

Titulo em português: Avaliação dos efeitos vasculares do 17 β -estradiol sobre as artérias uterinas de mulheres na pós-menopausa através da dopplervelocimetria transvaginal colorida.

Titulo em Inglês: *Transvaginal color dopplerflow assessment of vascular effects of 17 β -estradiol in the uterine arteries in postmenopausal women.*

Titulo conciso: Efeito do Estradiol nas Artérias Uterinas em Mulheres Menopausadas.

Autores:

João Pedro Junqueira Caetano *, **

João Oscar A. Falcão Jr *

Erika Surerus P. Marques *

Paulo Augusto C. A. Reis *

Paula F. Távora *

Aroldo F. Camargos **

Origem:

* Clínica Pró-Criar / Mater Dei - Belo Horizonte

** Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte

Endereço para correspondência:

Clínica Pró-Criar / Mater Dei
João Pedro Junqueira Caetano
Rua Alvarenga Peixoto 1365
Belo Horizonte – MG
CEP: 30.180-121
Tel: (31) 292-5299
E-mail: jpjc@fiv.com.br

RESUMO:

Objetivos: Desenvolver um estudo controlado, triplo cego, randomizado para

avaliar os efeitos do estradiol (E₂) sobre a resistência vascular sobre as artérias uterinas em mulheres na pós-menopausa.

Pacientes e Métodos: Sessenta e quatro pacientes menopausadas foram incluídas em um estudo randomizado, triplo cego e divididos em 2 grupos: Grupo estudo, 32 pacientes que receberam estradiol transdérmico (E₂), e Grupo controle, 32 pacientes que receberam adesivos transdérmicos com placebo. O doppler colorido foi usado para avaliar a resistência vascular das artérias uterinas, utilizando-se o Índice de Pulsatilidade (IP) como base para a análise. A primeira avaliação ao doppler foi realizada antes do início da terapia estrogênica e a segunda avaliação no 12º dia do primeiro ciclo de E₂. Análise estatística foi feita através do teste de *t de Student*.

Resultados: Os valores de IP pré-tratamento foram $3,41 \pm 0,81$ para o grupo estudo e $3,41 \pm 0,66$ para o grupo controle; após a administração de E₂, o valores médios de IP encontrados foram $2,37 \pm 0,82$ no grupo com reposição de estradiol ($p < 0,0001$), enquanto que no grupo controle esta diferença não foi significativa ($p = 0,9439$).

Conclusão: Os resultados demonstram que a estrogênio terapia possui efeito vasodilatador nas artérias uterinas promovendo uma diminuição na resistência vascular local. Este efeito pode ser demonstrado já em um curto período de tempo e provavelmente tem um importante papel nos mecanismos de proteção cardiovascular após a menopausa.

ABSTRACT:

Objective: The aim of this study was to make a randomized study to evaluate the estrogen effects of estradiol (E₂) on vascular resistance of the uterine arteries in postmenopausal women.

Subjects: Sixty-four patients diagnosed with menopause joined a randomized, controlled, triple-blind study. They were divided into two groups: 32 patients received transdermal estradiol (E₂) (study group) and the other 32 patients received the same transdermal patch containing placebo (control group). The Color doppler (transvaginal scanning) was used to evaluate the vascular resistance of the uterine arteries. The basis for the doppler flow study was the Pulsatility Index (PI). The first doppler evaluation was held before the beginning of the estrogen therapy and second evaluation took place on the 12th day of the first cycle of transdermal E₂ administration. Statistical analyses were performed using paired Student's t-test.

Results: The mean value for the PI pretreatment was 3.41 ± 0.81 for the study group and 3.46 ± 0.66 for the control group; after E₂ administration, the mean pulsatility index found was 2.37 ± 0.66 in the study group and 3.46 ± 0.82 in the control group. The statistical analysis showed a significant difference between PI before and after in the estradiol replacement group ($p < 0.0001$), while in the control group, was not statistically significant ($p = 0.9439$).

Conclusion: The results reveal that estrogen therapy affects uterine arteries working as a vasodilator promoting a decrease in the local vascular resistance. This effect can be noticed in a short period of time and probably plays an important role in the protective mechanisms of estradiol in preventing cardiovascular diseases after menopause.

KEY WORDS: Estradiol, Postmenopausal, Uterine Artery, Vascular Resistance, Doppler, Transvaginal Ultrasound.

