RUBENS BROCCO DOLCE

Ultra-sonografia transvaginal com
Dopplervelocimetria na monitorização endometrial
durante o tratamento hormonal na pós-menopausa

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Hans Wolfgang Halbe

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dolce, Rubens Brocco

Ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria na monitorização
endometrial durante o tratamento hormonal na pós-menopausa / Rubens Brocco
Dolce. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Hans Wolfgang Halbe.

Descritores: 1.Estrogênios 2.Endométrio 3.Ultrasonografia Doppler 4.Biópsia

USP/FM/SBD-270/06

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

ao meu pai, **Osvaldo**, pelo exemplo de vida, simplicidade, inteligência, cultura, esforço e dedicação que foram fundamentais para minha formação pessoal e profissional;

à minha mãe, **Ginette**, pelo carinho, sensibilidade, amor e proteção que tanto contribuíram para minha formação;

à minha esposa, **Cecília**, pelo amor, auxílio, paciência, compreensão, dedicação e cumplicidade que me deram enorme alento;

aos meus filhos, **Rodrigo e Isadora**, cuja ingenuidade e pureza que espelham o verdadeiro amor, me impulsionaram;

à minha irmã, **Paola**, e ao meu cunhado, **Gustavo**, que foram companheiros e incentivadores de meu trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Hans Wolfgang Halbe**, pela paciência, entusiasmo, percepção, capacidade de síntese, vivência, criatividade científica e profissionalismo, sempre à frente de nosso tempo.

Ao **Prof. Dr. Edmund Chada Baracat**, pelo apoio à pesquisa, brilhantismo, liderança e simplicidade exemplares.

Ao **Prof. Dr. Domingos Auricchio Petti**, pela liderança exercida e pelo acolhimento na Clínica Ginecológica da Universidade de São Paulo.

Ao **Prof. Dr. Ayrton Roberto Pastore**, incansável colaborador, incentivador, orientador, cujo apoio nunca me foi negado mesmo em momentos difíceis.

À **Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca**, pela reconhecida dedicação, acompanhamento, interesse, promoção do ensino e incentivo à minha pesquisa.

À **Profa. Dra. Filomena Marino Carvalho** e ao Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, cujo apoio foi fundamental para a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Raimundo Soares de Azevedo Neto**, cujo conhecimento estatístico transmitido muito me orientou e auxiliou.

Ao **Dr. Luís Carlos Sakamoto**, responsável pelo meu caminho na Clínica Ginecológica da Universidade de São Paulo, primeiro e grande incentivador de minha iniciação científica.

À **Dra. Ceci Mendes Carvalho**, à **Dra Sylvia Asaka Yamashita Hayashida** e à **Dra Clice Aparecida Celestino**, pela valiosa contribuição científica.

Aos meus sogros, **Antônio e Maria Aparecida**, pelo apoio, incentivo e presteza incondicionais.

Ao amigo **Marcelo Afonso Gonçalves** cujo companheirismo, cumplicidade e sinergismo amenizaram minha caminhada.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	xii
Lista de símbolos	xiv
Lista de tabelas	xv
Lista de figuras	xvi
Lista de gráficos	xvii
Resumo	xviii
<i>Summary</i>	xx
INTRODUÇÃO	1
Tratamento hormonal	2
Tratamento estrogênico isolado	5
Ultra-sonografia transvaginal.....	10
Biópsia endometrial	12
Dopplervelocimetria	14
Anatomia	21
Aplicação da Dopplervelocimetria	28
OBJETIVO	32
METODOLOGIA	34
1 Casuística e critérios de inclusão.....	35
2 Método	36
2.1 Biópsia aspirativa endometrial.....	38
2.2 Ultra-sonografia transvaginal	40
3 Desenho do estudo	40
3.1 Grupo Estrógeno.....	41
3.2 Grupo Controle	42
4 Tratamento estatístico.....	42
5 Caracterização da população estudada	43
5.1 Clínica.....	43
5.2 Laboratorial	45
6 Adesão ao estudo	46

RESULTADOS	47
1 Dopplervelocimetria das artérias uterinas (índice de resistência: IR)	48
2 Dopplervelocimetria das artérias uterinas (índice de pulsatilidade: IP)	50
3 Fluxo captado de artéria arqueada	52
4 Medida do eco endometrial	54
5 Variação do eco endometrial	55
6 Histologia endometrial	56
7 Comparação da resistência vascular das artérias uterinas no terceiro mês de tratamento hormonal estrogênico	58
8 Comparação da resistência vascular das artérias uterinas no sexto mês de tratamento hormonal estrogênico	59
9 Histeroscopia de controle.....	60
DISCUSSÃO	61
1 Estrógeno e diminuição da resistência vascular	64
2 Fluxo sangüíneo miometrial	66
3 Espessura endometrial	67
4 Histologia endometrial	69
5 Resistência vascular e tratamento estrogênico	73
CONCLUSÕES	76
ANEXOS	78
REFERÊNCIAS.....	95

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

a.	artéria
AMIU	aspiração manual intra-uterina
AMP	acetato de medroxiprogesterona
AUD	artéria uterina direita
AUE	artéria uterina esquerda
BAE	biópsia aspirativa endometrial
D	diástole
DNA	ácido desoxirribonucléico
DP	desvio padrão
E2	estradiol – 17 beta
<i>et al.</i>	e outros
FEBRASGO	Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia
FSH	hormônio folículo-estimulante
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Estrógeno
ICHCFMUSP	Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IMC	índice de massa corpórea
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistência
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LH	hormônio luteinizante

Lp(a)	lipoproteína a
n	número de casos
p	página
PA	pressão arterial
S	sístole
SOBRAC	Sociedade Brasileira de Climatério
TH	tratamento hormonal
US	ultra-sonografia

LISTA DE SÍMBOLOS

---	dado faltante
%	porcentagem
<	menor
=	igual
>	maior
°	grau
μ	micro
cm	centímetro
cm/s	centímetros por segundo
cm ³	centímetro cúbico
cos	co-seno
g	grama
Hz	hertz
Kg	quilograma
m/s	metros por segundo
MHz	megahertz
ml	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
mUI/l	miliunidade internacional por litro
pg/ml	picogramas por mililitro
x	<i>versus</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização clínica da amostra: idade, menopausa e tempo menopausal (em anos)	43
Tabela 2 - Caracterização clínica da amostra: IMC (peso em gramas / altura em metros ao quadrado), pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg)	44
Tabela 3 - Caracterização laboratorial da amostra: FSH (mU/ml), estradiol (pg/ml), glicemia (mg/dl)	45
Tabela 4 - Variação da medida do eco endometrial nos Grupos Estrógeno e Controle	55
Tabela 5 - Comparação da resistência vascular média das artérias uterinas no terceiro mês de tratamento hormonal estrogênico isolado (Grupo Estrógeno) entre o subgrupo que teve proliferação endometrial e o que manteve atrofia	58
Tabela 6 - Comparação da resistência vascular média das artérias uterinas no sexto mês de tratamento hormonal estrogênico isolado (Grupo Estrógeno) entre o subgrupo que teve proliferação endometrial e o que manteve atrofia	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia vascular arterial do útero	22
Figura 2 - Anatomia vascular arterial do miométrio e endométrio	23
Figura 3 - Artéria uterina no nível de sua chegada ao útero ...	24
Figura 4 - Artéria uterina e cervicovaginal	24
Figura 5 - Gráfico típico de uma onda da artéria uterina	25
Figura 6 - Artérias arqueadas visualizadas pela Dopplervelocimetria	26
Figura 7 - Vascularização miometrial e endometrial	27
Figura 8 - Espectro de onda da artéria arqueada	27
Figura 9 - Seqüência do estudo no Grupo Estrógeno	41
Figura 10 Seqüência do estudo no Grupo Controle	42

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Grupo Estrógeno (GE) e Grupo Controle (GC): IR da artéria uterina direita	48
Gráfico 2 - Grupo Estrógeno (GE) e Grupo Controle (GC): IR da artéria uterina esquerda	49
Gráfico 3 - Grupo Estrógeno (GE) e Grupo Controle (GC): IP da artéria uterina direita	50
Gráfico 4 - Grupo Estrógeno (GE) e Grupo Controle (GC): IP da artéria uterina esquerda	51
Gráfico 5 - Grupo Estrógeno: fluxo captado pela Dopplervelocimetria da artéria arqueada	53
Gráfico 6 - Grupo Controle: fluxo captado pela Dopplervelocimetria da artéria arqueada	53
Gráfico 7 - Medida do eco endometrial (em mm) no Grupo Estrógeno (GE) e no Grupo Controle (GC)	54
Gráfico 8 - Histologia endometrial no Grupo Estrógeno	57
Gráfico 9 - Histologia endometrial no Grupo Controle	57

RESUMO

Dolce R.B. *Ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria na monitorização endometrial durante o tratamento hormonal na pós-menopausa*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 108 p.

