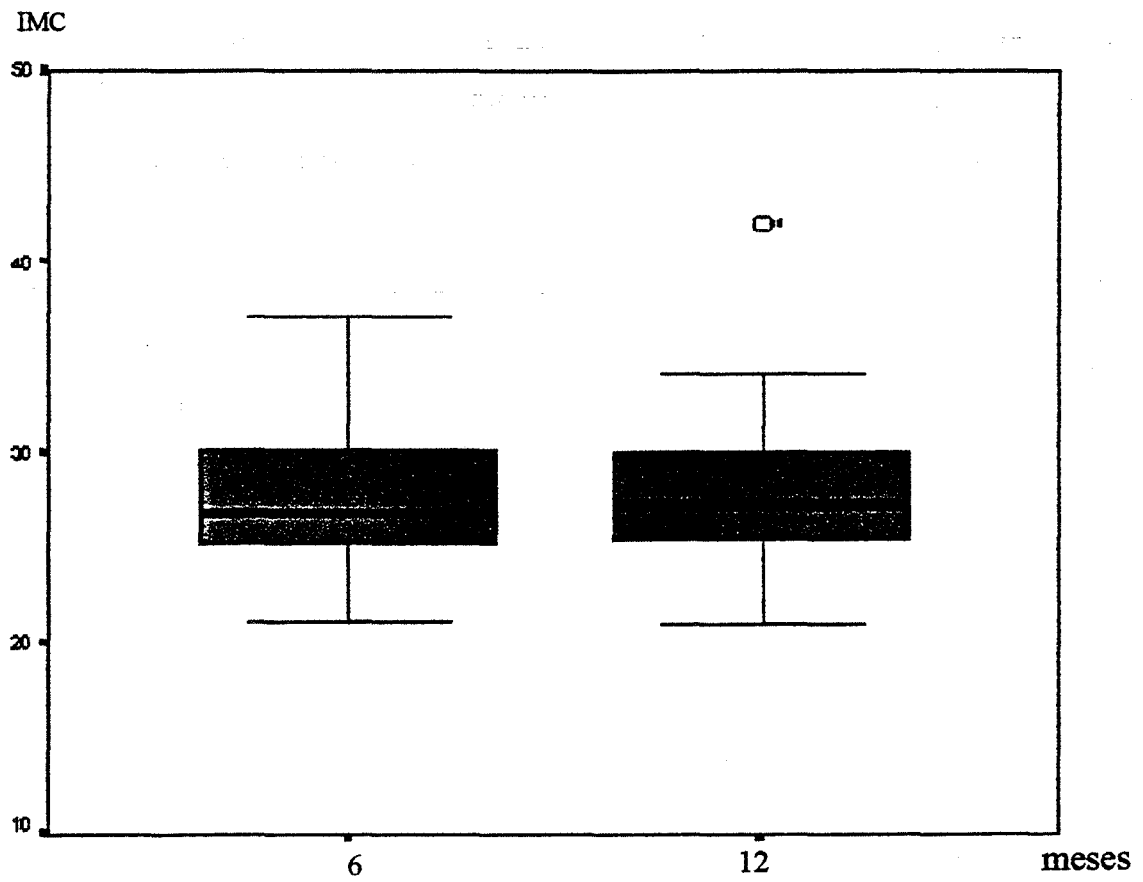


FIGURA 7. Representação do índice de massa corpórea antes do início da TRH e ao término dos 12 meses de tratamento.

Padrão de Sangramento

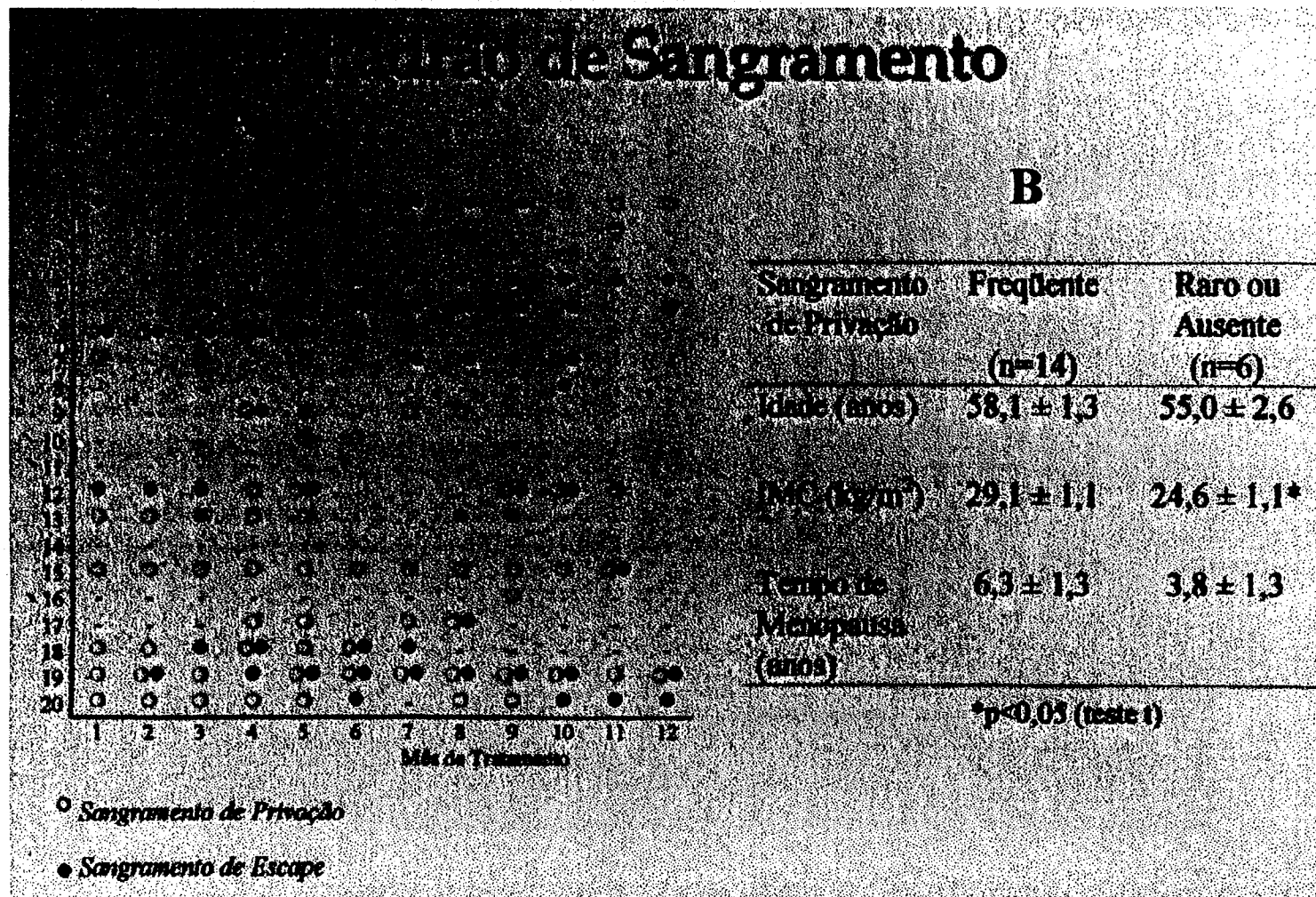


FIGURA 8. (A) - Apresentação do padrão de sangramento das 20 pacientes ao longo dos 12 meses de tratamento. (B) - Comparação entre os grupos que apresentaram sangramento “frequente” e “raro ou ausente” quanto a idade, imc e anos pós-menopausa.

4 DISCUSSÃO

Os dados apresentados neste trabalho fazem parte de um estudo mais amplo que buscou caracterizar um esquema de reposição hormonal com hormônios naturais e em doses específicas como alternativa para pacientes com fatores de risco cardiovascular, no caso, a hipertensão arterial sistêmica. Neste sentido, os dados referentes aos aspectos cardiovasculares e alterações metabólicas foram já apresentados (SPRITZER *et al.* 1996, SPRITZER *et al.*, 1998) e demonstraram a segurança deste esquema de TRH sobre níveis pressóricos, concentrações séricas de lipídios e avaliação ecocardiográfica.

No presente estudo, procuramos avaliar especificamente a efetividade deste esquema de TRH do ponto de vista clínico e hormonal, bem como testar se a adição da progesterona natural micronizada, nas doses utilizadas, permitiria uma contraposição efetiva do estímulo proliferativo endometrial ao estradiol percutâneo.