PALAVRAS CHAVES: Estradiol, Climatério, Artéria Uterina, Resistência vascular,

Dopplervelocimetria, Ultrasonografia Transvaginal.

INTRODUÇÃO

A terapia de reposição estrogênica na mulher apresenta incontestáveis benefícios (COLDITZ *et al.*, 1987) sendo que um dos mais importantes seria o de levar a uma diminuição significativa no risco de doenças cardiovasculares. (COLDITZ *et al.*, 1987; HARLAP, 1988; CHEANG *et al.*, 1994; LOBO, 1995; STAMPFER & COLDITZ, 1991; FALKEBORN *et al.*, 1992 ; MANOLIO *et al.*, 1993 ; FINUCANE *et al.*, 1993 ; O'KEEFE *et al.*, 1997). Os dados epidemiológicos disponíveis atualmente mostram que a utilização da TRH nas pacientes menopausadas reduz o risco de doenças coronarianas em até 50% (STAMPFER & COLDITZ, 1991), e os acidentes cerebrovasculares em mais de 50%. (HENDERSON *et al.*, 1991)

Inicialmente, a hipótese acerca de alterações benéficas dos estrogênios sobre o perfil lipídico recebia a maior parte dos créditos na redução do risco cardiovascular, mas evidências atuais demonstraram que as alterações no perfil lipídico representam somente uma parte do efeito cardioprotetor da TRH (BEAGLEHOLE *et al.*, 1980; BUSH, 1987; BARRETT-CONNOR & BUSH, 1991; SHEWMON, 1994). Desta forma, outros mecanismos estariam envolvidos e hipóteses foram propostas

Os efeitos dos estrogênios sobre a parede arterial dos vasos sangüíneos representam papel importante na compreensão dos processos de desenvolvimento da arteriosclerose e na regulação do fluxo sangüíneo arterial. Vários estudos em animais e em humanos demonstraram que os estrogênios participam da maioria dos processos de formação e desenvolvimento da arteriosclerose (WILLIAMS *et al.*, 1990; CLARKSON, 1994; ESPELAND *et al.*, 1995; HOLM *et al.*, 1995; PUNNOMEN *et al.*, 1995; CLARKSON *et al.*, 1996). Os estrogênios apresentam uma série de efeitos sobre as artérias. Inibem a agregação plaquetária e aumentam a produção de prostaciclina pelas células endoteliais das artérias promovendo uma ação antiagregante plaquetária e vasodilatadora (FOLGELBERG *et al.*, 1990; MIKKOLA *et al.*, 1996). A administração aguda de 17 β -estradiol nas mulheres menopausadas reduz a resistência vascular periférica e aumenta o fluxo sangüíneo periférico sugerindo, também, um efeito dos estrogênios sobre o sistema vascular (VOLTERRANI *et al.*, 1995), provavelmente resultado direto exercido por intermédio dos receptores de estrogênio existentes na parede vascular (COLBURN & BUONASSISI, 1978; LANTTA *et al.*, 1983; PERROT-APPLANAT *et al.*, 1988). Estudos recentes (COLLINS *et al.*, 1993; COLLINS *et al.*, 1996) demonstraram que os

estrogênios possuem a capacidade de vasodilatação da musculatura arterial lisa, atuando como bloqueador dos canais de cálcio. O endotélio vascular participa do controle do tônus vascular produzindo uma substância vasodilatadora denominada fator dilatador derivado do endotélio (EDRF - endothelial-derived relaxing factor) e que, provavelmente, se trata do óxido nítrico (JIANG *et al.*, 1992). Existem evidências de que a utilização do 17 β - estradiol estimule a liberação da EDRF e suprima a liberação da endotelina-1, potente vasoconstritor, promovendo uma vasodilatação (JIANG *et al.*, 1992).

Estudos em diferentes animais mostraram um aumento do fluxo sanguíneo uterino após a administração de estrogênios. (ROSENFELD *et al.*, 1973; KILLIAM *et al.*, 1973; ANDERSON & HACKSHAW, 1974; SARREL, 1994).

Os estudos realizados em mulheres menopausadas, que se submeteram terapia de reposição hormonal (TRH), mostraram que os estrogênios produzem uma diminuição significativa da resistência vascular com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo em todo o organismo. (BOURNE *et al.*, 1990; DE ZIEGLER *et al.*, 1991; GANGAR *et al.*, 1991; PINES *et al.*, 1991; HILLARD *et al.*, 1992; PENOTTI *et al.*, 1993; BATTAGLIA *et al.*, 1995; GUIZ *et al.*, 1995; PENOTTI *et al.*, 1996).