INTRODUÇÃO: O tratamento estrogênico isolado e contínuo por seis meses é uma opção no tratamento de sintomas climatéricos. A monitorização endometrial deve ser realizada rotineiramente; nela, a ultra-sonografia (US) e a biópsia uterina têm papel importante. A US e a Dopplervelocimetria também avaliam as mudanças circulatórias uterinas. **OBJETIVO:** Estudar o comportamento da vascularização uterina e do endométrio em mulheres na pós-menopausa tratadas com estrógeno contínuo por seis meses, seguido de progestógeno isolado por 14 dias, e estabelecer suas relações com a proliferação endometrial. **MÉTODO:** Estudo clínico, prospectivo e controlado, onde quarenta mulheres na pós-menopausa, sem contra-indicações para tratamento hormonal (TH). Foram divididas em dois grupos: Estrógeno e Controle. As do Grupo Estrógeno (GE), n= 24, receberam 50 mcg de estradiol-17 beta (E2) transdérmico, duas vezes por semana, durante seis meses. As mulheres do Grupo Controle (GC), n=16, não receberam TH. Todas realizaram FSH, E2 e glicemia de jejum; US transvaginal; Dopplervelocimetria das artérias uterinas, miometriais e endometriais e biópsia aspirativa de endométrio. O GE repetiu os mesmos exames, com exceção de FSH, E2 e glicemia, no terceiro e no sexto mês de tratamento. No GC, a biópsia do endométrio foi repetida apenas no sexto mês de tratamento. As mulheres do GE utilizaram, ao fim de seis meses, 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por dia, durante 14 dias. **RESULTADOS:** No GE, a resistência vascular das artérias uterinas diminuiu no terceiro e no sexto mês de tratamento. O fluxo miometrial das artérias arqueadas aumentou significativamente no sexto mês de tratamento. O aumento da espessura do endométrio ocorreu de forma significativa no terceiro mês. No GE houve hiperplasia endometrial simples e sem atipias em 20,8 % das mulheres. No GE, comparando as mulheres que tiveram proliferação com aquelas que mantiveram a atrofia endometrial, observou-se que, no sexto mês de tratamento, o grupo que apresentou proliferação teve diminuição significativa da resistência vascular da artéria uterina esquerda, enquanto no grupo que manteve a atrofia, a resistência vascular aumentou na artéria uterina direita. No GC não ocorreu variação da resistência vascular das artérias uterinas bilaterais; o fluxo miometrial das artérias arqueadas não se modificou e não houve proliferação endometrial. **CONCLUSÃO:** A terapia estrogênica isolada por seis meses diminuiu a resistência vascular das artérias uterinas bilateralmente. A proliferação endometrial precedeu o aumento de vascularização miometrial. Houve associação entre a proliferação endometrial e a diminuição da resistência vascular na artéria uterina esquerda, no final do sexto mês de tratamento estrogênico.

DESCRITORES: 1.Estrogênios 2.Endométrio 3.Ultrasonografia Doppler 4.Biópsia

SUMMARY

Dolce R.B. *Transvaginal ultrasound with Dopplervelocimetry for endometrial monitoring during hormone therapy in post-menopause* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2006. 108 p.

INTRODUCTION: Isolated continuous estrogen therapy for 6 months is an option to manage climacteric symptoms. Endometrial monitoring should be performed as a routine, in which ultrasound and uterine biopsy have an important role. Ultrasound with Dopplervelocimetry also assesses uterine circulatory changes. **OBJECTIVE:** To study the uterine circulatory changes of women in continuous estrogen therapy for 6 months using Doppler velocimetry and to define correlations with endometrial proliferation. **METHOD:** Clinical prospective controlled study. Forty menopause women were studied, without contraindications to hormone therapy (HT). They were divided into 2 groups: Estrogen and Control. In the Estrogen Group (EG) n = 24, they were treated with transdermal 50mcg estradiol-17 beta (E2), changed twice a week for 6 months. Women in the Control Group (CG) n=16, were not treated with hormones. They all underwent FSH, E2, fast glucose, transvaginal ultrasound, uterine, myometrial and endometrial artery Dopplervelocimetry and aspiration biopsy of endometrium. The EG repeated the same procedures in months 3 and 6 of treatment. In CG, endometrial biopsy was repeated only in the 6th month of treatment. At the end of treatment, EG women received 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day for 14 days. **RESULTS:** In EG, vascular resistance of uterine arteries reduced in the 3rd and 6th months of treatment. Myometrial flow of arcuate arteries was significantly increased in the 6th month of treatment. Increased endometrial thickness was significant in the 3rd month. In EG, the authors detected simple endometrial hyperplasia without atypias in 20.8% of the subjects. In EG, in the 6th month of treatment, upon comparing women who had proliferation and those who maintained the endometrial atrophy, we observed that the group that presented proliferation had significant reduction of vascular resistance of left uterine artery, whereas the group that maintained atrophy had increase in vascular resistance of right uterine artery. In CG, there was no vascular resistance modification, no myometrial flow difference and no endometrial proliferation. **CONCLUSION:** Isolated estrogen therapy for 6 months reduced vascular resistance of bilateral uterine arteries. Morphological affections to the endometrium preceded myometrial vascular abnormalities. There was association of endometrial proliferation and reduction of vascular resistance of the left uterine artery in the 6th month of estrogen treatment.

Descriptors: 1.Estrogen 2.Endometrium 3.Ultrasound Doppler 4.Biopsy

INTRODUÇÃO

TRATAMENTO HORMONAL

Os hormônios mais utilizados no tratamento hormonal da menopausa (TH) são os estrógenos e os progestógenos. Os estrógenos são responsáveis pelos principais efeitos desejáveis para a mulher na fase climatérica.

A progesterona assim como seus derivados sintéticos são necessários para a proteção endometrial, no sentido de evitar hiperplasia e carcinoma endometrial, como comprovam os trabalhos de Smith *et al.*, 1975; Zeil e Finkle, 1975 e Sturdee *et al.*, 1978. Essa ação protetora foi ratificada por outros autores na década de 90, tais como Woodruff e Pickar, 1995; Grady *et al.*, 1995 e Hirvonen, 1996.

Os progestógenos protegem o endométrio diminuindo tanto a síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA) pelas células endometriais como a dos receptores estrogênicos e progestogênicos. Também antagonizam os efeitos estrogênicos pela ação atrofiante e secretora

sobre o endométrio, além de atuarem na apoptose (Whitehead *et al*, 1982; Song e Fraser, 1995).

O risco de doença cardiovascular na pós-menopausa aumenta pela elevação dos níveis da lipoproteína do colesterol de baixa densidade (LDL-colesterol) com acentuação da aterogênese. Além disso, também ocorre aumento da lipoproteína a (Lp(a)), o que favorece a instalação e a progressão da doença.

O tratamento estrogênico isolado melhora o perfil lipídico e contribui para menor risco cardiovascular (Davidson *et al.*, 1997). Mas, com o tratamento estroprogestogênico, estes benefícios são questionados pelo fato dos progestógenos antagonizarem os efeitos estrogênicos sobre o sistema cardiovascular (Jurkovic *et al*, 1999; Bracco *et al*, 2003). Segundo Palácios *et al.*, 1997, na vigência do uso de progestógenos, cerca de 5 a 10% de usuárias de TH mostram sinais de edema, inchaço abdominal, retenção hídrica, ansiedade, depressão, mastalgia e cefaléia.

Para minimizar os efeitos colaterais do uso dos progestógenos, pode-se diminuir a dose ou aumentar o intervalo entre as doses (Hirvonen, 1996).

A utilização de progestógenos a cada noventa dias, na terapêutica estrogênica contínua de mulheres na pós-menopausa, foi

adotada com o intuito de minimizar efeitos adversos dos próprios progestógenos, não antagonizar os efeitos benéficos dos estrógenos e não aumentar o risco de doença endometrial (Sakamoto *et al*, 1994; Hirvonen *et al*, 1995). Segundo Hirvonen, 1996, a proteção endometrial é conseguida com a administração mensal durante dez dias consecutivos de progestógenos; porém, a periodicidade da administração pode ser maior sem aumentar o risco de hiperplasia. Em 2004, Boratto e Halbe, demonstraram que a periodicidade deve ser inferior a seis meses, pois o risco de doença endometrial aumenta nesse prazo.

O tipo de molécula do esteróide também influencia a proteção endometrial e suas ações de modo geral. A didrogesterona, progestógeno sintético ativo por via oral e muito semelhante à progesterona natural, parece constituir recurso terapêutico eficaz, porém ainda pouco experimentado em nosso meio (Halbe *et al.*, 2002).

Portanto, vários esquemas têm sido propostos, com diferentes progestógenos, doses e periodicidade (Sakamoto *et al*, 1994; Williams *et al*, 1994; Dolce *et al*, 1995; Halbe *et al.*, 2002, Lopes *et al*, 2002).

TRATAMENTO ESTROGÊNICO ISOLADO

Teoricamente, a estrogenerioterapia contínua isolada durante o maior período possível, com boa monitorização do endométrio, parece ser a melhor forma de tratamento hormonal. Trata-se de tese confirmada pela melhora da massa óssea associada à diminuição da mortalidade em cerca de 40 % das mulheres que usam estrógenos por mais de 15 anos (Henderson *et al.*, 1991). Folsom *et al.*, em 1995, analisaram 400.000 mulheres em uso de estrógeno contínuo por seis anos e verificaram a diminuição de fratura do quadril, de câncer de cólon e de mortalidade de modo geral; o risco relativo para câncer de mama revelou-se maior, porém sem significância estatística.

Um dos problemas da estrogenerioterapia é o aumento do risco de doença endometrial. Muitos estudos demonstram o aumento do risco relativo para câncer de endométrio, relacionado com o uso isolado do estrógeno (Smith *et al.*, 1975; Ziel e Finkle, 1975; Vuento *et al.*, 1996). Risco relativo é a chance de ocorrer um evento (no caso, câncer de endométrio) em uma determinada população em comparação com outra de controle. Segundo Folsom *et al.*, 1995, esse risco relativo é de 4,3 vezes maior nas usuárias de estrógenos isolados, o que significa que a chance de desenvolvimento do câncer de endométrio é 4,3 vezes maior. Dados do Reino Unido indicam que a probabilidade de desenvolvimento

de câncer do endométrio, até os 74 anos, é por volta de um caso para cem mulheres (Halbe e Souen, 2000). Assim, admitindo-se risco relativo de 4,3, tem-se a possibilidade de 4,3 casos de câncer para cada cem mulheres que usassem estrógeno isolado no tratamento hormonal. Em revisões mais atuais sobre esse tema, conclui-se que o risco depende da dose administrada e também da duração do tratamento (Hale *et al.*, 2002).

Autores como Levi *et al.*, 1993, observam risco relativo de 5,1 quando o estrógeno é utilizado durante mais de cinco anos. Já Jick *et al.*, 1993, relatam risco relativo de 2,2 quando a estrogênioterapia é usada durante cinco anos. Grady *et al.*, 1995, observam risco relativo de 9,5 quando o período de uso é superior a dez anos.