A amostra do estudo incluiu vinte mulheres com idades variando entre 48 e 67 anos ($57 \pm 5,0$ anos), que tiveram menopausa natural entre os 41 e 62 anos (50 ± 5 anos) cujo tempo de amenorréia variou entre 1 e 25 anos (mediana de 4) e todas com útero e ovários íntegros. Esta amostra apresenta uma heterogeneidade quanto a idade das pacientes, a idade da menopausa e o tempo de amenorréia incluindo assim pacientes em pós-menopausa recente e tardia quando comparado com estudos prévios que utilizaram o 17β estradiol percutâneo (LYNERAS *et al.*, 1981; MAUVAIS-JARVIS *et al.*, 1982; HOLST *et al.*, 1983; DE LIGNIÈRES *et al.*, 1986; MORJANI *et al.*, 1991; SCOTT *et al.*, 1991; OSÓRIO, VITOLA, SPRITZER, 1992). Em relação ao índice de massa corpórea, 10 pacientes apresentaram-se dentro dos parâmetros de normalidade (até 27 Kg/m^2), 5 pacientes foram classificadas como sobrepeso (27-30

Kg/m²) e 5 pacientes foram consideradas obesas (>30 Kg/m²). Como característica específica e comum a todas, apresentavam hipertensão leve a moderada, controladas por amlodipina ao iniciar a terapia de reposição hormonal. Estas características são semelhantes a estudos previamente realizados, incluindo mulheres hipertensas, onde o 17-β estradiol percutâneo foi utilizado (PHILIPPE *et al.*, 1993; LYNERAS *et al.*, 1981, HOLST *et al.*, 1983, WENDER, VITOLA, SPRITZER, 1997).

Assim, o 17 β estradiol percutâneo, na dose de 1,5 mg/dia foi associado à progesterona natural micronizada, via vaginal, 100 mg/dia, em forma sequencial de 21/28 dias, durante 12 meses. No que se refere à dose de 17 β estradiol percutâneo, estudos prévios realizados em mulheres normotensas demonstraram que a terapia de reposição com estrogênio natural por via não oral não modificou ou até reduziu os níveis tensionais (HASSAGER *et al.*, 1987). Mais recentemente, nosso grupo de pesquisa confirmou os mesmos achados numa amostra de mulheres climatéricas hipertensas tratadas durante 3 meses (OSÓRIO, VITOLA, SPRITZER, 1992; WENDER, VITOLA, SPRITZER, 1997).

A utilização de progestogênios no tratamento de reposição hormonal do climatério associada aos estrogênios é amplamente difundida, embora haja controvérsias sobre as vantagens / riscos das diferentes moléculas. Pouco é conhecido sobre o uso de progesterona natural em doses menores do que 200 mg/dia durante 12-14 dias/mês, em relação à proteção do endométrio, embora sua inocuidade sobre os aspectos metabólicos e cardiovasculares esteja bem estabelecida (PEPI TRIAL, 1995; GUNNAR *et al.*, 1979; ROSANO *et al.*, 1996).

DE LIGNIÈRES *et al.* (1986), estudaram de forma comparativa os efeitos metabólicos de estrogênios conjugados por via oral e 17 β estradiol percutâneo associados ao acetato de medroxiprogesterona ou progesterona micronizada. Os autores demonstraram que a progesterona micronizada, na dose de 200 mg/d durante 15 dias, não reduzia o efeito benéfico dos estrogênios conjugados sobre os lipídios e frações como acontece com o MPA. Entretanto, no grupo que utilizou o 17 β estradiol percutâneo ocorreu uma redução destes efeitos metabólicos com a adição de progesterona micronizada ao tratamento estrogênico. Por esta razão, tratando-se de

pacientes com maior risco cardiovascular, procurou-se utilizar uma dose mensal de progesterona micronizada menor em cerca de 25% que a dose tradicional.

A dose de 100 mg/dia, por via oral, foi utilizada por GILLET *et al.* (1994), PHILLIPE *et al.* (1993), NILLIUS & JOHANSSON (1971) e GLAEZENER, BAILEY, HULL (1985) com a intenção de diminuir os efeitos colaterais da progesterona micronizada, uma vez que na dose preconizada até então por LANE (1989), estes podem ser de grande importância. Aproximadamente 30% das pacientes apresentam sonolência (WHITEHEAD, HILLARD, CROOK, 1990), e outros como vertigens (DE LIGNIÈRES & VINCENS, 1982), efeitos hipnóticos (ARAFAT *et al.*, 1988) e síndrome de tensão pré-menstrual "like" com mastalgia, edema, ansiedade, irritabilidade e depressão (WHITEHEAD, HILLARD, CROOK, 1990). Estes efeitos são minimizados com a utilização da via vaginal, principalmente o efeito hipnótico.

A TRH utilizando estrogênios naturais por via não oral vem sendo usada há cerca de 10 anos. Vários estudos, como os de HASSENGER *et al.* (1987), MORJANI *et al.* (1991) e SCOTT *et al.* (1991), tem mostrado a efetividade do uso do 17 β estradiol administrado pela via percutânea quanto ao aumento dos níveis séricos de estradiol e a diminuição dos níveis de gonadotrofinas. SITRUK-WARE (1986), utilizando a via de administração percutânea na dose diária de 1,5mg de 17 β estradiol sob forma de gel, demonstrou concentrações séricas de E2 que variaram entre 50 a 110 pg/ml. Nossos achados confirmam estes estudos sendo que o efeito inibitório máximo do 17 β estradiol sobre a secreção do FSH no presente trabalho deu-se nos meses 6, 9 e 12 ($p < 0,001$) após o início da TRH. O LH também apresentou uma diminuição desde os primeiros três meses de tratamento, porém a diminuição máxima deu-se aos 9 e 12 meses ($p < 0,005$). O estradiol apresentou aumento estatisticamente significativo ($p < 0,001$) desde os primeiros 3 meses de tratamento, atingindo níveis que correspondem a fase folicular em mulheres no menacme. Ao avaliarmos isoladamente as dosagens do estradiol, observamos que 7 dosagens foram muito elevadas em relação às demais, chegando a atingir um máximo de 725,0 pg/ml. Uma das explicações para este achado pode estar relacionada ao local de aplicação do gel. As pacientes foram orientadas para aplicarem o gel na região abdominal, entre a cicatriz umbilical e a

inserção dos pelos pubianos, ou na face anterior do braço, preferentemente no mesmo horário e à noite. É possível que ao aplicarem o gel o fizeram em uma região do braço muito próximo ao local da punção venosa para a coleta do sangue, assim como em horário diferente do previamente determinado, de forma que alterou o resultado dos mesmos. Este achado e justificativa também é relatado em outro estudo prévio (HIRVONEN, 1997).

A relação estrona : estradiol, um marcador do efeito biológico do estrogênio utilizado em TRH, não pôde ser analisada uma vez que por razões técnicas a estrona não pôde ser dosada.

Em relação ao índice de massa corpórea não houve modificação estatisticamente significativa quando as pacientes foram comparadas antes e após o término do tratamento. Estes achados vêm confirmar os resultados do PEPI TRIAL (1995), que contou com a participação de 875 mulheres e analisou os efeitos do estrogênio e do estrogênio associado à progesterona sobre os fatores de risco para doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas. Cinco grupos de mulheres foram estudadas de forma que o grupo I usou placebo; o grupo II, estrógeno equino conjugado (CEE), 0,625 mg/dia; o grupo III, CEE 0,625 mg/dia mais MPA 10 mg/dia durante 12 dias do mês; o grupo IV, CEE 0,625 mg/dia mais MPA 2,5mg/dia contínuo e o grupo V, CEE 0,625 mg/dia mais progesterona micronizada cíclica, 200 mg/dia durante 12 dias no mês. Após 3 anos de estudo concluíram que todas as mulheres ganharam peso sendo que as mulheres que usaram placebo apresentaram um ganho médio maior (2,1 Kg) do que as mulheres que utilizaram a TRH. Entre as pacientes que utilizaram medicação hormonal, o menor ganho médio (0,7 kg) ocorreu nas que utilizaram o CEE 0,625 mg/dia, contínuo, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre as que utilizaram os outros esquemas de reposição.

A análise do endométrio das vinte pacientes em estudo foi realizado através de uma associação de métodos diagnósticos. Assim, a ultra-sonografia pélvica transvaginal, a histeroscopia diagnóstica seguida de biópsia e o estudo anatomo-patológico, considerado o padrão ouro, foram os métodos utilizados.

A medida da espessura endometrial pela ultra-sonografia transvaginal dá-se pela facilidade da colocação do transdutor de alta freqüência o mais próximo possível do útero, permitindo assim uma melhor resolução. Após a identificação do eixo longitudinal do útero, do canal cervical ao fundo uterino, escolhe-se o local de maior espessura endometrial para ser medido. O marcador do ultra-som é colocado em ambas bordas externas do endométrio altamente ecogênico junto ao limite da área hipocogênica que representa a borda interna hipovascular do miométrio, e então realizada a medida incluindo o conteúdo da cavidade (KARLSSON *et al.*, 1994; LEHTOVIRTA *et al.*, 1987; GRANBERG *et al.*, 1988).