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo randomizado para avaliar os efeitos do estradiol (E₂) na resistência das artérias uterinas em pacientes na pós-menopausa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um estudo experimental do tipo triplo-cego randomizado foi realizado no período de fevereiro a julho de 1997 com 64 pacientes pós-menopausadas. Todas as pacientes deram consentimento pós-informado. Todas as pacientes tinham pelo menos 1 ano de menopausa natural ou, então, 1 ano do início da sintomatologia climatérica e apresentavam uma dosagem sanguínea de FSH > que 30 IU/L. Do total de 64 pacientes, 49 nunca tinham utilizado nenhum tipo de reposição hormonal e 15 já o tinham utilizado, mas há mais de 6 meses. As pacientes apresentavam úteros e ovários sem afecções e não estavam usando nenhum medicamento com potencial efeito vascular.

As pacientes foram randomizadas em dois grupos de 32 pacientes cada. O Grupo I recebeu estradiol através da via transdérmica na dose de 50 μ g/dia (Estraderm TTS 50, Ciba-

Geigy) sob a forma de adesivos colados às nádegas ou na parede abdominal, trocados duas vezes por semana. O Grupo II recebeu uma sistema transdérmico idêntico contendo placebo.

As pacientes incluídas no estudo realizaram então duas visitas ao Hospital Mater Dei, Belo Horizonte. A primeira visita foi realizada pré-tratamento. As pacientes se submeteram a avaliação inicial: anamnese e exame físico, medida da pressão sistólica/diastólica, da frequência cardíaca e do peso; realização de ultra-som transvaginal, do Doppler transvaginal colorido, medida da espessura do endométrio; realização de dosagens sanguíneas de FSH e estradiol. Nesta visita as pacientes recebiam também a medicação e eram orientadas quanto a forma de utilização e data de início do esquema terapêutico proposto. A 2ª medida do Doppler foi realizada no décimo segundo (12º) dia de medicação. Na segunda visita realizou-se: anamnese e exame físico; medida da pressão sistólica/diastólica, da frequência cardíaca e do peso; ultra-som transvaginal, Doppler transvaginal colorido, medida do IP das artérias uterinas direita e esquerda, medida da espessura do endométrio e medida do volume uterino; dosagens sanguíneas de FSH, estradiol. Foram realizadas dosagens de 17-estradiol e medida da espessura endometrial para avaliação de aderência ao esquema terapêutico.

Todos os exames de ultra-som foram realizados utilizando-se sonda transvaginal de 5,0 MHz com doppler colorido pulsátil e modo-B em tempo real (SSA-270A; Toshiba, Tóquio, Japão). Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador. A janela de insonação do pulso doppler foi aplicada a cada vaso sanguíneo estudado de forma que o ângulo entre a frequência doppler e o vaso fosse próximo de 0º (ZAIDI *et al.*, 1995). O ângulo do transdutor foi movido para se obter a amplitude máxima da curva analógica e da forma mais clara (STEER *et al.*, 1995). Para avaliação dopplervelocimétrica da resistência vascular das artérias uterinas foi utilizado o Índice de Pulsatilidade ou Índice de MacCallum. ($IP = S - D / M$, onde S = velocidade máxima durante a sístole; D = velocidade mínima durante a diástole; e M = velocidade média do fluxo sanguíneo). Com o objetivo de se evitar os possíveis efeitos que o ciclo circadiano pudesse ter sobre o fluxo sanguíneo (ZAIDI *et al.*, 1995), todos os registros dopplerfluxométricos foram realizados no mesmo período, isto é, entre 11:00 e 13:00 horas. A análise dos dados foi baseada na média dos valores de IP entre as artérias uterinas direita e esquerda (HILLARD *et al.*, 1992; CAETANO *et al.*, 1994; PENOTTI *et al.*, 1996).

As dosagens sanguíneas do hormônio folículo estimulante (FSH) foram realizadas

utilizando-se a técnica de quimioluminescência através do 'kit' ACS:180 Chiron® FSH (Chiron | Diagnostics Corporation, MA, USA) apresentando uma variação de detecção de 0,3 a 200 mIU/ML com um coeficiente de variação (CV) de 3,59%.