Evidenciado o aumento do risco relativo do câncer de endométrio, embora sem dados precisos sobre a dose e o tempo necessários para tal, torna-se imperiosa a monitorização do endométrio na pós-menopausa, como elucida o trabalho de Noci *et al.*, 1996. Esses autores acompanharam as alterações morfológicas do endométrio e observaram que, com a idade, ocorre substituição do endométrio por fibras colágenas e diminuição da vascularização, traduzindo-se em atrofia. Mas, do ponto de vista funcional, com a dosagem de receptores

estrogênicos, progestogênicos e com o índice de proliferação celular, não observaram a mesma involução. Conclui-se que, com a idade, o endométrio torna-se uma estrutura atrófica, porém ainda funcional.

Também dando ênfase às modificações endometriais, Gray *et al.*, 1997, observaram interações hormonais com fatores de transformação do crescimento, as quais teriam influência genética e poderiam estar relacionadas com o aparecimento de neoplasias do trato genital interno.

Em 2004, teve grande repercussão na mídia a publicação no *Journal of American Medical Association*, do estudo denominado *Women's Health Initiative* (WHI), patrocinado pelo *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos da América do Norte, sobre as influências do tratamento hormonal em mulheres após a menopausa. Nele, avaliaram-se mulheres medicadas com estrógenos conjugados eqüinos 0,625 mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg, por via oral, ao dia; e mulheres histerectomizadas utilizando apenas estrógenos conjugados eqüinos 0,625 mg, via oral, ao dia.

A Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e a Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC), em

2004, posicionaram-se em relação às conclusões desse trabalho e destacaram os seguintes pontos:

- 1) o risco de desenvolvimento de câncer de mama parece aumentar de modo significativo com o tempo de uso da medicação, especialmente nos regimes combinados contínuos, onde se empregam, diária e concomitantemente, estrógenos e progestógenos; no estudo *WHI*, tal risco só foi observado com tempo médio de seguimento de 5,2 anos;
- 2) não se deve indicar a terapêutica hormonal em esquema combinado contínuo com os mesmos hormônios e as mesmas doses usadas no estudo *WHI*, visando à prevenção primária de doenças cardiovasculares;
- 3) não se tem, até o presente momento, conclusões definitivas sobre os benefícios ou riscos cardiovasculares dos demais regimes terapêuticos e que não foram avaliados no estudo *WHI*;
- 4) no estudo *WHI*, o grupo de mulheres que estava sendo tratado apenas com estrógenos não havia interrompido o uso após 5,6 anos, pois os limites de segurança estavam preservados, mas o interrompeu após sete anos porque não se verificaram os benefícios esperados (Fernandes, 2004).

O tratamento estrogênico isolado não previne infarto miocárdico e aumenta o risco de acidente vascular cerebral, embora diminua o risco de fratura de quadril e não tenha influência sobre o câncer de mama (Bhavnani e Strickler, 2005).

É importante observar que essas conclusões servem exclusivamente para esse tipo e dose de tratamento hormonal e não podem ser extrapoladas para outras doses e vias de administração do TH que existem no mercado. Além disso, o referido trabalho não fez nenhuma seleção prévia ou individualização de tratamento, o que é fundamental para atingir os objetivos e diminuir os riscos.

ULTRA-SONOGRAFIA TRANSVAGINAL

A utilização da ultra-sonografia pela via transvaginal permitiu estudo mais minucioso e anatômico das vísceras pélvicas quando comparado à via suprapúbica. A proposta do acesso pela via transvaginal é de 1976, e a técnica foi desenvolvida principalmente para a avaliação de folículos ovarianos para reprodução assistida (Pastore e Cerri, 1997). O efeito Doppler trouxe nova dimensão ao estudo hemodinâmico da pelve feminina, possibilitando identificação de estruturas e obtenção da velocidade do fluxo desses vasos, dados que colaboram para a diferenciação entre fisiologia e patologia.

As vantagens da via transvaginal em relação à via abdominal são: estudo anatômico detalhado (com transdutor de alta frequência), menor risco de produção de artefatos (como aqueles produzidos por alças com gás), não necessidade de repleção vesical, boa aceitação pelas pacientes, permite estudo em maior número de planos e melhor avaliação do útero retrovertido. Tem como limitações: útero muito anteverso, mulher muito jovem e a profundidade de varredura limitada dos transdutores de alta frequência.

Na cavidade uterina vazia, o endométrio pode ser identificado como uma linha fortemente ecogênica e mediana, que serve como parâmetro para avaliação da situação uterina e localização anatômica de massas pélvicas em relação ao útero (Pastore e Cerri, 1997).

Inúmeras publicações tentam definir o que é espessamento endometrial passível de investigação histológica, através dos valores medidos do eco endometrial. Bonilla-Musoles *et al.*, 1995, determinam valor normal até 9 mm e Aleem *et al.*, 1995, sugerem como medida normal até 8 mm. Entretanto, Conoscenti *et al.*, 1995, adotam como normalidade o valor de 4 mm e afirmam ser muito rara a presença de patologia maligna endometrial com eco dessa espessura, porém concluem que tal medida isolada não é suficiente para excluir patologia endometrial.

A definição de espessura endometrial normal após a menopausa é muito controversa na literatura mundial variando de 3 a 10 mm. Considera-se atualmente que uma espessura de até 5 mm é normal e valores acima são considerados anormais (Jakab, 1997).

BIÓPSIA ENDOMETRIAL

No controle endometrial durante o tratamento hormonal, pode-se também utilizar como recurso diagnóstico a biópsia endometrial, realizada por aspiração manual intra-uterina (AMIU). Trata-se de procedimento que pode ser usado em qualquer situação clínica onde é necessária a obtenção de amostra endometrial (Dolce *et al*, 1997). Para detecção precoce de câncer endometrial, quando ultra-sonografia é suspeita, a biópsia endometrial por vácuo tem 100% de especificidade e sensibilidade (Patai *et al*, 2002). Tem como contra-indicação específica a presença de cervicite purulenta aguda ou infecção pélvica. Deve-se ter cautela e dispor de tratamento de urgência em mulheres com leiomiomas uterinos volumosos ou qualquer desordem sangüínea, os quais podem se complicar com problemas de coagulação ou sangramento excessivo. A triagem das mulheres para o procedimento deve incluir história médica, exame físico e exames laboratoriais quando indicados. Deve-se lembrar que mulheres após a menopausa têm estenose cervical, o que normalmente dificulta o procedimento.

O conjunto de AMIU é representado por seringas e cânulas plásticas flexíveis. Constitui método eficaz, conveniente, seguro, menos

traumático e de fácil execução ambulatorial. Consegue-se amostra do tecido endometrial para exame de patologia na maioria das vezes, exceto em casos de atrofia endometrial. Existem seringas de válvula simples ou dupla de 60 cc e uma variedade de cânulas de 2 a 12 mm de diâmetro externo. O conjunto inclui silicone para lubrificar a seringa e um jogo de adaptadores para conectar as cânulas à seringa quando necessário. A seringa serve de fonte de vácuo para aspiração do conteúdo uterino através da cânula até o cilindro, tanto naquelas de válvula simples como nas de válvula dupla. Para biópsias endometriais as seringas de válvula simples são suficientes e eficazes; as cânulas mais adequadas para tal prática têm diâmetro de 4 mm ou menos, dependendo da dilatação do canal cervical de cada mulher (Yordy *et al.*, 1994; Dolce *et al.*, 1999).

Outra forma de coletar amostra do endométrio é através da cureta de Novak com raspagem uterina. Pode-se, também, utilizar a histeroscopia, onde se visualiza diretamente o estado endometrial e, na dependência de alterações anatômicas, realiza-se biópsia dirigida para avaliação histológica. A biópsia dirigida é o melhor recurso, porém é mais oneroso e depende de equipamento específico e experiência.

DOPPLERVELOCIMETRIA

Sabe-se que o estrógeno aumenta o fluxo sanguíneo arterial pelo aumento das prostaciclinas que têm ação vasodilatadora e também, pela diminuição da adesividade plaquetária por redução do tromboxano II e pelo aumento do óxido nítrico com ação vasodilatadora (Rosas *et al*, 2002).

Sanada *et al.*, em 2003, referem que os estrógenos aumentam a atividade do óxido nítrico, tanto por aumento da produção secundária à indução da enzima óxido nítrico sintetase, como pela inibição da produção de ânion superóxido que reduz a degradação de óxido nítrico. O estrógeno pode regulá-lo diretamente, aumentando a expressão do gene que sintetiza o óxido nítrico endotelial através de seu receptor alfa. O estrógeno também inibe a atividade da enzima conversora da angiotensina sérica e aumenta a atividade da renina plasmática. O aumento da atividade da renina ocorre por causa da diminuição da angiotensina II, que é produto da atividade da enzima conversora de angiotensina. Portanto, a inibição da enzima conversora de angiotensina pelo estrógeno aumenta o óxido nítrico pela inibição da produção da angiotensina II. Essa inibição promove também a degradação da

bradicinina, substância que aumenta o óxido nítrico, a prostaciclina e também o fator hiperpolarizador derivado do endotélio.

Através da ultra-sonografia transvaginal com o sistema Doppler, é possível analisar as variáveis implicadas na vascularização e monitorizar o endométrio, permitindo-se, desse modo, a administração de estrógenos isolados por tempo maior ou individualizar o tratamento hormonal. Pressupõe-se que modificações circulatórias precedam alterações anatômicas no útero e, especificamente, no endométrio. Como a Dopplervelocimetria através da ultra-sonografia não é invasiva, mas é prática e inócua, pode ter grande valia para o controle endometrial na mulher em tratamento hormonal.

A origem da tecnologia Doppler data de 1842, quando Christian Andreas Doppler, físico e matemático austríaco, descreveu pela primeira vez o efeito Doppler (Aaslid, 1986). Tal efeito relaciona a velocidade de objetos com as frequências de onda sonora recebida ou transmitida. A frequência de um som emitido por uma fonte depende da posição do observador em relação a essa fonte sonora. Desse modo, se o observador se aproxima da fonte, a frequência será mais alta do que se ele estivesse parado. Ao contrário, o afastamento da fonte resultará na diminuição da frequência. O efeito Doppler também se aplica às ondas luminosas.