As medidas da espessura endometrial pela ultra-sonografia pélvica transvaginal das 20 mulheres do nosso estudo, não apresentaram modificações estatisticamente significativas quando comparadas nos tempos 0, antes de iniciar o tratamento, aos 6 e 12 meses de TRH.

Desde que a ultra-sonografia transvaginal para a medida da espessura endometrial foi aceita como um método para excluir a patologia do endométrio, houve a necessidade de se estabelecer um ponto de corte a partir do qual este risco é baixo. Trabalhos iniciais de mulheres assintomáticas na pós-menopausa foram publicados relacionando este ponto de corte como sendo de 3,2 mm de espessura (GRANBERG *et al.*, 1991; OSMERS, VÖLKSEN, SCHAUER, 1990; NASRI *et al.*, 1991; VARNER *et al.*, 1991). Em um estudo randomizado de 364 mulheres pós-menopáusicas sem uso de qualquer medicação hormonal (GRANBERG *et al.* 1996), 328 (90%) mulheres tinham um endométrio ≤ 4 mm, 25 (7%) tinham uma espessura entre 5 a 7 mm, e 11 (3%) tinham uma espessura endometrial ≥ 8 mm. Utilizando os mesmos pontos de corte para mulheres pós-menopáusicas na vigência de TRH foi, respectivamente, 49%, 42% e 9%. A crítica a esta publicação é que não foi realizado nenhum tipo de investigação citológica ou histológica do endométrio para confrontar os achados. Atualmente, baseado em estudos de mulheres com sangramento pós-menopáusico onde a ultra-sonografia e a amostragem endometrial por curetagem uterina foram realizados, aceita-se como normal, a espessura endometrial de até 4 mm. A análise estatística para o cálculo de probabilidade de patologia endometrial mostrou um risco de 5,5% quando o

endométrio mediu ≤ 4 mm de espessura passando para 8,5% quando esta foi ≤ 5 mm (KARLSSON *et al.*, 1995). Com base nestes dados sugere-se como rastreamento de patologia endometrial em pacientes na pós-menopausa sem sangramento a medida endometrial ultra-sonográfica de 5 mm ou menos (GRANBERG *et al.*, 1996).

A histeroscopia diagnóstica seguida de biópsia diagnosticou pólipo endometrial em 5 (25%) pacientes. Quando comparado este achado individualmente com a medida da espessura endometrial pela ultra-sonografia inicial apenas uma paciente teve endométrio de 4 mm e que correspondeu na avaliação histeroscópica ao menor pólipo diagnosticado, medindo menos do que 5 mm em seu maior diâmetro. As outras quatro pacientes apresentaram um endométrio inicial que variou entre 5 a 8 mm de espessura. A espessura inicial do endométrio não diferiu significativamente entre as pacientes com e sem pólipo. Todos os pólipos tiveram diagnóstico de benignidade pelo exame anátomo-patológico e foram ressecados por via histeroscópica após o término do tratamento pois apesar da malignização de um pólipo endometrial ser bastante rara, em torno de 0,6% (SALM, 1972), estudos têm demonstrado uma correlação significativa entre a presença de pólipos endometriais e sangramento uterino (SUGIMOTO, 1975) assim como câncer de endométrio (PETTERSSON *et al.*, 1985; ARMENIA, 1967).

Apesar da histeroscopia não ser o método mais adequado para a medida da espessura do endométrio, esta pode ser realizada com maior precisão quando este medir menos de 5 mm, uma vez que a forma de medi-lo é através da comparação entre o diâmetro da óptica utilizada (5mm) com a altura do endométrio. Ao contrário da ultra-sonografia, em todas as histeroscopias realizadas o endométrio foi menor do que 4 mm de espessura. Mesmo após o 6º e o 12º mês de TRH, o mesmo permaneceu atrófico, observando-se apenas a presença de glândulas mais ou menos dilatadas, distantes, não formando um tecido de continuidade, localizadas principalmente nas paredes anterior e posterior do corpo uterino, e mais próximas do fundo. Este achado, que não encontra concordância com o exame ultra-sonográfico, pode ser explicado através de trabalho realizado por KARLSSON *et al.* (1994), onde foi comparada a medida da espessura endometrial por ultra-sonografia transvaginal com a medida endometrial feita pelo patologista imediatamente após a histerectomia. O principal

fator de discordância deu-se pelo fato de que a TVS para medir a espessura endometrial, utilizando a medida entre as duas bordas, inclui a cavidade uterina e seu conteúdo, como a presença de fluidos e processos expansivos como pólipos e miomas. Da mesma forma que o patologista, respeitando as diferenças de técnica, na histeroscopia diagnóstica a medida da espessura endometrial também não inclui o conteúdo da cavidade uterina, explicando assim a não concordância entre os dois métodos.

Após o término do exame histeroscópico diagnóstico, foi realizada a biópsia de endométrio de todas as pacientes. Quando se encontrava uma zona de maior relevância macroscópica, esta era biopsiada de forma dirigida seguida de reavaliação histeroscópica. Quando a histeroscopia não mostrava nenhum local macroscopicamente diferente, a biópsia era feita com uma cureta do tipo Sims, número 0, na parede uterina anterior, parede uterina posterior, parede lateral direita e parede lateral esquerda do corpo uterino. A escolha da histeroscopia diagnóstica para a identificação do local mais adequado para a realização da biópsia, foi baseada em vários estudos que demonstraram achados falso-negativos entre 2 e 6% para diagnóstico de câncer endometrial e hiperplasia de endométrio quando esta coleta foi realizada por curetagem uterina (MAC KENZIE, BIBBY, 1978; GRIMES, 1982; WORD, GRAVLEE, WIDEMAN, 1958; VUOPALA, 1977; STOCK & KANBOUR, 1975). Uma das razões para esta baixa acurácia em diagnosticar patologia endometrial pela curetagem uterina foi demonstrada por SOTCK & KANBOUR (1975). Eles provaram que em aproximadamente 60% das mulheres submetidas a curetagem uterina previamente à hysterectomia, menos da metade da cavidade uterina era curetada. Isto também é verdadeiro para métodos menos invasivos, tais como a coleta de endométrio pela cureta de Vabra ou Pipelle (KOONINGS, MOYER, GRIMES, 1990; VUOPALA, 1977).

A avaliação histológica mostrou que antes do início do tratamento 19 pacientes tinham endométrio atrófico, enquanto uma apresentara endométrio proliferativo. Aos 6 meses de TRH, 11 pacientes permaneciam com endométrio atrófico, 4 pacientes com endométrio proliferativo inicial, uma paciente com proliferativo intermediário, 2

pacientes com proliferativo tardio e 2 pacientes com endométrio secretor tardio, mostrando uma resposta endometrial ao esquema hormonal utilizado. Ao término dos 12 meses de tratamento, 11 pacientes apresentaram endométrio atrófico, 7 pacientes endométrio proliferativo inicial, uma paciente proliferativo intermediário e uma paciente endométrio secretor inicial.

Se compararmos somente o tempo inicial com o término do tratamento, constatamos que 11 (55%) pacientes encerraram o estudo com endométrio atrófico. Destas, 6 (30%) pacientes permaneceram com atrofia endometrial durante todo o estudo, enquanto 5 (25%) pacientes apesar de terem apresentado modificações histológicas aos 6 meses também atrofiaram o endométrio até o término do tratamento.

As outras 9 pacientes apresentaram modificações histológicas que mudaram de diagnóstico aos 6 e 12 meses da terapia de reposição, porém não foi observado em nenhuma paciente uma evolução endometrial progressiva no sentido endométrio atrófico, para endométrio proliferativo inicial e endométrio proliferativo tardio. Da mesma forma nenhuma biópsia diagnosticou qualquer tipo de hiperplasia endometrial ou câncer de endométrio. A ausência de uma evolução proliferativa progressiva sugere a ação biológica protetora da progesterona na inibição do efeito proliferativo do estradiol a nível endometrial.