As dosagens sanguíneas de estradiol foram realizadas utilizando-se a técnica de determinação imunoenzimática por fluorescência polarizada (Enzyme Linked Fluorescent Assay) através do "kit" VIDAS Estradiol II (E2II) ® (Laboratoire Bio-Merieux, Lyon, France) apresentando uma variação de detecção de 9 a 3.000 pg/ml. Os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio e inter-ensaio foram 7,8 e 9,5 %.

A análise estatística foi realizada com o teste *t de Student*. Significância estatística foi definida quando *P* foi < 0,05.

RESULTADOS

Do total de 64 pacientes que iniciaram o estudo, 61 completaram o estudo. As 3 pacientes restantes foram excluídas por não terem completado o protocolo. Após a abertura do código de randomização, no final do período do estudo, ficaram assim constituídos os grupos: **Grupo I**, contendo 30 pacientes que receberam estrogênio (17β-estradiol) através da via transdérmica; e **Grupo II**, contendo 31 pacientes, que receberam placebo através da via transdérmica.

A média de idade no Grupo I (casos) foi de $52,4 \pm 5,1$ anos (média \pm dp), variando de 43 a 63 anos; e no Grupo II (controle) de $54,2 \pm 6,6$ anos (média \pm dp) , variando de 46 a 69 anos; O tempo de menopausa no Grupo I (casos) foi de $5,5 \pm 4,1$ anos (média \pm dp), variando de 1 a 16 anos e no grupo II (controle) de $5,8 \pm 5,3$ anos (média \pm dp), variando de 1 a 19 anos; A idade da paciente quando do início da menopausa no Grupo I (casos) foi de $46,9 \pm 4,8$ anos (média \pm dp), variando de 40 a 55 anos e no grupo II (controle) de $48,4 \pm 3,6$ anos, (média \pm dp), variando de 42 a 58 anos.

A **TAB. I** mostra comparação entre as amostras pareadas da dosagem média de estradiol antes do tratamento no **Grupo I - casos** foi de $26,5 \pm 11,1$ pg/ml (média \pm d.p.) e depois do tratamento foi de $58,3 \pm 27,0$ pg/ml (média \pm d.p.); a análise estatística mostrou uma variação estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). No **Grupo II - controle** foi de $22,2 \pm 10,4$

pg/ml (média \pm d.p.) antes e $20,2 \pm 7.6$ pg/ml (média \pm d.p.) depois; não houve diferença estatística no grupo controle ($p = 0,2544$). A comparação entre as amostras independentes (caso x controle) mostrou que a dosagem média de estradiol antes do tratamento no **Grupo I - casos** e **Grupo II - controle** não apresentou diferença estatística entre os dois grupos antes do tratamento ($p = 0,1139$). Por sua vez, quando se comparou a dosagem média de estradiol depois do tratamento, a diferença entre os dois grupos apresentou um valor de p estatisticamente significativo ($p < 0,0001$). As dosagens plasmáticas de estradiol mostraram que a aderência das pacientes ao tratamento e a absorção do 17β -estradiol foram satisfatórias nas pacientes do estudo.

A **TAB. II.** mostra a comparação entre as amostras pareadas da medida da espessura média endometrial no **Grupo I - casos** foi de $2,4 \pm 1,0$ mm (média \pm d.p.) antes do tratamento e de $5,0 \pm 1,9$ mm (média \pm d.p.) depois, com um valor para o p estatisticamente significativo ($p < 0,0001$). Já no **Grupo II – controle**, a média da espessura foi de $2,8 \pm 0,9$ (média \pm d.p.) antes do tratamento e de $2,8 \pm 1,1$ (média \pm d.p.) depois, sem significado estatístico ($p = 0,5594$). Quando se fez a comparação entre as amostras independentes (caso x controle), a espessura média endometrial antes do tratamento no **Grupo I - casos** e no **Grupo II - controle**, observou-se um valor de p não significativo ($p = 0,1805$), mostrando não haver diferença estatística entre os dois grupos antes do tratamento. Depois do tratamento, a diferença entre a espessura média do endométrio no **Grupo I - caso** e no **Grupo II - controle** mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

A análise da **TAB. II** mostra que, antes do tratamento, os grupos caso e controle eram homogêneos quanto à espessura do endométrio e que o aumento médio desta espessura, que ocorreu no grupo que fez uso da medicação, não se deu ao acaso. A medida da espessura endometrial, também, permitiu a demonstração de que a aderência das pacientes ao tratamento e a absorção do 17β - estradiol foram satisfatórias nas pacientes do estudo.