A primeira verificação experimental da teoria foi feita pelo físico alemão Buys Ballot, três anos depois. Esse princípio norteou uma série de aplicações distintas na astrofísica, engenharia e também na medicina (Newell e Aaslid, 1992).

O referido método explica-se tecnicamente da seguinte forma: o estímulo sonoro é produzido pelo transdutor emissor e se propaga pelos tecidos moles à velocidade praticamente constante de 1.560 m/s. Um sistema receptor, no mesmo transdutor, funciona captando a mudança da frequência imposta à esta onda ultra-sônica emitida, e que é refletida ou dispersada pelas hemácias em movimento, ou seja, a velocidade do fluxo é baseada na variação da frequência da onda causada por sua retrodifusão pelos glóbulos vermelhos (Aarnoudse, 1991; Saliba e Laugier, 1992).

Portanto, o diferencial de frequência (onda emitida / onda captada) é diretamente proporcional à velocidade dos glóbulos vermelhos no interior dos vasos, mas depende também do ângulo entre a face ultra-sônica e a direção da corrente sanguínea.

A velocidade de fluxo é traduzida graficamente por ondas positivas ou negativas de acordo com a linha de base: se o fluxo se

aproxima ou se distância da sonda, respectivamente. Esse sinal pode ser detectado, também e simultaneamente, na forma de som.

Pelo fato de diversos aparelhos usarem diferentes frequências de ultra-sonografia, a leitura é expressa em unidades de velocidade (cm/s ou m/s) e não em unidades de frequência (hertz).

A equação Doppler, exposta a seguir, mostra de forma matemática os fatores que influem direta ou inversamente na variação dessa frequência que se quer captar.

$$\Delta F = (2 \times F_0 \times V \times \cos \theta) / C$$

Nessa equação:

ΔF = variação da frequência da onda emitida em Hz;

F_0 = frequência transmitida;

V = velocidade das hemácias (cm/s);

θ = ângulo entre o feixe de ondas ultra-sônicas e a direção do fluxo sanguíneo;

C = velocidade da onda ultra-sônica no tecido (=1,55 m/s).

Um dos fatores mais importantes que contribuem para exatidão do cálculo da velocidade é o ângulo entre a sonda emissora da onda e o vaso sanguíneo. A velocidade medida será mais precisa quando o ângulo estiver entre zero e 15°, pois, o ângulo intervém pelo seu co-seno.

Quando o ângulo for menor que 30°, seu co-seno está próximo de um e, portanto, a velocidade é proporcional à variação da frequência da onda. Quando o ângulo for igual a 90°, o sinal é nulo, pois o co-seno de 90° é zero.

Disso decorre a importância de se posicionar o transdutor em ângulo de incidência relativo ao vaso sangüíneo entre 0 e 15°, eventualidade em que a margem de erro é de apenas 4%. Quando o ângulo é de 35°, o erro aumenta para 18%. Quando próximo de 60°, o erro ultrapassa 50%. Assim, a velocidade medida pelo aparelho será sempre menor ou igual à velocidade real do fluxo (Aaslid, 1986; Hatle e Anglessen, 1985). Os aparelhos de Doppler modernos corrigem automaticamente esse ângulo. Após a identificação de sinal adequado, eles impedem a leitura em ângulos superiores a 60°.

Esses equipamentos permitem, inclusive, a obtenção de várias medidas, como velocidade máxima, velocidade mínima e velocidade média. Tais medidas, através de fórmulas matemáticas, possibilitam a obtenção de dois índices: 1) índice de resistência (ou índice de Pourcelot), identificado pela sigla IR e cuja fórmula é: $IR = (S - D) / S$; 2) índice de pulsatilidade, identificado pela sigla IP e com fórmula: $IP = (S - D) / M$ (Rudigoz e Salle, 1998).

Nestas fórmulas:

S - velocidade do pico sistólico (máxima),

D - velocidade do pico diastólico (mínima),

M - velocidade média.

Os equipamentos de Doppler contínuo detectam movimento de todas as partículas refletoras ao longo de um feixe de aquisição, causando ambigüidades pelo fato de existirem vários vasos em profundidade e fluxo diferentes no seu campo. O desenvolvimento de equipamentos de Doppler pulsado permite o isolamento de volumes de amostragem específicos em que o sinal é detectado, possibilitando o isolamento dos sinais percebidos de distintas profundidades de forma independente. Posteriormente, foi possível separar os sinais adequados quase que de modo simultâneo e em diversos volumes de amostra ao longo do mesmo feixe. Um mapa matricial de todos os volumes de amostragem Doppler, codificados segundo sua direção e velocidade, constitui o mapeamento Doppler colorido que permite analisar o comportamento dos diversos volumes de amostragem de fluxo ao longo do tempo.

O mapeamento Doppler é um recurso da ecografia bidimensional. Nele, a amostragem de diversos volumes ao longo de

uma imagem permite a distribuição de velocidades diferentes ao longo de um plano, produzindo a imagem Doppler que pode ser colorida ou em preto e branco. Os sinais mais intensos indicam velocidades maiores. Quando são captados diferentes fluxos com velocidades distintas, no caso do mapeamento colorido, pode-se, por convenção, definir a direção do fluxo. Quando o fluxo se aproxima do transdutor, a sua cor é vermelha; quando se afasta, é azul; os fluxos dispersos e menos intensos são de cor amarela (Pastore e Cerri, 1997).

Essa técnica tem várias aplicações na área ginecológica. Especificamente em relação ao útero, tendo sido possível melhorar a monitorização endometrial no tratamento hormonal ou mesmo na investigação do sangramento uterino na pós-menopausa.

ANATOMIA

A vascularização do útero se deve principalmente à artéria uterina, ramo da artéria ilíaca interna, que alcança o útero passando pela base do ligamento largo. Cruza acima do ureter em ângulo reto e alcança o colo no nível de seu óstio interno. O ramo ascendente é o principal e se anastomosa com a artéria ovárica (Kamina, 1993). Além dele, surgem outros ramos menores que são: artérias vesicovaginais, ramo uretérico, artéria cervicovaginal, artérias cervicais, artérias corporais, artéria do ligamento redondo e artéria do fundo do útero (**Figura 1**).

O ramo ascendente da artéria uterina, no seu percurso pela margem do útero, emite cerca de nove a 14 ramos que penetram no miométrio. No miométrio, dividem-se em dois ramos, as artérias arqueadas, que percorrem de maneira tortuosa as faces anterior e posterior do útero, por vezes se anastomosando com suas homônimas do lado oposto. Sua trajetória, em geral, é paralela à superfície do útero. Das artérias arqueadas partem, em ângulo reto, as artérias radiais que perfuram o miométrio e chegam ao endométrio. No endométrio, dividem-se e originam as artérias basais, que irrigam o terço basal do

endométrio, e as artérias espiraladas, que prosseguem até a superfície da mucosa (**Figura 2**).

Figura 1 - Anatomia vascular arterial do útero

CAVIDADE UTERINA

Figura 2 - Anatomia vascular arterial do miométrio e endométrio

Em relação à anatomia uterina, através da Dopplervelocimetria, a artéria uterina é observada no nível do istmo por meio de um corte para-sagital ou um corte transversal. Trata-se de um vaso de grande calibre que se divide em um ramo ascendente látero-uterino e uma artéria cervicovaginal. A última, por sua vez, divide-se em ramo posterior e anterior. A porção látero-uterina ascendente pode ser visualizada ao longo da borda externa do útero (**Figuras 3 e 4**).

Figura 3 - Artéria uterina no nível de sua chegada ao útero

Figura 4 - Artéria uterina e cervicovaginal, onde: AU é a artéria uterina, CVP é o ramo cervicovaginal posterior e CVA é o ramo cervicovaginal anterior

O espectro de onda da artéria uterina é bem característico, com um pico sistólico, uma incisura protodiastólica e velocidades em geral

elevadas, dependendo, no entanto, do estado hormonal e de outras variáveis, como idade e fase do ciclo menstrual (**Figura 5**).

Figura 5 - Gráfico típico de uma onda da artéria uterina

A artéria uterina emite ramos colaterais que penetram no miométrio e constituem o sistema de artérias arqueadas, de onde se ramificam as artérias radiais e, depois, as espiraladas situadas próximas à transição miométrio-endométrio (**Figuras 6 e 7**).

Figura 6 - Artérias arqueadas visualizadas pela Dopplervelocimetria

Esses vasos possuem variações sistodiastólicas, com fluxo diastólico proporcionalmente mais importante e velocidades menores em relação ao tronco da artéria uterina (**Figura 8**).

As veias uterinas correspondentes são igualmente visualizadas, sua forma e situação são eminentemente variáveis e seu estudo não oferece interesse (Rudigoz e Salle, 1998).

Figura 7 - Vascularização miometrial e endometrial

Figura 8 - Espectro de onda da artéria arqueada

APLICAÇÃO DA DOPPLERVELOCIMETRIA

Em 1994, Osmer e Kuhn utilizaram o Doppler colorido para diminuir os falsos positivos de proliferação endometrial em mulheres com espessura endometrial aumentada. Com a Dopplervelocimetria pela ultra-sonografia, pode-se melhorar a avaliação dos órgãos genitais femininos internos dando ênfase à hemodinâmica uterina e endometrial. Alguns trabalhos passaram a utilizar essa propedêutica de apoio verificando as alterações da resistência vascular uterina e endometrial. A maioria dos estudos valoriza os índices de resistência - IR e os índices de pulsatilidade – IP (Pirhonen *et al*, 1993; Dolce *et al*, 1999; Persico *et al*, 2005).