GILLET *et al.* (1994) e PHILIPPE *et al.* (1993), utilizaram dois esquemas semelhantes de reposição hormonal com o estradiol percutâneo 1,5mg/dia associado a progesterona micronizada 100 mg/dia, por via oral, em forma seqüencial de 21:28 dias e 25 dias calendário/mês. O estudo de Gillet observou 98 pacientes, durante 6 meses de tratamento, sendo que 87 destas utilizaram a medicação no esquema de 25 dias calendário/mês, enquanto nas 11 restantes o esquema foi 21:28 dias. No trabalho multicêntrico de Philippe, foram acompanhadas 78 pacientes, durante um período que variou entre 5 e 13 meses, sendo que 71 utilizaram o esquema de 25 dias calendário/mês e 7 o esquema 21:28 dias. Ambos trabalhos diferem do nosso protocolo quanto ao tempo de duração, a avaliação endometrial por ultra-sonografia prévia e durante o tratamento e a biópsia endometrial que foi coletada por cureta de Novak ou pipeta de Cornier, somente uma vez, em média aos 6 meses após o início da TRH. A

avaliação histológica endometrial de ambos estudos também obedeceu uma classificação diferente da nossa. Levando em consideração o número de mitoses / 1000 células glandulares e a medida do diâmetro glandular o endométrio foi classificado em 4 grupos: endométrio atrófico ou sub atrófico, quiescente ou inativo, pouco ativo e secretor marginal. A avaliação de ambos estudos não mostrou diferença entre os esquemas utilizados e foi: endométrio atrófico / sub atrófico 3,8%, endométrio inativo 61,5%, endométrio pouco ativo 23,1% e endométrio secretor parcial 7,7%. Em 3,8% dos exames o material foi insuficiente ou inadequado. Nenhum caso de hiperplasia ou câncer endometrial foi diagnosticado, assim como, nenhum endométrio atingiu o nível de proliferação de uma fase proliferativa tardia de um ciclo normal. Apesar das diferenças com o nosso trabalho, a avaliação histológica endometrial demonstrou que a progesterona micronizada em doses baixas, na forma utilizada, contrapõe de forma eficiente a proliferação endometrial induzida pelo estradiol. O PEPI TRIAL (1996), com duração de 3 anos, avaliou os efeitos da TRH sobre a histologia endometrial em mulheres na pós-menopausa, comparando o uso de placebo, uso contínuo de CEE 0,625 mg/dia, CEE 0,625 mg/dia associado a 10 mg/dia de MPA durante 12 dias/mês, CEE 0,625 mg/dia associado a MPA 2,5 mg/dia contínuo e CEE 0,625 mg/dia associado a 200 mg/dia de progesterona micronizada durante 12 dias/mês. Todos os grupos foram submetidos a biópsia de endométrio antes do início do esquema proposto e uma vez ao ano nos 3 anos seguintes. Os resultados demonstraram a presença de algum tipo de hiperplasia em 62,2% das pacientes que usaram o CEE 0,625mg/dia, ao término do terceiro ano. Quando analisadas estas pacientes isoladamente ao longo dos 3 anos a hiperplasia foi diagnosticada em 21,0% no primeiro ano, 24,4% no segundo e 16,8% no terceiro ano de tratamento. Quando comparado o grupo de pacientes que usou placebo ou qualquer outro esquema de estrogênio e progesterona acima descrito, a incidência de hiperplasia foi menor do que 2%. Concluem que os esquemas utilizados de estrogênio e progesterona foram efetivos em prevenir a hiperplasia endometrial. Citam também que outros estudos utilizando o CEE 0,625 mg/dia associado a MPA na dose de 5mg/dia e 10 mg/dia, durante 14 dias/mês, também conferem a mesma proteção, assim como, a associação desta dosagem estrogênica com

2,5 mg ou 5 mg/dia dado de forma contínua, durante 1 ano (WOODRUFF & PICKAR, 1994).

Quando avaliamos o padrão de sangramento, as 20 mulheres do estudo podem ser divididas em dois grupos, quais sejam: sangramento “freqüente” e sangramento “raro ou ausente”. Do grupo freqüente, fizeram parte 14 (70%) pacientes as quais apresentaram algum tipo de sangramento em três ocasiões ou mais, independente se este ocorreu no intervalo da medicação ou durante o uso da mesma. Apenas uma paciente apresentou somente sangramentos de privação sendo que as demais também apresentaram sangramento de escape.

O grupo “raro ou ausente”, contou com 6 (30%) pacientes que sangraram 2 vezes ou menos durante todo o tratamento. Destas, somente 2 pacientes apresentaram amenorréia.

Ao compararmos os dois grupos para as variáveis do estudo, apenas o índice de massa corpórea foi estatisticamente diferente ($p < 0,05$).

Esta diferença pode ser associada ao fato das pacientes mais obesas apresentarem uma diminuição da proteína ligadora de hormônios sexuais (SHBG), e com isso, um aumento do estradiol livre, que efetivamente é o estrogênio mais ativo. Outra hipótese, associa-se ao fato das pacientes obesas apresentarem uma maior quantidade de tecido adiposo onde ocorre a aromatização periférica dos hormônios produzidos pelos ovários e supra-renais elevando assim os níveis séricos de estrona.

Quando comparamos os nossos resultados com os estudos de GILLET *et al.* (1994) e PHILIPPE *et al.* (1993), também encontramos diferenças. Gillet refere ausência de sangramento cíclico ou escape em 73,3% das pacientes aos 3 meses de TRH e 82,1% ao término dos 6 meses. Philippe demonstrou uma incidência de amenorréia em 92,3% e 91,6% das pacientes aos 3 e 6 meses de tratamento respectivamente. A incidência de escape diminuiu gradativamente do 1º ao 6º mês de tratamento atingindo 8,2% ao término deste. Conclui Philippe que a resposta endometrial obtida com este esquema de reposição hormonal correlaciona-se com a presença gradativa de amenorréia.

Apesar de não dispormos dos dados em relação ao IMC das pacientes dos referidos estudos é bem possível que esta variável, como demonstrado anteriormente, possa de alguma forma ter contribuído para a maior incidência de sangramento no nosso estudo, uma vez que 10 (50%) pacientes encontram-se na faixa entre sobre peso (5) e obesidade (5). Assim, com um nível estrogênico mais elevado induzindo um efeito proliferativo mais persistente ou mais intenso sobre o endométrio necessitamos de um tempo mais prolongado para que a progesterona se contraponha a esta ação e consequentemente leve à atrofia endometrial e amenorréia.

Para entendermos melhor os sangramentos de privação ou de escape, assim como a proteção endometrial alcançada durante a terapia de reposição hormonal seqüencial que utilizamos, estudos posteriores necessitam ser realizados levando em consideração as inúmeras variáveis que podem interferir no desencadeamento deste. Assim, MOYER *et al.* (1993) e DE LIGNIÈRES & DE MOYER (1993), demonstram que a redução máxima da taxa de mitoses obtidas após o 10º dia de exposição a progesterona está associada à ausência de crescimento endometrial cíclico e a regressão do endométrio, assim como a uma secreção marginal e uma maior freqüência de amenorréia. Uma maturação secretora completa do endométrio acompanhada de sangramentos cíclicos não é necessária para prevenir um câncer endometrial (DE LIGNIÈRES & DE MOYER, 1993). Porém a dose mínima eficaz e a duração da administração do progestogênio são importantes quando se pensa em terapia de reposição hormonal a longo prazo.

Por outro lado, a avaliação do endométrio nos estudos apresentados com este esquema de reposição hormonal, é feita levando-se em consideração apenas o estudo qualitativo baseado no exame histológico das amostras endometriais, necessitando de estudos complementares que realizem a análise bioquímica e morfométrica celular.

Baseado na avaliação qualitativa da histologia endometrial que dispomos, consideramos que a progesterona micronizada administrada em doses baixas pode limitar de forma eficaz a proliferação endometrial induzida pelo estrogênio, não necessariamente levando a uma atrofia. Este pensamento encontra subsídio nas palavras de GAMBRELL (1977) quando diz:

“No sangramento pós-menopáusico em endométrio tratado hormonalmente, o endométrio secretor ou proliferativo, pode ser encontrado e é considerado benigno se em ausência de hiperplasia ou atipia endometrial “.

5 CONCLUSÕES

1. Estudo do endométrio

- 1.1 O sangramento vaginal “freqüente”, caracterizado por três ou mais episódios de sangramento de privação ou escape em 12 meses, esteve presente em 70% das pacientes. Este grupo de pacientes apresentou um índice de massa corpórea maior quando comparado com as pacientes que apresentaram sangramento “raro ou ausente” (30%), duas vezes ou menos. Quando comparados os níveis de Estradiol, FSH e LH destes dois grupos, não houve diferenças estatisticamente significativas.
- 1.2 A espessura endometrial pela ultra-sonografia pélvica transvaginal não demonstrou modificações significativas ao longo do tratamento.
- 1.3 A histeroscopia diagnóstica demonstrou em 5 pacientes a presença de pólipos na cavidade uterina. O exame histológico destes confirmou o achado histeroscópico assim como sua benignidade. A medida da espessura endometrial por esta técnica manteve-se abaixo de 4 mm durante todo o tratamento.
- 1.4 O exame histológico das biópsias endometriais demonstrou que antes do início da reposição hormonal 90% eram atróficas. Ao término do tratamento, 55% permaneciam atróficas enquanto as demais apresentaram modificações entre endométrio proliferativo e secretor. Nenhum caso de hiperplasia ou câncer de endométrio foi diagnosticado.