As médias e os desvios padrão dos IP dos Grupo I - Casos e Grupo II - Controle antes e 12 dias depois do início da TRH são apresentados na **TAB. III.**

A **TAB. III** mostra a comparação entre amostras do IP das artérias uterinas em 30 pacientes com terapia de reposição hormonal (casos) e 31 pacientes controles, antes do início do tratamento e depois de 2 semanas de acompanhamento. Quando se realizou a comparação

entre amostras pareadas, a média do IP no **Grupo I - casos**, ANTES do tratamento, foi de $3,41 \pm 0,81$ (média \pm d.p.) e DEPOIS foi de $2,37 \pm 0,66$ (média \pm d.p.), apresentando uma diferença média antes/depois de $1,04 \pm 0,82$ (média \pm d.p.) e representando uma queda de 30,5 % nos valores médios do IP antes do tratamento; a análise estatística revelou uma diferença importante, com um valor de **p** estatisticamente significativo (**$p < 0,0001$**) para os valores antes e depois no grupo que fez uso da medicação (17 β - estradiol). No **Grupo II - controle** a média do IP ANTES do tratamento foi de $3,46 \pm 0,66$ (média \pm d.p.) e DEPOIS foi de $3,46 \pm 0,50$ (média \pm d.p.), com uma diferença antes e depois de $-0,01 \pm 0,50$ (média \pm d.p.); a análise estatística revelou um valor de **p** estatisticamente não significativo (**$p=0,9439$**).

A comparação entre as amostras independentes (caso X controle) mostrou que o IP médio, antes do tratamento, no Grupo I - casos foi de $3,41 \pm 0,81$ (média \pm d.p.) e no Grupo II - controle foi de $3,46 \pm 0,66$ (média \pm d.p.) com um valor de **p** não significativo (**$p = 0,7915$**), indicando não haver diferença estatística entre os dois grupos antes do tratamento, no que se refere ao IP. Depois do tratamento, a média do IP (IP) foi de $2,37 \pm 0,66$ (média \pm d.p.) no **Grupo I - casos** e $3,46 \pm 0,82$ (média \pm d.p.) no **Grupo II - controle**, com um valor de **p** significativo (**$p < 0,0001$**), indicando a existência de uma diferença estatística entre o grupo que usou a medicação e o grupo que usou o placebo.

Os dados obtidos mostram uma diminuição do IP no grupo submetido à TRH e que esta diminuição não se deu ao acaso.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram, inicialmente, que as pacientes recrutadas para o estudo formavam um grupo bastante homogêneo (**$n=64$**) e que não havia diferenças estatísticas entre os dois grupos no que diz respeito à idade (**$p=0,4651$**), ao tempo de menopausa (**$p=0,9768$**) e à idade ao início da mesma (**$p=0,2870$**).

As dosagens plasmáticas de estradiol e a medida da espessura média endometrial mostraram que a aderência das pacientes ao tratamento e que a absorção do 17 β - estradiol foram satisfatórias nas pacientes do estudo.

O presente estudo demonstrou uma redução na resistência vascular das artérias

uterinas após a administração de estrogênio (17 β - estradiol) para reposição hormonal em pacientes na pós-menopausa, evidenciando um efeito vasodilatador dos estrogênios. A redução nos valores do IP das pacientes que utilizaram a medicação foi da ordem de 30 %. BOURNE *et al.* (1990) encontraram uma redução de até 50% nos valores de IP quando estudaram os efeitos da administração de estrogênio exógeno (estradiol transdérmico) em 10 mulheres menopausadas.

Os atuais resultados confirmam nossas observações anteriores (CAETANO *et al.*, 1994), e as de outros (BOURNE *et al.*, 1990; DE ZIEGLER *et al.*, 1991; HILLARD *et al.*, 1992; MARSH *et al.*, 1994; GUIIS *et al.*, 1995) de que a utilização de estrogênios reduz o IP das artérias uterinas, refletindo uma diminuição na resistência vascular local e conseqüentemente, uma melhora do fluxo sangüíneo local e, ainda, de que este efeito é aplicado a outros sítios arteriais.