Deve-se lembrar que, quando os índices diminuem, pressupõe-se que aumenta o fluxo no vaso em estudo, bem como, no seu território irrigado. A literatura comprova que o uso de estrógenos em geral aumenta o fluxo das artérias uterinas. Exacutos *et al.*, 1995, estudando 38 mulheres, observam que o tamoxifeno, na dose de 20 a 30 mg/dia durante um ano, determina a diminuição do IP médio de 2,93 para 2,04 e do IR médio de 0,93 para 0,82. Marconi *et al.*, 1997 estudando 101 mulheres, que recebem a mesma dose de tamoxifeno durante o mesmo

período, chegam a conclusões similares, mostrando que a medicação aumenta o fluxo sanguíneo no que diz respeito ao útero.

Outras associações de hormônios também diminuem a resistência vascular das artérias uterinas. Dören *et al.*, 1997, demonstram que o uso contínuo e diário, por via oral, de 2 mg de E2 ou de 1 mg de estriol associado a 1 mg de acetato de noretindrona diminui os IR e IP das artérias uterinas, bem como aumenta a velocidade sistólica da artéria radial e os fluxos uterino e miometrial. Caetano *et al.*, 1997, estudando trinta pacientes, observam a queda de 30,5% nos valores dos IP médios das artérias uterinas naquelas que usaram E2, e concluem que o hormônio diminui a resistência vascular uterina.

Dören *et al.*, em 2000, comparam duas medicações para terapêutica hormonal utilizadas durante um ano: o regime oral combinado contínuo de 2 mg de estradiol com 1 mg de acetato de noretindrona *versus* 2,5 mg de tibolona diariamente. Em relação ao tônus vascular, o grupo que usou o regime combinado contínuo teve o IR das artérias arqueadas reduzido no terceiro mês e o IP reduzido no sexto mês de tratamento. Nas artérias uterinas ocorreu redução dos IR e IP nos dois grupos, após doze meses, demonstrando que as respostas vasculares são diferentes entre os dois tratamentos.

A utilização da Dopplervelocimetria no intuito de rastrear patologia endometrial em mulheres com sangramento pós-menopausa também teve o seu apogeu. Weiner, 1993, estudando 85 mulheres com sangramento peri e pós-menopausa, conclui que, nos processos endometriais malignos o IR das artérias uterinas é sempre menor que 0,83. No carcinoma de endométrio, o IR é em média de 0,77 e, nos processos benignos, em média de 0,85. No diagnóstico de carcinoma endometrial, segundo Aleem *et al.*, 1995, a porcentagem de visualização de vasos miometriais e endometriais tem sensibilidade de 93% e 43% respectivamente, sendo os IR e IP significantemente menores no carcinoma do que na hiperplasia endometrial.

Com o tempo, foram surgindo críticas à utilidade da Dopplervelocimetria. Já em 1995, Flam *et al.*, questionam esse método, relatando que a sua aplicação às artérias uterinas não era válida para diferenciar processos endometriais benignos de malignos. Sladkevicius *et al.*, em 1994, estudando mulheres na pós-menopausa com sangramento uterino, observam que a medida do eco endometrial diferencia melhor os processos patológicos endometriais do que qualquer parâmetro Dopplervelocimétrico aplicado às artérias que irrigam o útero.

Atualmente, a atenção à mulher na pós-menopausa está em pauta devido ao crescente aumento da média etária da população e de sua expectativa de vida. Portanto, é importante que surjam novos métodos e técnicas para a melhor compreensão dos processos uterinos e monitoramento adequado do tratamento hormonal.

OBJETIVO

Estudar o comportamento da vascularização uterina e do endométrio em mulheres após a menopausa, tratadas com estrógeno contínuo por seis meses seguido de progestógeno isolado durante 14 dias, e estabelecer suas relações com a proliferação endometrial.

METODOLOGIA

1 CASUÍSTICA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram estudadas quarenta mulheres, atendidas no Setor de Ginecologia Endócrina e Climatério da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

1.1 Critérios de inclusão:

- idade acima de quarenta anos;
- tempo de menopausa maior que ou igual a um ano;
- presença de útero;
- teste do progestógeno oral negativo (acetato de medroxiprogesterona na dose de 10 mg, por via oral, ao dia, durante cinco dias);
- consentimento da paciente informado e assinado (**Anexo 1**);

- ausência de:
 - a. câncer hormônio-dependente;
 - b. doença tromboembólica (antecedente ou em atividade);
 - c. doença hepática em atividade;
 - d. lúpus eritematoso sistêmico;
 - e. sangramento uterino anormal;
 - f. endometriose;
 - g. diabetes melito;
 - h. estenose cervical.

2 MÉTODO

O período de realização do estudo foi de 1999 a 2005. A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13 de janeiro de 1999, analisou e aprovou este projeto de pesquisa sob o número 681/98 (**Anexo 2**). Todas as mulheres realizaram os seguintes exames: colpocitologia oncológica cervicovaginal, mamografia bilateral, densitometria óssea de

coluna lombar e colo do fêmur, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e estradiol (E2). Todas foram submetidas ao teste do progestógeno oral com acetato de medroxiprogesterona, na dose de 10 mg ao dia, via oral, durante cinco dias. O teste foi considerado negativo após a ausência de sangramento no período de 21 dias que se seguem à interrupção da medicação (Sakamoto *et al.*, 1994).

As mulheres foram divididas em dois grupos: Grupo Estrógeno (GE), com 24 mulheres, e Grupo Controle (GC), com 16 mulheres.

No GE, as mulheres receberam estradiol transdérmico, na dose de 50 mcg, duas vezes por semana, durante seis meses consecutivos. As do GC não receberam nenhum tratamento.

Nos dois grupos, foram realizados ultra-sonografia transvaginal com medida do eco endometrial e Dopplervelocimetria no início do estudo. Foram avaliados os índices de resistência e de pulsatilidade das artérias uterinas bilateralmente e das miometriais, quando presentes. Após o procedimento, realizou-se biópsia aspirativa endometrial.

No GE, repetiram-se a ultra-sonografia transvaginal com medida do eco endometrial e a Dopplervelocimetria das artérias uterinas bilateralmente e das miometriais, quando presentes. A biópsia aspirativa

endometrial foi feita no terceiro e sexto mês do tratamento. No GC, foram realizados os mesmos exames, com exceção da biópsia aspirativa endometrial no terceiro mês.

No final dos seis meses de tratamento estrogênico, as mulheres do GE receberam acetato de medroxiprogesterona, na dose de 10 mg ao dia, durante 14 dias seguidos. Depois disso, as que desenvolveram hiperplasia endometrial durante o tratamento estrogênico realizaram histeroscopia com biópsia dirigida de endométrio. O exame de histeroscopia foi realizado sempre pelo mesmo profissional, no ambulatório do ICHCFMUSP, 30 a 45 dias após o final do tratamento hormonal.

2.1 Biópsia aspirativa endometrial

A biópsia aspirativa endometrial (BAE) foi realizada sempre pelo mesmo profissional, através da aspiração manual intra-uterina (AMIU). Após a explicação sobre o exame, a paciente, com a bexiga vazia, foi colocada em posição ginecológica. Realizou-se toque bimanual com luvas cirúrgicas para se estabelecer o tamanho, a consistência e a posição do útero. Além disso, verificaram-se a sensibilidade anexial ou outros sinais de infecção que contra-indicassem o procedimento. A seguir,

realizou-se exame especular e avaliaram-se as condições da cérvix uterina. Após a anti-sepsia da vagina e do colo uterino com povidine tópico, este foi pinçado e tracionado. A seguir, inseriu-se uma cânula de 2 ou 3 mm de diâmetro e fez-se a histerometria. Após a inserção da cânula intra-uterina, a seringa preparada com vácuo era conectada e o vácuo transferido para a cânula e para a cavidade uterina. Para aumentar a efetividade da aspiração, realizaram-se movimentos anteroposteriores similares aos da curetagem uterina. No momento da retirada da cânula, o material endometrial era aspirado pelo vácuo para o interior da cânula e seringa (Yordy *et al.*, 1994).

No final do procedimento, o material obtido foi encaminhado ao Setor de Anatomia Patológica do ICHCFMUSP para análise histológica.

Classificaram-se os exames anatomopatológicos do endométrio em:

- atrófico, quando o endométrio era atrófico ou quando o material a ser analisado era insuficiente ou escasso;
- proliferativo; e
- hiperplásico.

2.2 Ultra-sonografia transvaginal

A ultra-sonografia transvaginal (US) com sistema Doppler foi realizada sempre pelo mesmo profissional, com a paciente em posição ginecológica e ambiente apropriado. O aparelho utilizado foi do modelo Voluson 730 Pro, da marca General Eletric, com transdutor vaginal multifrequencial de banda larga e frequência de 5,0 - 7,0 MHz. Além disso, foi utilizado transdutor abdominal convexo, multifrequencial de banda larga e frequência de 2,0 - 5,0 MHz. Sobre o transdutor vaginal aplicou-se condom após limpeza com solução antisséptica (Cidex ®).

3 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi clínico, prospectivo e controlado.

3.1. Grupo Estrógeno

A seqüência do estudo do GE está exposta na **Figura 9**.

Figura 9 - Seqüência do estudo no Grupo Estrógeno

A sequência do estudo do GC está exposta na **Figura 10**.

4 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Utilizaram-se o teste t de Student para avaliar as variáveis paramétricas quantitativas (velocidade de fluxo em cm/s) e o teste do qui-quadrado para as variáveis qualitativas (presença ou não de fluxo arterial). A análise foi orientada no sentido de avaliar as modificações uterinas vasculares em relação ao grau de proliferação endometrial.

5 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

5.1 Caracterização clínica

No GE, a média etária das mulheres foi de 54,5 anos; a média etária da menopausa foi de 47,5 anos e o tempo de menopausa médio de sete anos. No GC, a média etária das mulheres foi de 52,8 anos; a média etária da menopausa foi de 48,9 anos e o tempo de menopausa médio de 3,9 anos. A média etária, o tempo de menopausa médio e a média etária de ocorrência da menopausa não mostraram diferenças significantes entre os grupos (**Tabela 1 e Anexos 3 e 4**).