- 2 O uso do 17 β estradiol percutâneo associado à progesterona natural, via vaginal, nas doses prescritas, reduziu os níveis séricos das gonadotrofinas, demonstrando boa absorção do estradiol por esta via de administração através do efeito de retroalimentação negativa sobre o FSH e LH. Os níveis plasmáticos do estradiol aumentaram, atingindo valores de mulheres no menacme durante os 12 meses de tratamento, reforçando a boa absorção do estrogênio por esta via de administração.
- 3 O índice de massa corpórea não se alterou durante o período de tratamento.
- 4 Os dados desse estudo indicam que este esquema de terapia de reposição hormonal foi efetivo e seguro do ponto de vista endometrial durante o período de tratamento observado.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAFAT, E.S.; HARGROVE, J.T.; MARSON, W.S.; DESIDERIO, D.M.; WENTZ, A.C.; ANDERSON, R.N. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 159:1203-09, 1988.
2. ARMENIA, C.S.. Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. *Obstet. Gynecol.*, 30:524,1967.
3. BRINTON L. A.; HOOVER R.N., and The Endometrial Cancer Collaborative Group. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. *Obstet Gynecol.*, 81:265-271,1993.
4. BOURNE. T.; HILLARD, T.C.; WHITEHEAD, M.I.; CROOK. D.; CAMPBELL. S.. Oestrogens, arterial status and postmenopausal women. *Lancet*, 335:1470-71,1990.
5. BRADLEY, D.D.; WINGERD. S.; PETITTI, D.B.; DRAUSS, R.M.; RAMCHARAN, S.. Serum high density lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. *N. Engl. J. Med.*, 299:17-20,1978.
6. CARLSON, L.A. & ERICSSON, M. Quantitative and qualitative lipoprotein analysis part II. Studies in male survivors of myocardial infaction. *Atherosclerosis*, 27:433, 1975.
7. CHRISTENSEN, M.S.; HAGEN, C..; CHRISTIANSEN, C., et al. Dose-response evaluation of cyclic oestrogen/gestation in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 144:873,1982.
8. CHRISTIANSEN, C.; CHRISTENSEN, M.S.; MCNAIR, P., et al. Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur. J. Clin. Invest.*, 10:273,1980.
9. CHU, J.; SCHWEID, A.I.; WEISS, N.S.. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogens users and non-users. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 143:569,1982.
10. COLINS, J.; ALLEN, L.H.; DONNER, A.. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet*, 2:961,1980.

11. COLLINS, P.; ROSANO, G.M.C.; JIANG, C.; SINDSAY, D.; SARREL, P.M.; POOLE-WILSON, P.A.. Hypothesis: cardiovascular protection by estrogen-a calcium antagonist effect? *Lancet*, 341:1264-65,1993.
12. DALLENBACH-HELLWEG, G., *Histopathology of the Endometrium*. 4^a ed. New York: Springer-Verlag, 1987.
13. DE LIGNIÈRES, B. & DE MOYER, D.L.. Influence of Sex hormones on hyperplasia / carcinoma risks. In: Lobo R. *Treatment of the Postmenopausal Woman*. New York: Raven Press, 1993.
14. 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.; SITRUK-WARE, R.. Biological effects of estradiol 17 β in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *Journal. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62:536-41,1986.
15. DE LIGNIÈRES, B.; VINCENS, M.. Differential effects of exogenous estradiol and progesterone on mood in postmenopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas*, 4:67-72,1982.
16. DENNERSTEIN, L.; SPENCER-GARNER, C.; GOTTS, G.; BROWN, J.B.; SMITH, M.A.; BURROWS, G.D.. Progesterone and the premenstrual syndrome: a double-blind crossover trial. *BMJ*, 290:1617-21,1985.
17. ENGLUND, D.E. & JOHANSSON, E.D.B.. Oral versus vaginal absorption in (sic) oestradiol in postmenopausal women. Effects of different particle sizes. *Ups. J. Med. Sci.*, 86:297-307,1981.
18. FERRE, F.; UZAN, M.; JANSSENS, Y., et al. Oral administration of micronized natural progesterone in late human pregnancy: effects of progesterone and estrogen concentration in the plasma, placenta and myometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 148:26,1984.
19. GAMBRELL Jr, R.D.. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas*, 8:159,1986.
20. GAMBRELL, R.. Postmenopausal bleeding. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 4(1):129-43,1977.
21. GILLET, J.Y.; FAGUER, B.; ANDRÉ, G.; MAGNIN, G.; LIGNIÈRES, B.; PHILIPPE, E.. Recherche d'un traitement hormonal substitutif "sans règle" avec la progestérone micronisée orale. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 23:407-412,1994.

22. GILLIGAN, D.M.; QUYYUMI, A.A.; CANNON, R.O.. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation*, 89:52-60,1994.
23. GLAEZENER, C.M.A.; BAILEY, I.; HULL, M.G.R.. Effectiveness of vaginal administration of progesterone. *Br. J. Obstet. Gyneacol.*, 92:364-68,1985.
24. GORDON, T.; CASTELLI, W.P.; HJORTLAND, MC.; DANDEL, W.B.; DAUBER, T. R.. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am. J. Med.*, 62:707,1977.
25. GRAMER, D.W.; KNAPP, R.C.. Review of epidemiologic studies of endometrial cancer and exogenous estrogen. *Obstet. Gynecol.*, 54:521,1979.
26. GRANBERG, G.S.; WIKLAND, M.; KARLSSON B.; et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 164:47-52,1991.
27. GRANBERG, S.; FRIBERG, L.G.; NORSTRÖM, A., et al. Endovaginal ultrasound scanning of women with postmenopausal bleeding. *J. Ultrasound Med.*, 7(suppl. 10):283,1988.
28. FLEISCHER A C.; MANNING F. A.; JEANTY P.; ROMERO R. Transvaginal sonography of uterine and endometrial disorders. In: GRANBERG, S.; KARLSSON, B.; WIKLAND, M.; GULL B *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles & Practice*. 5^a ed. Detroit: Prentice-Hall International Inc., 42, 1996.
29. GRIMES, D.. Dilation and curettage: A reappraisal. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142:1-6,1982.
30. GRANBERG, S.; KARLSSON, B.; WIKLAND, M.; GULL B *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles & Practice*. In: Transvaginal sonography of uterine and endometrial disorders. 5^a ed. Detroit: Prentice-Hall International Inc., 42, p 864, 1996
31. GUNNAR, S.; ANDERS, G.; GÖRAN, S.; ALAVAR, S.. Lipid metabolic studies in oophorectomized women. Effects of three different progestogens. *Acta Med. Scand.*, (Suppl.88):89-95,1979.
32. HARGROVE, J.T.; MAXSON, W.S.; WENTZ, A.C.; BURNETT, L.S.. Menopausal hormone replacement therapy with continuous daily oral micronized estradiol and progesterone. *Obstet. Gynecol.*, 73:606-12,1989.
33. HASSAGER, C.; 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.

34. HELLER, D.S.. The normal endometrium. In: *The Endometrium: A Clinicopathologic Approach*. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc., 1994. p.56-75
35. HENDERSON, B.E.; PAGANINI-HILL, A.; ROSS, R.E.. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch. Intern. Med.*, 151:75-87, 1991.
36. HILLARD, T.C.; SIDDLE, N.C.; WHITEHEAD, M.I.. Continuous combined conjugated equine estrogen-progestogen therapy: effects of medroxy-progesterone acetate and norethindrone acetate on bleeding patterns and endometrial histologic diagnosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 167:1-7, 1992.
37. HIRVONEN, E.; LAMBERG-ALLARDT, C.; LANKINEN, K.S.; GEURTS, P.; WILÉN-ROSENQVIST, G.. Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 104(Suppl.16):19-25, 1997.
38. 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.
39. HOLST, J.; KOSKELA, O.; VON SCHOULTZ, B.. Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. *Ann. Chir. Gynaecol.*, 72:274-77, 1983.
40. IDSON, B.. Percutaneous Absorption. *J. Pharm. Sci.*, 64(6):901-24, 1975.
41. JÄRVINEN, A.; GRANANDER, M.; NYKÄNEN, S.; LAINE, T.; GEURTS, P.; VIITANEN, A.. Steady-state pharmacokinetics of oestradiol gel in postmenopausal women: effects of application area and washing. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104(Suppl.16):14-18, 1997.
42. KARLSSON, B.; GRANBERG, S.; RIDELL, B., et al. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography. Interobserver variation. *J. Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 4:320-25, 1994.
43. KARLSSON, B.; GRANBERG, S.; WIDLAND, M., et al. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women to identify endometrial abnormality: A Nordic multi-center study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 172(5):1488-94, 1995.
44. KINCL, F.A.; CIACCIO, L.A.; BENAGIANO, G.. Increasing oral bioavailability of progesterone by formulation. *J. Steroid. Biochem.*, 9:83, 1978.
45. KOONINGS, P.; MOYER, D.; GRIMES, D.. A randomized clinical trial comparing Pipelle and Tis-U-Trap for endometrial biopsy. *Obstet. Gynecol.*, 75:293-95, 1990.