Uma constatação importante foi o fato de a queda apresentada nos valores do IP ter sido observada em 12 dias, mostrando que os efeitos dos estrogênios sobre a resistência vascular das artérias uterinas é evidenciado em um curto espaço de tempo. A literatura também aponta nesta direção. DE ZIEGLER *et al.* (1991) encontraram uma diminuição marcante nos valores de IP após 13 a 14 dias de reposição hormonal com estradiol por via transdérmica em 6 mulheres com falência ovariana precoce. HILLARD *et al.* (1992) quando investigaram os efeitos da administração de estradiol transdérmico e progesterona oral sobre a impedância do fluxo sangüíneo das artérias uterinas, encontraram uma diminuição de 53% no IP médio, já com 12 dias de administração de estradiol (**p < 0,0001**).

PENOTTI *et al.* (1996) realizaram um estudo inverso aos anteriores para investigar os efeitos da suspensão da TRH sobre o fluxo sangüíneo, só que, neste estudo, utilizaram as artérias carótida interna e cerebral média. As pacientes que pararam a medicação apresentaram um aumento rápido nos valores do IP e aquelas que continuaram utilizando a TRH apresentaram índices estáveis, evidenciando a forma aguda das alterações vasculares induzidas pelos estrogênios.

Pode ser questionado se os efeitos vasodilatadores dos estrogênios se restringiriam à vasculatura pélvica, mas a literatura mostra que não. GANGAR *et al.* (1991) realizaram um estudo com o objetivo de investigar os efeitos dos estrogênios sobre o tônus vascular e

utilizaram a artéria carótida para a realização da dopplervelocimetria. PINES *et al.* (1991) utilizaram a artéria aorta de pacientes na pós-menopausa para realização da dopplervelocimetria e avaliação dos efeitos vasculares da estrogênio terapia.

Outro fator importante é o tamanho da amostra que, no presente estudo, foi de 61 pacientes. A maioria dos trabalhos da literatura relacionados ao assunto utilizou estudos não randomizados e com amostras pequenas. BOURNE *et al.* (1990) estudaram os efeitos da administração de estrogênio exógeno (estradiol transdérmico) sobre as artérias uterinas de 10 mulheres menopausadas utilizando a dopplervelocimetria. DE ZIEGLER *et al.* (1991) estudaram os efeitos do 17β estradiol e da progesterona sobre a resistência vascular das artérias uterinas de 6 pacientes com insuficiência ovariana. GANGAR *et al.* (1991) realizaram um estudo com 12 pacientes na pós-menopausa para investigar os efeitos dos estrogênios sobre o tônus vascular. HILLARD *et al.* (1992) realizaram um estudo com 12 pacientes para avaliar os efeitos da TRH sobre a resistência vascular das artérias uterinas.

A utilização da Dopplervelocimetria Transvaginal Colorida (DTC) no estudo da vascularização uterina sugere que a resistência vascular uterina é influenciada diretamente pelos estrogênios, como mostrado no presente estudo e na literatura. Dessa forma, as artérias uterinas parecem oferecer um reflexo amplificado e facilmente mensurável da ação sistêmica dos estrogênios, uma vez que a dopplervelocimetria mede a resistência do fluxo abaixo do local onde o sinal doppler é captado, refletindo, dessa forma, o tônus vascular do órgão em estudo.

Os resultados apresentados parecem validar as avaliações clínicas dos efeitos vasculares do tratamento de reposição estrogênica sobre a resistência nas artérias uterinas, sugerindo que as doses estrogênicas utilizadas nesta investigação levam a um efeito vasodilatador importante e em curto espaço de tempo. Desta forma, os efeitos vasodilatadores dos estrogênios sobre as artérias uterinas e demais sistemas vasculares do organismo provavelmente têm um importante papel nos mecanismos de proteção cardiovascular após a menopausa.

REFERÊNCIAS:

Anderson SG, Hackshaw BT. The effect of estrogen on uterine blood flow and its distribution in nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 589-591.

Barret-Connor E, Bush TL. Oestrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-1867.

Battaglia C, Artini PG, Bencini S, Bianchi R, D'Ambrogio G, Genazzani AR. Doppler analysis of uterine blood flow changes in spontaneous and medically induced menopause. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 143-148.

Beaglehole R, Trost DC, Tamir I, Kwiterovich P, Glueck CJ, Insull W, Christensen B. Plasma high density lipoprotein cholesterol in children and young adults. *Circulation* 1980; 62(4): 83-92.