Tabela 1 - Caracterização clínica da amostra: idade, menopausa e tempo de menopausa (em anos)

	GRUPO ESTRÓGENO (n=24)			GRUPO CONTROLE (n=16)		
Mulheres	Idade	Menopausa	Tempo menopausa	Idade	Menopausa	Tempo menopausa
Média	54,5	47,5	7,0	52,8	48,9	3,9
Desvio padrão	4,1	4,8	5,8	5,2	4,4	4,0
p	0,274	0,364	0,052	0,274	0,364	0,052

p < 0,05 = significância estatística

No GE, o índice de massa corpórea médio foi de 26,5; a média da pressão arterial sistólica foi de 131,2 mmHg e a média da pressão arterial diastólica foi de 84,2 mmHg. No GC, o índice de massa corpórea médio foi de 25,9, a média da pressão arterial sistólica foi de 129,8 mmHg e a média da pressão arterial diastólica foi de 77,6 mmHg. Todos esses parâmetros não mostraram diferenças estatísticas significantes entre os grupos. (**Tabela 2, Anexos 5 e 6**).

Tabela 2 - Caracterização clínica da amostra: IMC (peso em gramas / altura em metros ao quadrado), pressão arterial sistólica- PAS e diastólica- PAD em mmHg.

	GRUPO ESTRÓGENO (n=24)			GRUPO CONTROLE (n=16)		
	IMC	PAS	PAD	IMC	PAS	PAD
Média	26,5	131,2	84,2	25,9	129,8	77,6
Desvio padrão	4,7	13,9	10,6	4,4	12,5	9,8
p	0,654	0,741	0,056	0,654	0,741	0,056

p <0,05 = significância estatística

5.2 Caracterização laboratorial

O nível sérico de FSH mostrou-se elevado em ambos os grupos: 64,1 mU/ml para o GE e 74,4 mU/ml para o GC, sem diferença significativa. Da mesma forma para ambos os grupos, o índice de estradiol sérico mostrou-se baixo: 13,0 pg/ml para o GE e 20,5 pg/ml para o GC, também sem diferença significativa. As glicemias foram de 96,3 mg/dl para o GE e 92,5 pg/ml para o GC, igualmente sem diferença significativa (**Tabela 3 e Anexo 7**).

Tabela 3 - Caracterização laboratorial da amostra: FSH (mU/ml), estradiol (pg/ml) e glicemia (mg/dl)

	GRUPO ESTRÓGENO(n=24)			GRUPO CONTROLE (n=16)		
Mulheres	FSH	Estradiol	Glicemia	FSH	Estradiol	Glicemia
Média	64,1	13,0	96,3	74,4	20,5	92,5
Desvio padrão	29,6	7,8	12,2	30,9	18,0	17,6
p	0,310	0,146	0,466	0,310	0,146	0,466

p <0,05 = significância estatística

6 ADESÃO AO ESTUDO

O controle da adesão ao estudo baseou-se nos seguintes parâmetros: frequência e interesse demonstrado pelas mulheres nos diversos tempos de seguimento e estenose cervical que impedia a realização da biópsia endometrial.

Após o término do estudo, todas foram encaminhadas para o seguimento ambulatorial de rotina.

Foram excluídas do estudo, por interrupção no seguimento, seis mulheres do GC, duas na última consulta no sexto mês e quatro na consulta do terceiro mês. Os motivos foram alheios ao método do estudo.

No GE, uma mulher interrompeu o estudo na consulta do terceiro mês, por motivo de falta.

RESULTADOS

1 DOPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS UTERINAS (IR)

A média dos valores do IR da artéria uterina direita diminui no GE em relação ao GC no terceiro mês, redução que permaneceu no sexto mês do estudo. Essa diferença foi significativa tanto para o terceiro quanto para o sexto mês (**Gráfico 1 e Anexo 8**).

Gráfico 1 - Grupo Estrógeno (GE) e Grupo Controle (GC): IR da artéria uterina direita

(IR= índice de resistência, * $p < 0,05$ = significância estatística entre os grupos)

Observou-se também, que a média dos valores de IR da artéria uterina esquerda diminuiu no GE em relação ao GC no terceiro mês, permanecendo no sexto mês do estudo. Essa diferença foi significativa tanto para o terceiro quanto para o sexto mês (**Gráfico 2 e Anexo 9**).

Gráfico 2 - Grupo Estrógeno (GE) e Grupo Controle (GC): IR da artéria uterina esquerda
(IR= índice de resistência, * $p < 0,05$ = significância estatística entre os grupos)

2 DOPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS UTERINAS (IP)

A média dos valores de IP da artéria uterina direita diminuiu no GE em relação ao GC no terceiro mês, mantendo-se também no sexto mês do estudo. Essa diferença foi significativa tanto para o terceiro quanto para o sexto mês (**Gráfico 3 e Anexo 10**).

Gráfico 3 - Grupo Estrógeno (GE) e Grupo Controle (GC): IP da artéria uterina direita
(IP= índice de pulsatilidade, * $p < 0,05$ = significância estatística entre os grupos)

Observou-se também, que a média dos valores de IP da artéria uterina esquerda diminuiu no GE em relação ao GC no terceiro mês, redução que permaneceu no sexto mês do estudo. Essa diferença foi significativa tanto para o terceiro quanto para o sexto mês (**Gráfico 4 e Anexo 11**).

Gráfico 4 - Grupo Estrógeno (GE) e Grupo Controle (GC): IP da artéria uterina esquerda
(IP= índice de pulsatilidade, * $p < 0,05$ = significância estatística entre os grupos)

3 FLUXO CAPTADO DA ARTÉRIA ARQUEADA

No GE, ocorreu aumento progressivo do número de mulheres cujo fluxo de sangue das artérias arqueadas foi captado pela Dopplervelocimetria (fluxo presente). Antes do tratamento estrogênico, eram 12 mulheres; no terceiro mês de tratamento, 16, e no sexto mês, 19 mulheres (**Gráfico 5**).

No GC, no início do estudo cinco mulheres apresentaram fluxo de sangue das artérias arqueadas captado pela Dopplervelocimetria; no terceiro mês, sete mulheres e, no sexto mês, também sete mulheres (**Gráfico 6**).

No GE, ocorreu aumento progressivo do número de mulheres com fluxo captado nas artérias arqueadas, enquanto, no GC o número de casos permaneceu estável. Essa diferença foi significativa no sexto mês (**Anexo 12**).

Gráfico 5 - Grupo Estrógeno: fluxo captado pela Dopplervelocimetria da artéria arqueada (n= número de mulheres, * $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significativa entre mulheres com fluxo presente e ausente)

Gráfico 6 - Grupo Controle: fluxo captado pela Dopplervelocimetria da artéria arqueada (n= número de mulheres)

4 MEDIDA DO ECO ENDOMETRIAL

A espessura média do eco endometrial no início do estudo foi de 1,3 mm para o GE e de 1,2 mm para o GC. No terceiro mês, no GE ocorreu aumento da espessura do eco endometrial para 4,4 mm e, no sexto mês, para 5,9 mm. No GC, a espessura média do eco endometrial foi de 1,0 mm no terceiro mês e de 0,9 mm no sexto mês.

O aumento da espessura endometrial observado no terceiro e sexto mês no GE foi significativo, quando comparado ao GC (**Gráfico 7 e Anexo 13**).

Gráfico 7 - Medida do eco endometrial (em mm) no Grupo Estrógeno (GE) e no Grupo Controle (GC)

* $p < 0,05$ = significância estatística

5 VARIAÇÃO DO ECO ENDOMETRIAL

No GE, a variação da espessura média do eco endometrial do início até o terceiro mês foi de 1,3 mm para 4,4 mm, respectivamente, sendo estatisticamente significativa. Já a variação da média do terceiro ao sexto mês foi de 4,4 mm para 5,9 mm, respectivamente, não sendo estatisticamente significativa. No GC, tanto a variação da espessura média do eco endometrial do início até o terceiro mês, que foi de 1,2 mm para 1,0 mm, quanto a variação da espessura média do eco endometrial do terceiro ao sexto mês, que foi de 1,0 mm para 0,9 mm, não foram estatisticamente significantes (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Variação da medida do eco endometrial nos grupos Estrógeno e Controle

VARIAÇÃO DO ECO ENDOMETRIAL						
	Grupo Estrógeno			Grupo Controle		
Meses	0	3	6	0	3	6
Média	1,3	4,4	5,9	1,2	1,0	0,9
DP	1,3	2,6	4,7	0,8	0,9	0,5
p	(0-3m) 0,000*			(0-3m) 0,531		
	(3-6m) 0,141			(3-6m) 0,504		

* $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significativa

6 HISTOLOGIA ENDOMETRIAL

A análise histológica da biópsia aspirativa endometrial, no início do estudo no GE mostrou: 22 casos (91,7%) com endométrio atrófico e dois (8,3%) com endométrio proliferativo. No terceiro mês, apenas dez mulheres (41,7%) apresentavam endométrio atrófico, nove (37,5%) passaram a ter endométrio proliferativo e cinco (20,8%) desenvolveram hiperplasia endometrial simples, sem atipias. No sexto mês, nove mulheres (37,5%) apresentavam endométrio atrófico, 14 (58,3%) passaram a ter endométrio proliferativo e uma (4,2%) manteve a hiperplasia endometrial simples sem atipias (**Gráfico 8 e Anexo 14**).

No GC, todas as 16 mulheres (100%) apresentaram endométrio de padrão atrófico no início do estudo e também no sexto mês. (**Gráfico 9 e Anexo 14**).

Gráfico 8 - Histologia endometrial no Grupo Estrógeno

Gráfico 9 - Histologia endometrial no Grupo Controle

7 COMPARAÇÃO DA RESISTÊNCIA VASCULAR DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO TERCEIRO MÊS DE TRATAMENTO HORMONAL

Analisando apenas as mulheres do GE no terceiro mês de tratamento estrogênico, e separando-as em dois subgrupos, aquelas que tiveram proliferação endometrial e aquelas que mantiveram atrofia endometrial, observou-se que a média dos IR e IP das artérias uterinas direita e esquerda diminuíram em ambos os subgrupos, porém sem significância estatística (**Tabela 5** e **Anexo 15**).