46. KROON, U.B.; SILVERSTOLPE, G.; TENGBORN, L.. The effects of transdermal estradiol and oral conjugates estrogens on haemostasis variables. *Thromb. Haemost.*, 34:457-62, 1994.
47. LANE, G.. The use of Progestogens in Postmenopausal Women. (*Thesis*) University of London, 1989.
48. LANE, G.; SIDDLE, N.C.; RYDER, T.A.; PRYSE-DAVIES, J.; KING, R.J.; WHITEHEAD, M.I.. Dose dependent effects of oral progesterone on oestrogenised postmenopausal endometrium. *BM J.*, 287:1241-45, 1983.
49. LARSSON-COHN, U.; FAHRAEUS, L.; WALLENTIN, L.; ZADOR, G.. Lipoprotein changes may be minimized by proper composition of a combined oral contraceptive. *Fertil. Steril.*, 35:172-79, 1981.
50. LEHTOVIRTA, P.; CACCIATORE, B.; WAHLSTRÖM, T., et al. Ultrasonic assessment of endometrial cancer invasion. *J. Clin. Ultrasound.*, 15:519-24, 1987.
51. LEWIS, B.; CHAIT, A.; OAKLEY, C.M.O.; WOOTON, I.D.P.; KRIKLER, D.M.; ONITIRI, A.; SIGURDSOSON, G.; FEBRUARY, A.. Serum lipoprotein abnormalities in patients with ischemic heart disease: Comparisons with a control population. *B M J*, 3:489, 1974.
52. LYNERAS, S.; CARLSTROM, K.; BACKSTROM, T.; VON SCHOULTZ, B. A comparison of serum oestrogens levels after percutaneous and oral administration of oestradiol-17B. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 88:181-87, 1981.
53. MAC KENZIE, I. & BIBBY, J.. Critical assessment of dilatation and curettage en 1029 women. *Lancet*, 2:566-68, 1978.
54. MACK, T.; PIKE, M.; HENDERSON, B., et al: Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. *N. Engl. J. Med.*, 294:1262, 1976.
55. MAGOS, A.L.; BRINCAT, M.; STUDD, J.W.W.; WARDLE, P.; SCHLESINGER, P.; O'DOWD, T.. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.*, 65:496-99, 1985.
56. MARTIN, P.L.; BURNIER, A.M.; GREANEY, M.O.. Oral menopausal therapy using 17 β micronized estradiol. *Obstet. Gynecol.*, 39:771-74, 1972.
57. 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.

58. MAXSON, W.S. & HARGROVE, J.T.. Bioavailability of oral micronized progesterone. *Fertil. Steril.*, 44:622, 1985.
59. MAZUR, M.T. & KURMAN, R.J.. Normal endometrium and infertility evaluation. In: _____. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings. A practical Approach*. New York: Springer-Verlang, 1995. p. 2:7-31
60. MORJANI, S.; DUPONT, A.; LABRIE, F.; DE LIGNIÈRES, 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.*, 73:373-79, 1991.
61. MORVILLE, R.; DRAY, F.; REYNIER, J.; BARRAT, J.. Biodisponibilité de la progesterone naturelle administree par voie orale. Mesure des concentrations du steroïde dans le plasma l'endometre et le tissu mammaire. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* (Paris) 11:355, 1982.
62. MOYER, D.L.; DE LIGNIÈRES, B.; DRIGUEZ, P.; PEZ, J.P.. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement. *Fertil. Steril.*, 59:992-97, 1993.
63. NASRI, M.; SHEPHERD, J.; SETCHELL, M.; et al. Sonographic depiction of postmenopausal endometrium with transabdominal and transvaginal scanning. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1:279-83, 1991.
64. NILLIUS, S.J & JOHANSSON, E.D.B.. Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal or intramuscular administration of progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110:470-77, 1971.
65. NOYES, R.W.; HERTIG, A.; ROCK, J.. Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, 1:3-25, 1950.
66. OSMERS, R.; VÖLKSEN, M.; SCHAUER, A.. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet*, 335:1569-71, 1990.
67. 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.
68. PEPI TRIAL. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*, 273(3):199-208, 1995.
69. PEPI TRIAL. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA*, 275(5) 370-375, 1996.

70. PETTERSSON, B.; ADAMI, H.; LINDGREN, A., et al. Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 64:653, 1985.
71. PHILIPPE, E.; FAGUER, B.; ENGELMAN, A.; CHARPIN, C.; LOUBIÈRE, R.; MASCAREL, A.; LEDUC, F.; DUPIN, P.H.; HEMET, J.L.; VAUZELLE, B. P.; PAGÈS B. A.; LENNE, Y.; LAGUILLAUMIE, B.; LIGNIÈRES, B.; Gillet, J.Y.. L'endomètre sous traitement hormonal substitutif de la ménopause par estradiol percutané et progestérone micronisée à faible dose. *Pathologica*, 85:475-78, 1993.
72. ROSANO, G.M.C.; SARREL, P.M.; CHIERCHIA, S.L.; MORGANI, G.L.; DONATO, P.; ERMINI, M.; LEONARDO, F.; SONTAG, G.; BEALE, C.; COLLINS, P.. Medroxyprogesterone acetate but not natural progesterone reverses the effect of estradiol 17- beta upon exercise induced myocardial ischemia. A double-blind cross-over study. *8th International Congress on the Menopause*, 3-7 November 1996, Sydney, Australia. Abstract Book, F126, 1996.
73. ROSS, R.K.; PAGANINI-HILL, A.; MACK, T.M.; ARTHUR, M.; HENDERSON, B.E.. Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 1: 858-60, 1981.
74. SACK, M.N.; RADER, D.J.; CANNON, R.O.. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in post-menopausal women. *Lancet*, 343:269-70, 1994.
75. SALM, R.. The incidence and significance of early carcinoma in endometrial polyps. *J. Pathol.*, 108:47, 1972.
76. SCHEUPLEIN, R.J. & BLANK J H. Permeability of Skin. *Physiol. Rev.*, 51:702-42, 1971.
77. 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.
78. SEYLE, H. Correlations between the chemical structure and the pharmacological actions of the steroids. *Endocrinology*, 30:437-53, 1942.
79. SITRUK-WARE, R. Peri et post-menopause. In. JARVIS M, WARE S. *Médecine de la Reproduction*. 2^a. ed. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1986. p. 449.
80. SMITH, D.C.; PRENTICE, R.; THOMSON, D., et al. Association of exogenous estrogens and endometrial cancer. *N. Engl. J. Med.*, 293:1164, 1975.
81. SPELLACY, W.N.; BUHI, W.C.; BURK, S.A.. Effects of norethindrone on carbohydrate and lipid metabolism. *Obstet. Gynecol.*, 46:560-63, 1975.

82. SPRITZER P. M., ODERICH G., VITOLA D., WENDER M. C. O., SISSON DE CASTRO J. A., VILODRE L.C.V., MAGALHÃES J. A., RUSCHEL S.. Effects of percutaneous 17 β estradiol and vaginal micronized progesterone replacement therapy in postmenopausal women with systemic arterial hipertension. **Annals of 10th International Congress of Endocrinology – ICE 96.** São Francisco, USA, 1996.
83. SPRITZER P.M.; VITOLA D.; WENDER M.C.O.; RUSCHEL S.; VILODRE L.C.V. Metabolic effects of percutaneous 17 β estradiol and vaginal micronized progesterone in hiperlipidemic postmenopausal women. **Gynecological Endocrinology**, 12(suppl.2):FC75, 1998.
84. SPELLACY, W.N.; BUHI, W.C.; BURK, S.A.. Proscpective studies of carbohydrate metabolism in “normal “women using norgestrel for eighteen months. **Fertil. Steril.**, 35:167-71, 1981.
85. STOCK, R. & KANBOUR, A.. Prehysterectomy curettage. **Obstet. Gynceol.**, 45:537-41, 1975.
86. STUDD, J.W.W.; THOM, M.H.; PATERSON, M.E.L., et al. **The Prevention and Treatment of Endometrial Pathology in Postmenopausal Women Receiving Exogenous Oestrogens.** Lancaster, England: MTP Press Ltd., 1978.
87. SUGIMOTO, O.. Hysteroscopic diagnosis of endometrial carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 121:105-13, 1975.
88. TEODORA, B.A.; DRAGAN, B.; JELENA, M.; GORDANA, M.P.. O efeito da terapia de reposição hormonal na função diastólica ventricular esquerda em mulheres na pós-menopausa hipertensas e normotensas. **Maturitas**, 1:31-38, 1999.
89. TOWNSEND, P.T.; DYER, G.I.; YOUNG, O.; WHITEHEAD, M.I.; COLLINS, W.P.. The absoprtion and metabolism of oral oestradiol, oestrone and oestriol. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, 88:846-52, 1981.
90. VARNER, R.; SPARKS, J.; CAMERON, C., et al. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. **Obstet. Gynecol.**, 78:195-99, 1991.
91. VUOPALA, S. Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometrial carcinoma. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 70(suppl):22-25, 1977.
92. WALSH, B.W.; SCHIFF, I.; ROSNER, B.; GREENBERG, L.; RAVNIKAR, V.; SACKS, F.M.. Effect of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. **N. Engl. J. Med.**, 325:1196-204, 1991.