Bourne TH, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campbell S. Oestrogens, arterial status and postmenopausal women. *Lancet* 1990; 335: 1470-1471.

Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl D): 9-14.

Caetano JPJ, Fonseca EC, Falcão Jr JOA, Faria MML, Marinho RM. Estudo da resistência vascular periférica das artérias uterinas durante o climatério através da dopplerfluxometria transvaginal colorida. *Rev Med MG* 1994; 4 (4): 23-27.

Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 571-581.

Clarkson TB. Estrogens, progestins, and coronary heart disease in cynomolgus monkeys. *Fertil Steril* 1994; 62 (2): 147s-151s.

Clarkson TB, Kaplan JR, Shively CA, Klein KP. Benefits of exogenous oestrogen in inhibiting stress-related coronary artery atherosclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 (13): 73-79.

Colburn P, Buonassisi V. Estrogen-binding sites in endothelial cell cultures. *Science* 1978; 201: 817-819.

Colditz JA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-1110.

Collins P, Rosano GMC, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Hypothesis:

cardiovascular protection by oestrogen - a calcium antagonist effect ? *Lancet* 1993; 341: 1264-1265.

Collins P, Beale CM, Rosano GMC. Oestrogen as a calcium channel locker. *Eur Heart J* 1996; 17 (D): 27-31.

De Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991; 55 (4): 775-779.

Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, Lefkowitz D, Rice L, Hunninghake D. Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1011-1019.

Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, Mohsen R, Naessen T. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 821-828.

Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. *Arch Intern Med* 1993; 153: 73-79.

Fogelberg M, Vesterquist O, Diczfalusy U, Henriksson P. Experimental atherosclerosis: effects of oestrogen and atherosclerosis on thromboxane and prostacyclin formation. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 105-110.

Gangar KF, Vyas S, Whitehead MI, Crook D, Meire H, Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839-842.

Guis F, Letur-Konirsch H, Vincent Y, Olivennes F, Fernandez H, Frydman R. Is median thoracic artery a target organ artery for estradiol and progesterone ? a comparison with uterine artery. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12 (7): 399-405.

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

Henderson B, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.

Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, Crayford TM, Collins WP, Campbell S. Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 1992; 58 (5): 959-963.

Holm P, Andersen HO, Nordestgaard BG, Hansen BF, Kjeldsen K, Stender S. Effect of oestrogen replacement therapy on development of experimental arteriosclerosis: A study in transplanted and balloon-injured rabbit aortas. *Atherosclerosis* 1995; 115 (2): 191-200.

Jiang C, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Acute effects of 17 β -estradiol on rabbit coronary response to endothelin-1. *Am J Physiol* 1992; 263: H271-H275.

Killian AP, Rosenfeld CR, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. Effect of estrogens on the uterine blood flow of oophorectomized ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 1045-1052.

Lantta M, Kärkkäinen J, Lehtovirta P. Progesterone and estradiol receptors in the cytosol of human uterine artery. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 627-33.

Lobo RA. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 982-990.

Manolio TA, Furberg CD, Shemanski L, Psaty BM, O'Leary DH, Tracy RP. Association of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 1993; 88 (1): 2163-2171.

Marsh MS, Bourne TH, Whitehead MI, Collins WP, Campbell S. The temporal effect of progestogen on uterine artery pulsatility index in postmenopausal women receiving sequential hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1994; 62 (4): 771-774.

Mikkola T, Ranta V, Orpana A, Viinikka L, Ylikorkala O. Hormone replacement therapy modifies the capacity of plasma and serum to regulate prostacyclin and endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *Fertil Steril* 1996; 66 (3): 389-393.

O'Keefe JH, Kim SC, Hall RR, Cochran VC, Lawhorn SL, McCallister BD. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (1): 1-5.

Penotti M, Nencioni T, Gabrieli L, Farina M, Castiglioni E, Polvani F. Blood flow variation in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1226-1232.

Penotti M, Farina M, Castiglioni E, Gaffuri MD, Barletta L, Gabrielli L, Vignali M. Alteration in the pulsatility index values of the internal carotid and middle cerebral arteries after suspension of postmenopausal hormone replacement therapy: a randomized crossover study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 606-611.

Perrot-Appianat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E.

Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 1988; 123 (3): 1511-1519.

Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Averbuch M, Lidor A, Drory Y, Finkelstein A, Hetman-Peri M, Moshkowitz M, Ben-Ari E. The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: measurements of doppler-derived parameters of aortic flow. *J Obstet Gynecol* 1991; 164: 806-812.

Punnonen RH, Jokela HA, Dastidar PS, Nevala M, Laippala PJ. Combined oestrogen-progestin replacement therapy prevents atherosclerosis in postmenopausal women. *Maturitas* 1995; 21: 179-187.

Rosenfeld CR, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. Effect of 17 β -estradiol on the magnitude and distribution of uterine blood flow in nonpregnant, oophorectomized ewes. *Pediatr Res* 1973; 7: 139-148.

Sarrel PM. Blood flow. **In Lobo RA.** Treatment of postmenopausal woman: basic and clinical aspects. New York: Raven Press, 1994. Cap. 23, p. 251-262.

Shewmon DA. Lipids, atherosclerosis, and the postmenopausal woman: a clinical perspective. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21 (2): 337-55.

Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.

Steer CV, Williams J, Zaidi J, Campbell S, Tan SL. Intra-observer, interobserver, interultrasound transducer and intercycle variation in colour doppler assessment of uterine artery impedance. *Hum Reprod* 1995; 10 (2): 479-481.

Volterrani M, Rosano GMC, Coats A, Beale C, Collins P. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99: 119-122.

Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-1687.

Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Pittrof R, McGregor A, Tan SL. Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum Reprod* 1995; 10 (7): 1642-1646.

TABELA I - Comparação do Estradiol (pg/ml) entre Grupo I - Casos e Grupo II - Controle antes do início do tratamento e depois de 2 semanas de acompanhamento

Grupo	Estradiol (*) Antes (média ± d.p.)	Estradiol (*) Depois (média ± d.p.)	Diferença antes / depois (média ± d.p.)	Comparação antes / depois
Casos	26,5 ± 11,1	58,3 ± 27,0	31,7 ± 25,6	t pareado = 6,79 p < 0,0001
Controles	22,2 ± 10,4	20,2 ± 7,6	-1,9 ± 9,3	t pareado = 1,16 p = 0,2544
Comparação antes / antes e depois / depois	t = 1,58 p = 0,1139	t = 8,37 (**) p < 0,0001	—	—

d.p. : desvio padrão

t = t Student

(*): Estradiol em pg/ml

()** : Devido à heterogeneidade das variâncias foi necessária a transformação logarítmica dos dados para a comparação entre as médias

TABELA II - Comparação da espessura do Endométrio (mm) entre Grupo I - Casos e Grupo II - Controle antes do início do tratamento e depois de 2 semanas de acompanhamento.

Grupo	Endométrio (*) antes (média ± d.p.)	Endométrio (*) depois (média ± d.p.)	Diferença antes / depois (média ± d.p.)	Comparação antes / depois
Casos	2,4 ± 1,0	5,0 ± 1,9	2,6 ± 1,7	t pareado = 8,21 p < 0,0001
Controles	2,8 ± 0,9	2,8 ± 1,1	0,1 ± 0,5	t pareado = 0,60 p = 0,5594
Comparação antes / antes e depois / depois	t = 1,34 p = 0,1805	t = 5,15 (**) p < 0,0001	—	—

d.p. : desvio padrão

t = t Student

(*): Espessura endometrial em milímetros.

(**): Devido à heterogeneidade das variâncias foi necessária a transformação logarítmica dos dados para a comparação entre as médias.

TABELA III - Comparação do Índice de Pulsatilidade das artérias uterinas entre Grupo I - Casos e Grupo II - Controle, antes do início do tratamento e depois de 2 semanas de acompanhamento

Grupo	IP Antes (média ± d.p.)	IP Depois (média ± d.p.)	Diferença IP antes / depois (média ± d.p.)	Comparação IP antes / depois
Casos	3,41 ± 0,81	2,37 ± 0,66	1,04 ± 0,82	t pareado = 6,94 p < 0,0001
Controles	3,46 ± 0,66	3,46 ± 0,82	-0,01 ± 0,50	t pareado = 0,07 p = 0,9439
Comparação IP antes / antes e depois / depois	t = 0,26 p = 0,7915	t = 5,74 p < 0,0001	—	—

IP: Índice de Pulsatilidade

d.p. : desvio padrão

t = t Student