Tabela 5 - Comparação da resistência vascular média das artérias uterinas no terceiro mês de tratamento hormonal estrogênico isolado (Grupo Estrógeno) entre o subgrupo que teve proliferação endometrial e o que manteve atrofia

		PROLIFERAÇÃO	ATROFIA
AUE	IR	diminuiu	diminuiu
	IP	diminuiu	diminuiu
AUD	IR	diminuiu	diminuiu
	IP	diminuiu	diminuiu

(AUE= artéria uterina esquerda; AUD= artéria uterina direita; IR= índice de resistência, IP= índice de pulsatilidade).

8 COMPARAÇÃO DA RESISTÊNCIA VASCULAR DAS ARTÉRIAS UTERINAS NO SEXTO MÊS DE TRATAMENTO HORMONAL

Analizando apenas as mulheres do GE, agora no sexto mês de tratamento estrogênico, e separando-as da mesma forma em dois subgrupos, as que tiveram proliferação endometrial e as que mantiveram atrofia endometrial, observou-se que a média dos IR e IP da artéria uterina esquerda diminuíram no subgrupo de mulheres que proliferaram o endométrio, de modo estatisticamente significativo. Houve também aumento na média dos IR e IP da artéria uterina direita no subgrupo de mulheres que mantiveram atrofia endometrial, porém sem significância estatística (**Tabela 6 e Anexo 16**).

Tabela 6 - Comparação da resistência vascular média das artérias uterinas no sexto mês de tratamento hormonal estrogênico isolado (Grupo Estrógeno) entre o subgrupo que teve proliferação endometrial e o que manteve atrofia

		PROLIFERAÇÃO	ATROFIA
AUE	IR	diminuiu (p 0,034)*	diminuiu
	IP	diminuiu (p 0,007)*	diminuiu
AUD	IR	diminuiu	aumentou
	IP	diminuiu	aumentou

(AUE= artéria uterina esquerda; AUD= artéria uterina direita; IR= índice de resistência, IP= índice de pulsatilidade; * $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significante)

9 HISTEROSCOPIA DE CONTROLE

As cinco (20,8%) mulheres que desenvolveram hiperplasia endometrial durante o tratamento estrogênico foram submetidas à histeroscopia. Todos os achados histeroscópicos foram de endométrio atrófico e o resultado das biópsias foi material insuficiente ou atrófico.

DISCUSSÃO

A utilização da ultra-sonografia transvaginal com Dopplervelocimetria na monitorização endometrial, durante o TH estrogênico isolado, é muito discutida na literatura. No início da década de 90, ocorreu uma intensificação da utilização desse método, pois se acreditava ser efetivo no auxílio diagnóstico de processos endometriais patológicos (Osmers e Kuhn, 1994; Weiner *et al.*, 1993; Aleem *et al.*, 1995). No entanto, ainda na mesma década, o método começou a sofrer críticas. Os autores valorizavam mais a característica do eco endometrial pela ultra-sonografia do que as modificações vasculares verificadas pela utilização do Doppler (Flam *et al.*, 1995; Sladkevicius *et al.*, 1994).

Atualmente, os valores dos IR e IP das artérias uterinas mostram-se ineficazes na diferenciação de processos neoplásicos endometriais, salvo em estádios avançados da doença, onde as alterações são evidentes. Discute-se ainda, a importância do aumento de número de vasos miometriais e endometriais, ou mesmo da diminuição de sua resistência vascular, parecendo que o aumento numérico é mais

significativo do que o da resistência vascular das artérias uterinas. Ainda que os índices de resistência apresentem tendência a diminuir nas pacientes com endométrio patológico, a diferença não é significativa (Amit *et al*, 2000). Em contraposição, Alcazar *et al*, em 2003, diferenciaram padrões de mapeamento do fluxo endometrial em mulheres com sangramento na pós-menopausa, afirmando a utilidade do Doppler na diferenciação de patologia endometrial.

Desse modo, os métodos não invasivos aparentemente não podem substituir os procedimentos invasivos na avaliação do endométrio em mulheres com risco para câncer endometrial (Arslan *et al.*, 2003). O que parece ter importância é o aumento de fluxo sanguíneo intratumoral nas neoplasias endometriais (Cardoso *et al.*, 2002).

Deve-se atentar também, para as interferências das variáveis sobre a medida do fluxo vascular, como o equipamento de ultrasonografia, a experiência do operador e até a influência do ritmo circadiano (Jurkovic *et al*, 1999).

1. ESTRÓGENO E DIMINUIÇÃO DA RESISTÊNCIA VASCULAR

No presente estudo, a resistência vascular das artérias uterinas diminuiu com o uso de estrógeno isolado por seis meses, em relação ao grupo que não o utilizou, no terceiro mês e no sexto mês. Observa-se que tanto o IR quanto o IP diminuíram com o TH estrogênico. Tal resultado comprova os achados de Marsh *et al.*, em 1994, relativos ao fato de que mulheres utilizando estrógeno isolado têm menor resistência vascular em comparação à fase em que utilizam associação de estrógeno com progestógeno. Segundo os autores, isso se deve à ação direta do estrógeno nas artérias. O estrógeno é encontrado na camada muscular da parede arterial, determinando vasodilatação arterial pelo aumento de prostaciclina e fator endotelial de relaxamento, fato já comprovado tanto em pesquisa básica quanto em clínica (Sakamoto *et al.*, 1995).

A diminuição dos IP das artérias uterinas foi corroborada por vários estudos clínicos. Exacoustòs *et al.*, em 1999, trataram mulheres com estradiol transdérmico na dose de 50 µg ao dia, durante três semanas, e didrogesterona 10 mg, por via oral, ao dia, durante 13 dias,

em sequência na segunda fase, na avaliação dos IP e IR das artérias uterinas. Os autores observaram a diminuição desses índices tanto na fase estrogênica quanto na estro-progestogênica do tratamento. Valores de IP menores de 2,6 indicam efeito vasodilatador estrogênico. Concluíram que a avaliação da resistência vascular poderia ser uma forma de monitorizar a efetividade de diversos tipos de tratamentos hormonais.

Dören *et al.*, em 1997, estudaram a associação de estradiol 2 mg , 1 mg de estriol e 1 mg de acetato de noretisterona, por via oral, ao dia; comparando com um grupo controle sem tratamento hormonal. Notaram, após um ano, diminuição significativa dos IP e IR no grupo tratado, em relação ao controle. Em outro estudo, Exacoustòs *et al.*, em 1995, comprovaram a diminuição dos IP e IR em usuárias de tamoxifeno, na dose de 20-30 mg, por via oral, ao dia, depois de um ano, quando comparativamente ao controle. Persico *et al.*, em 2005, tratando mulheres hipertensas e normotensas com estrogênio transdérmico contínuo e com acetato de medroxiprogesterona, por via oral, a cada dois meses durante dez dias, concluíram que esse tratamento reduz tanto a viscosidade plasmática como os níveis de tromboxane e a resistência vascular periférica e central.

Assim, confirmando os dados da presente pesquisa, os estudos mostram que o TH estrogênico pode diminuir a resistência vascular das artérias uterinas, proporcionando aumento de fluxo uterino, tanto miometrial quanto endometrial (Bonilla-Musolles *et al*, 1995; Botsis *et al*, 1997; Exacoustòs *et al*, 1995 e 1999; Dören *et al*, 1997 e 2000).

O uso do estradiol utilizado nesta pesquisa promoveu a diminuição da resistência vascular uterina no sexto mês de tratamento, enquanto estudos com associações estro-progestogênicas demonstraram tal diminuição apenas depois de um ano de tratamento. Isso parece indicar a ação vasodilatadora mais efetiva do E2, mostrando o benefício de sua administração isolada, pois o progestógeno associado, a depender do tipo, da dose e do período de utilização, tende a antagonizar os efeitos vasculares do E2.

2. FLUXO SANGÜÍNEO MIOMETRIAL

Observa-se, no presente estudo, aumento significativo do fluxo miometrial nas artérias arqueadas nas mulheres usuárias de estrógeno, quando comparadas com as não usuárias. De modo semelhante à resistência vascular, notou-se aumento no terceiro e no sexto mês de uso

de estrógeno isolado, sendo significativo apenas no sexto mês. O aumento de fluxo miometrial é dependente da artéria uterina. A diminuição significativa da resistência vascular uterina promove maior fluxo miometrial.

Dören *et al.*, em 2000, avaliaram a velocidade de fluxo das artérias arqueadas, demonstrando a diminuição da resistência vascular com o uso da combinação de E2 e noretindrona e o aumento da resistência vascular com tibolona. Supõe-se que a atuação hormonal vascular provavelmente seja dependente do tipo de hormônio e também da reatividade vascular de cada tecido estudado.

3. ESPESSURA ENDOMETRIAL

No presente estudo, a medida do eco endometrial, realizada no terceiro e sexto mês de utilização de estrógeno isolado, evidenciou aumento significativo, demonstrando ação estrogênica positiva. No entanto, comparando a variação da espessura do eco endometrial, verifica-se que é significativa nos primeiros três meses e, apesar de continuar a aumentar, esse aumento não é significativo no sexto mês em relação ao terceiro mês. Conforme outros estudos, o tratamento

hormonal, e em especial o estrogênico isolado, aumenta a espessura endometrial. Patriarca *et al.*, em 2001, usando estrógenos conjugados eqüinos na dose de 0,625 mg, por via oral, ao dia, durante 21 dias, com pausa de nove a dez dias, por um ano; obtiveram 32 % de hiperplasia quando o eco endometrial era superior a 8 mm. Durante o tratamento hormonal combinado contínuo, existem controvérsias quanto à medida do eco endometrial e as alterações da resistência arterial. Zalud *et al.*, em 1993, estudando mulheres em TH, concluíram que a medida do eco endometrial é maior no grupo tratado, mas a resistência vascular (IR das artérias uterinas) não se altera.