93. WENDER, O.M.C.; VITOLA, D.; SPRITZER, P.M.. Percutaneous 17 β estradiol replacement therapy in hipertensive portmenopausal women. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 30:1047-53, 1997.
94. WHITEHEAD, M.I. & FRASER, D.. The effects of estrogens and progestogens on the endometrium. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 14(1):299-319, 1987.
95. WHITEHEAD, M.I.. The effects of oestrogens and progestogens on the postmenopausal endometrium. *Maturitas*, 1:87, 1978.
96. WHITEHEAD, M.I.; HILLARD, T.C.; CROOK, D.. The role and use of progestogens. *Obstet. Gynecol.*, 75(4-suppl):59S-75S, 1990.
97. WHITEHEAD, M.I.; KING, R.J.B.; MCQUEEN, J.; CAMPBELL, S.. Endometrial histology and biochemistry in climateric women during oestrogen and oestrogen/progestogen therapy. *J. R. Soc. Med.*, 72:322-27, 1979.
98. WHITEHEAD, M.I.; TOWNSEND, P.T.; PRYSE-DAVIES, J., et al. Effects of various types and dosages of progestogens on the postmenopausal endometrium. *J. Reprod. Med.*, 27:539, 1982.
99. WHITEHEAD, M.I.; TOWSEND, P.T.; GILL, D.K.; COLLINS, W.P.; CAMPBELL, S.. Absorption and metabolism of oral progesterone. *Brit. Med. J.*, 3:825-27, 1980.
100. WOODRUFF, J.D.; PICKAR, J.H.. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 170:1213-23, 1994.
101. WORD, B.; GRAVLEE, C.; WIDEMAN, G.. The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet. Gynecol.*, 12:642-48, 1958.
102. ZIEL, H. & FINKLE, W.. Increase risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N. Engl. J. Med.*, 293:1167, 1975.

A N E X O S

- 1 – Banco de Dados
- 2 – Consentimento Informado
- 3 – Protocolo de Pesquisa

1. Banco de Dados

	nome	registro	idade	polipo	sint	sdur	altura	tamenor	peso1
1		492793.5	61	2,00	1	1	147	20	53,2
2		493181.2	63	2,00	1	0	146	12	72,5
3		128.9	61	2,00	0	0	151	10	58,1
4		590788.6	50	2,00	1	1	163	2	86,7
5		152535.1	67	2,00	1	1	151	25	68,5
6		106695	59	1,00	1	1	157	2	64,8
7		261190.3	60	2,00	1	1	153	10	72,0
8		167787.1	54	2,00	0	0	156	1	69,5
9		314476.3	56	2,00	1	0	160	2	67,9
10		509535.5	64	1,00	0	0	160	2	67,8
11		546417.7	49	1,00	0	0	160	2	60,0
12		600547.4	56	2,00	1	1	159	2	75,0
13		3450.4	64	2,00	1	1	164	12	75,3
14		207358.3	48	2,00	0	0	153	5	49,1
15		193555	59	2,00	1	0	163	14	70,2
16		434947.8	54	1,00	0	0	152	3	52,5
17		395052.4	56	2,00	1	0	163	7	72,0
18		590952.8	59	1,00	1	1	150	9	83,7
19		536148	54	2,00	1	1	154	2	59,0
20		443809.9	49	2,00	1	1	160	2	78,0

	peso2	imc1	imc2	estarea	idmenop	protocol	espes	esp1	esp2
1	52,0	24,6	24,1	507	41	10	6,0	4,0	5,0
2	72,8	34,0	34,2	1781	51	8	2,0	5,0	3,0
3	62,0	25,5	27,2	575	51	7	4,0	7,0	7,0
4	85,0	32,6	32,0	1921	48	12	3,5	3,0	6,0
5	69,5	30,0	30,5	1051	42	19	4,0	7,0	7,0
6	67,2	26,3	27,3	817	57	13	4,0	5,6	4,5
7	75,2	30,8	32,1	1906	50	5	9,0	3,0	2,0
8	72,3	28,6	29,7	237	53	14	5,0	4,0	5,0
9	66,5	26,5	26,0	693	54	6	4,0	7,0	8,0
10	66,4	26,5	25,9	237	62	2	8,0	12,0	4,0
11	59,5	23,4	23,2	261	47	1	7,0	8,0	9,0
12	71,0	29,7	28,1	883	54	15	4,0	5,0	5,0
13	76,0	28,0	28,3	1639	52	16	3,5	,	2,0
14	49,0	21,0	20,9	914	43	20	2,0	3,0	3,0
15	69,7	26,4	26,2	,	45	22	7,0	5,0	10,0
16	53,5	22,7	23,2	2354	51	4	7,0	6,0	4,0
17	70,7	27,1	26,6	1256	49	9	5,0	7,0	7,0
18	94,8	37,2	42,1	858	50	11	5,0	,	8,0
19	59,0	24,9	24,9	2321	52	21	4,0	5,0	10,0
20	75,0	30,5	29,3	784	47	18	7,0	3,1	6,0

	dfsh	fsh	fsh1	fsh2	fsh3	fsh4	fsh5	dlh	lh
1	-69,8	151,0	91,0	96,5	76,8	81,2	112,0	-7,3	48,3
2	-42,2	44,5	2,9	,7	3,0	2,3	,	-14	15,5
3	11,2	21,7	29,9	21,0	29,0	32,9	,	-2,3	12,3
4	-70,5	76,8	28,8	12,7	14,0	6,3	73,6	-27	28,6
5	-47,0	68,6	27,2	16,8	21,1	21,6	59,3	3,4	14,2
6	-42,4	60,5	16,9	15,8	39,8	18,1	49,7	-11	24,5
7	-72,1	100,0	16,0	,	23,8	27,9	114,0	-12	21,1
8	-17,9	76,0	58,1	63,4	44,2	58,1	80,1	34,7	23,4
9	-32,3	67,2	41,3	25,7	51,2	34,9	52,8	-16	28,3
10	-45,2	91,6	,9	72,0	47,0	46,4	45,3	26,3	18,1
11	2,0	82,4	85,7	77,4	84,0	84,4	,	-9,1	36,5
12	-37,1	50,9	14,9	16,6	13,4	13,8	44,4	-23	26,6
13	-30,6	61,8	27,3	30,0	25,5	31,2	55,3	-3,7	29,1
14	-42,7	80,0	41,4	44,6	36,6	37,3	74,9	-27	39,3
15	-52,4	76,8	18,9	43,0	36,3	24,4	74,8	-33	38,9
16	-83,3	138,0	37,7	39,2	48,6	54,7	115,0	-42	58,0
17	16,0	6,3	28,8	18,6	20,2	22,3	76,0	-5,9	9,0
18	-27,0	51,4	19,7	22,4	31,5	24,4	54,6	-4,0	15,5
19	-67,8	73,5	13,2	34,5	16,8	5,7	73,2	-41	41,5
20	-42,4	50,0	5,1	23,8	11,4	7,6	45,7	-17	18,5

	lh1	lh2	lh3	lh4	lh5	de2	e2	e3
1	30,9	,	31,0	41,0	40,8	82,2	6,2	19,5
2	1,3	,7	1,1	1,9	,	118,1	10,9	139,0
3	10,1	16,0	14,9	10,0	,	57,3	14,3	51,4
4	11,0	4,1	2,0	1,6	26,7	681,4	16,6	93,2
5	16,7	12,2	14,1	17,6	41,4	164,8	10,2	64,6
6	3,0	5,9	18,8	13,6	23,6	181,0	5,0	70,0
7	3,2	,	5,4	9,1	56,5	225,1	6,9	125,0
8	15,9	37,2	26,0	58,1	19,1	31,2	5,0	12,0
9	29,7	11,5	20,5	12,1	22,4	170,0	6,0	42,2
10	,1	28,2	13,7	44,4	40,1	22,3	7,8	13,5
11	31,0	27,3	27,0	27,4	,	8,1	23,1	23,2
12	5,2	6,2	5,4	3,7	30,1	34,3	14,5	22,8
13	26,2	26,3	27,6	25,4	26,6	34,2	13,7	141,0
14	13,5	8,0	4,8	12,5	30,0	57,2	10,0	25,8
15	5,5	25,4	15,7	6,2	162,0	128,0	12,0	224,0
16	17,6	8,6	13,2	15,9	30,0	97,8	1,9	144,0
17	2,5	2,1	2,0	3,1	32,1	55,4	9,6	140,6
18	4,3	6,9	16,9	11,5	20,1	43,8	11,9	47,0
19	2,5	13,7	8,7	1,0	35,2	713,5	11,5	164,0
20	,9	8,1	4,2	1,3	22,1	443,0	5,0	429,0

	e4	e5	e6	e7	e2medio	hsc0	hsc6	hsc12
1	10,0	92,3	88,4	15,7	52,6		1	1
2	194,0	191,0	129,0	,	163,3		1	1
3	44,2	53,3	71,6	,	55,1	1	1	1
4	160,0	319,0	698,0	35,1	317,6		1	1
5	117,0	76,2	175,0	55,0	108,2	1	2	1
6	91,4	15,4	186,0	23,8	90,7	1	2	1
7	,	219,0	232,0	5,0	,	2	3	2
8	9,4	37,0	36,2	22,9	23,7	1	1	1
9	39,4	58,6	176,0	11,5	79,1	1	2	2
10	25,7	21,0	30,1	36,6	22,6	1	1	1
11	14,0	22,7	31,2	,	22,8		1	1
12	124,0	116,0	48,8	61,6	77,9	1	1	2
13	334,0	40,7	47,9	21,4	140,9	1	1	2
14	94,3	146,0	67,2	20,0	83,3	1	2	1
15	64,9	100,0	140,0	32,1	132,2		1	1
16	308,0	282,0	99,7	10,0	208,4		2	2
17	131,0	110,0	65,0	12,0	111,7	1	1	1
18	136,0	69,2	55,7	29,9	77,0	1	1	2
19	223,0	321,0	725,0	20,0	358,3	1	3	2
20	22,4	77,4	448,0	12,0	244,2	1	1	2

	be0	be6	be12	filter_
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	5	1
5	1	3	2	1
6	1	1	1	0
7	2	6	2	1
8	1	1	1	1
9	1	2	1	1
10	1	1	1	0
11	1	1	1	0
12	1	1	3	1
13	1	1	1	1
14	1	4	1	1
15	1	2	2	1
16	1	2	2	0
17	1	1	2	1
18	1	4	1	0
19	1	6	2	1
20	1	2	2	1

2. Consentimento Informado

Unidade de Endocrinologia Ginecológica – HCPA Serviço de Endocrinologia

CONVITE PARA PARTICIPAR DO ESTUDO SOBRE TRATAMENTO DA MENOPAUSA EM PACIENTES HIPERTENSAS

Além do atendimento assistencial, este ambulatório – a Unidade de Endocrinologia Ginecológica de HCPA – também se preocupa em pesquisar novos métodos de diagnóstico e tratamento. Temos várias pesquisas em andamento e gostaríamos de convidá-la para participar do projeto sobre tratamento da menopausa em pacientes hipertensas. Os sintomas decorrentes da menopausa bem como a prevenção da osteoporose geralmente são tratados com hormônios femininos por via oral. Entretanto, em mulheres que apresentam níveis elevados de pressão arterial o tratamento convencional pode ser contra-indicado. Preocupados com isso, estudamos uma forma alternativa de tratamento que tem se mostrado eficaz nesta situação (menopausa e hipertensão). Como este é o seu caso, solicitamos sua concordância em participar do estudo. As vantagens deste tratamento são:

1.º A segurança: os medicamentos em estudo não são novos, sendo utilizados há alguns anos para corrigir outros distúrbios hormonais da mulher.

2.º A tolerabilidade: sendo drogas conhecidas, sabemos que são bem toleradas pelas pacientes.

Estas drogas não estão disponíveis no Brasil e são comercializadas na Europa, em especial, na França, com o nome de “Estrogel” e “Utrogestan”. Você deverá utilizar a medicação conforme orientação da equipe médica da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do HCPA, pelo período de um ano, junto com o tratamento anti-hipertensivo e será reavaliada periodicamente. Poderá ocorrer sangramento vaginal ao final de um ciclo de tratamento, especialmente nos primeiros meses.

Participando do estudo você não será submetida a nenhum exame extra, além daqueles que são rotineiros para o controle de casos como o seu. Se você decidir participar do estudo deverá assinar este documento. Caso queira retirar-se, estará livre para fazê-lo em qualquer momento que desejar. Participando ou não do estudo, você receberá tratamento e continuará sendo acompanhada da mesma forma neste ambulatório.

Eu..... após ler estas
normas, concordo com seus termos.

Porto Alegre.....

3. Protocolo de Pesquisa

UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PROTOCOLO: CLIMATÉRIO E HAS

Identificação

Data da 1ª consulta:/...../.....

Protocolo No.:.....

Protocolo do HCPA No.:.....

Nome:

Idade:.....

Endereço:.....

Anamnese

Antecedentes gineco-obstétricos

Menarca:.....

Sexarca:.....

Ciclos menstruais nos últimos 3 anos:.....

Histerectomia: (S) (N) Data:.....

Outra cirurgia ginecológica: (S) (N)

Qual?..... Data:.....

Amenorréia desde:.....

Gesta:..... Para:..... Cesariana:..... Aborto:.....

Tratamento prévio (0): nenhum (1) hormonal (2) outros

Qual?.....

Duração:.....

Antecedentes Cardiovasculares

Sabe ser hipertensa desde:.....

Avaliação prévia:.....

Tratamento:.....

Outras patologias ou

complicações:.....

Antecedentes Gerais

(0) Nenhum (1) DM (2) Dislipidemia (3) Neoplasias (4) Ortopédicos (5) Miomas
(6) Varizes (7) Flebite (8) Cirurgias.

Cirurgias,

quais:.....

Outros:.....

Antecedentes Familiares

(1) Neoplasia.

Quais:.....

(2) HAS (3) DM (4) Dislipidemias (5) Cardiopatia (6) Outros

Outros:.....

Exame Físico

Geral

Peso:..... Altura:..... IMC:.....

Medida da PA na primeira consulta

Posição da medida	1ª medida	2ª medida	Média	
PA (supina)				FC
PA (ortostática)				FC

Extremidades

Varizes: (0) Sem varizes (1) Varizes superficiais (2) Varizes calibrosas

Edema: (0) Sem edema (1) Edema.....(+em4) (2) Sem cacifo
 (3) Com cacifo

Fundoscopia:.....

Ginecológico

Mamas: (0) Normal (1) Nódulos (2) Displásicas (3) Outros

Vulva: (0) Normal (1) Lesões (2) Atrofia de mucosa (3) Outros

Vagina: (0) Normal (1) Secreções (2) Seca (3) Sem pregas (4) Outros

Cérvix: (0) Normal (1) Ectopia (2) Apagado (3) Outros

Útero: (0) Normal (1) Volume aumentado (2) Volume diminuído (3) Outros

Anexos: (0) Impalpáveis (1) Palpáveis

Observações:.....

Exames Complementares

Exame solicitado	Avaliação inicial	6 meses	12 meses
ECG			
Ecocardiograma			
Raio X de tórax			
Mamografia			
CP de colo uterino			
Biópsia endométrio			

Eco transvaginal			
Densitometria óssea			

Exame solicitado	Avaliação inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	3 meses após TRH
ColesTotal						
Triglicerideos						
HDL/LDL						
TGO						
TGP						
FA						
BT						
BD						
Creatinina						
Uréia						
K						
Hemograma						
Glicemia 2h						
FSH						
LH						
E1						
E2						
Sub. Renina						
Aldosterona						
ATrombina III						

Terapia de Reposição Hormonal

Medicação: Oestrogel e Utrogestan, 21 dias mês

Data início:..... Data fim:.....

PLANILHA DE CONTROLE DA MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

Sem anti-hipertensivo	PA, Supina (FC)	PA, Ortostática (FC)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
Após Amlodipina		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
De 0 – 3 meses de TRH		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
De 3 – 6 meses de TRH		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
De 6 – 9 meses de TRH		
1		

2		
3		
4		
De 9 – 12 meses de TRH		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
De 9 – 12 meses de TRH		
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Protocolo de Histeroscopia

LAUDO DE HISTEROSCOPIA

Nome:.....

Idade:.....

Endereço:.....

Registro:.....

Data:.....

Indicação:.....

Ecografia: (/ /) Útero:.....

Endométrio:.....

OD:.....

OE:.....

HSG:.....

DUM:..... Dia do ciclo:..... Tempo de menopausa:.....

Gesta:..... Para:..... Cesária:..... Aborto:..... Cureta:.....

LT:.....

Anestesia: Não () Paracervical: () Geral: ()

Canal:.....

Cavidade:.....

Histerometria:.....

Endométrio: < 5mm () 5-10mm () 10-15mm () 15-20mm () >20mm ()

OTD:.....

OTE:.....

Conclusão:

1.....

2.....

Biópsia: Sim () Não () Cureta ()