Noci *et al.*, em 1996, avaliando mulheres assintomáticas após a menopausa, por meio de biópsia endometrial e estudo imunoistoquímico, encontraram discrepâncias entre o estado atrófico (diminuição da vascularização, aumento de fibras colágenas e estroma com fibrose), o número de receptores e o índice de proliferação celular. Assinalaram que, apesar de atrófico, o endométrio na pós-menopausa é uma estrutura ativa.

No presente estudo, a variação da medida do eco endometrial foi mais significativa nos primeiros três meses devido ao tratamento hormonal; porém, do terceiro ao sexto mês, essa medida não aumentou

significativamente. Uma explicação poderia ser a influência da biópsia aspirativa reduzindo a espessura endometrial. Do terceiro ao sexto mês, recomeçaria o novo processo de espessamento.

4. HISTOLOGIA ENDOMETRIAL

Vários trabalhos apontam como fator de risco para hiperplasia e câncer endometrial a utilização de estrógeno isolado (Ricci *et al.*, 2002; Maia *et al.*, 2002; Hale *et al.*, 2002; Pickar e Archer, 1997). No entanto, para alguns autores, a hiperplasia induzida pelo tratamento estrogênico tem menor potencial de malignização, pois se demonstrou que a expressão da proteína p53 (considerada protetora do genoma humano por levar células alteradas a apoptose) é menor nos casos de hiperplasia endometrial induzida do que nos casos aparentemente espontâneos. Possivelmente, a expressão da proteína p53 seja menor porque as hiperplasias induzidas têm menos erros de DNA em suas células e, portanto, menor potencial para progredir para carcinoma (Maia *et al.*, 2003).

No presente estudo, observou-se, no terceiro mês de tratamento estrogênico, a presença de endométrio proliferativo em 37,5% e

hiperplasia simples sem atipias em 20,8% das mulheres. Portanto, praticamente 1/5 das mulheres desenvolveu hiperplasia endometrial em apenas três meses com o uso de estrógenos sem oposição de progestógenos. Achados similares encontram-se na literatura, demonstrando hiperplasia nessa situação em porcentagens variáveis de 14% (Maia *et al.*, 2003) a 20% (Pickar e Archer, 1997; Patriarca *et al.*, 2001; Feeley e Wells, 2001; Dolce *et al.*, 2003).

Todas as mulheres que desenvolveram hiperplasia endometrial durante os seis meses de tratamento estrogênico, depois da utilização do progestógeno por 14 dias, foram submetidas à histeroscopia e biópsia endometrial e o endométrio estava atrófico em todas. Tal fato deve-se, provavelmente, pela ação descamativa do progestógeno sobre o endométrio e também pelas biópsias aspirativas, realizadas no terceiro e sexto mês, que retiram por vácuo o tecido endometrial.

A despeito da terapêutica estrogênica isolada durante três meses, 41,7% das mulheres mantiveram o endométrio atrófico, fato que também é referido por autores que utilizaram estrógenos conjugados eqüinos na dose de 0,625 mg, por via oral, ao dia durante 21 dias com pausas mensais de nove a dez dias, e que observaram a presença de endométrio atrófico em 53% das pacientes, no sexto mês de tratamento (Patriarca *et*

al., 2001). Isso demonstra que o endométrio é um tecido que pode não responder com hiperplasia ao estrógeno na dependência de diversos fatores, como, por exemplo, absorção, sensibilidade individual, receptores locais, dose e tempo de tratamento.

Nesse estudo, no sexto mês, 37,5% das mulheres continuavam com endométrio atrófico. O endométrio foi proliferativo em 58,3% e hiperplásico em 4,2% das mulheres. Possivelmente, a manutenção do endométrio atrófico se deva a fatores referidos anteriormente, ou seja, o endométrio de algumas mulheres, por diversas razões, não responde ao estímulo estrogênico, a julgar pela ultra-sonografia e pela histologia. A porcentagem de mulheres que tiveram proliferação endometrial aumentou no sexto mês de tratamento, o que é de se esperar pelo tempo do estímulo hormonal. No entanto, o fato dos casos de hiperplasia endometrial diminuírem no sexto mês de tratamento é devido, provavelmente, à aspiração endometrial que retira tecido endometrial de forma efetiva, como se fosse uma curetagem uterina.

Deve-se ressaltar o fato de que o diagnóstico de endométrio hiperplásico comparado ao proliferativo depende do observador. Um estudo avaliou a opinião de cinco patologistas, apresentando-lhes para análise duzentas lâminas com aproximadamente 50% de endométrios

hiperplásicos e 50% de endométrios não hiperplásicos. A concordância entre os patologistas quanto ao diagnóstico foi de 55% (Wright *et al.*, 2002).

A associação entre hiperplasia endometrial simples e tratamento estrogênico isolado foi observada já no início da década de 70, com incidência de hiperplasia variando de 20 a 35%, cifras semelhantes às desta pesquisa. O risco de hiperplasia é proporcional à dose. Assim, utilizando-se estrógenos conjugados eqüinos na dose de 0,3 mg, por via oral, ao dia, durante cinco anos, o risco relativo por ano é de 12%; quando se utiliza a mesma medicação na dose de 0,625 mg ao dia, durante o mesmo período, o risco passa a ser de 18% ao ano (Hale *et al.*, 2002).

5. RESISTÊNCIA VASCULAR E TRATAMENTO ESTROGÊNICO

No presente estudo, as pacientes do GE foram separadas em dois subgrupos: 1) mulheres que evidenciaram proliferação endometrial; 2) mulheres que permaneceram com atrofia endometrial. No terceiro mês, observou-se que os IR e IP das artérias uterinas direita e esquerda tenderam a diminuir, porém de modo não significante. No sexto mês, notou-se que, no subgrupo que apresentou proliferação endometrial, a diminuição foi significativa na artéria uterina esquerda, tanto para o IR ($p= 0,034$) quanto para o IP ($p= 0,007$). No subgrupo das mulheres que mantiveram atrofia endometrial, observou-se aumento não significante dos índices na artéria uterina direita.

Esses dados corroboram aqueles da literatura, em que vários estudos demonstram a ação do estrógeno na diminuição significativa da resistência vascular nas artérias uterinas (Exacoustòs *et al.*, 1999; Dören *et al.*, 2000; Cardoso *et al.*, 2002).

No estudo de Dören *et al.*, em 2000, dois grupos de mulheres foram randomizados e receberam: 1) tibolona e 2) estradiol associado a acetato de noretindrona. O grupo que utilizou a associação hormonal

teve queda significativa do IR e do IP das artérias arqueadas no terceiro mês. Nas artérias uterinas, a redução da resistência vascular ocorreu nos dois grupos. Os autores concluíram que diferentes tratamentos hormonais podem apresentar diferentes respostas quanto à resistência vascular.

Esses achados indicam a existência de respostas endometriais diferentes em mulheres que recebem tratamento estrogênico. Entretanto, dependendo do tempo e da dose de estrógeno, ocorre tendência à proliferação e até a hiperplasia. Porém, existe uma proporção significativa de mulheres cujo endométrio não responde ao estrógeno, mantendo-se atrófico. É possível, nesse sentido, a existência de uma relação entre atrofia endometrial e resistência vascular porque, havendo resistência vascular maior, o fluxo de sangue no território irrigado tende a ser menor, sendo desfavorável à proliferação celular. Já nos casos de proliferação endometrial, é de se supor que ocorra diminuição da resistência vascular, possibilitando maior fluxo sanguíneo no território endometrial.

Os tumores ovarianos malignos têm menor resistência vascular graças à angiogênese; o mesmo tem sido encontrado em vasos de tumores endometriais malignos (Cardoso *et al*, 2004). Diversos trabalhos

têm demonstrado a presença de angiogênese na transição entre o tecido hiperplásico e o tecido neoplásico (Cardoso *et al.*, 2002).

Szpurek *et al.*, em 2000, e Emoto *et al.*, em 2002, concluíram que a ultra-sonografia com Doppler colorido pode ser útil em diferenciar hiperplasia de carcinoma endometrial e a detecção de fluxo intratumoral pode prever invasão miometrial.

A ultra-sonografia com Doppler é um método sensível, específico e relativamente não invasivo; para poder prever a hiperplasia endometrial é necessário maior tempo para seguimento (Badawy e Abu-Elata, 2003).

Com os avanços propedêuticos, deverá ser possível, no futuro, demonstrar a angiogênese na transição do tecido endometrial normal para o tecido hiperplásico e, a partir disso, prevenir a doença endometrial com maior efetividade e também monitorar melhor os diversos tipos de tratamento hormonal.

CONCLUSÕES

- 1) O tratamento estrogênico isolado por seis meses diminuiu a resistência vascular das artérias uterinas bilateralmente.
- 2) A proliferação endometrial precedeu o aumento da vascularização miometrial, sendo evidenciada no terceiro mês de tratamento, enquanto o aumento de vascularização miometrial se manifestou no sexto mês de tratamento estrogênico.
- 3) Há associação entre a proliferação endometrial e a diminuição da resistência vascular na artéria uterina esquerda, no sexto mês de tratamento estrogênico.

ANEXOS

Anexo 1. Termo de consentimento pós-informação

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
.....
.....
PESQUISADOR:
CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº
UNIDADE DO HCFMUSP:
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA :

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1) Objetivo: adicionar a ultra-sonografia com doppler na prevenção de doenças do endométrio (camada interna do útero), prevenindo o câncer do útero. 2) Serão realizados: exame de ultra-sonografia pela vagina e aspiração do útero com uma sonda para observar alterações dos vasos do útero e prevenir o câncer. 3) Pode ocorrer desconforto pela ultra-sonografia vaginal e dor mínima na aspiração. Existe um risco mínimo de sensação de desmaio e remoto de infecção no útero. 4) Os benefícios são: acompanhamento diferenciado, exames de ultra-sonografia a cada 3 meses, prevenção de câncer do útero. 5) Vantagens: demais exames de prevenção, como do câncer de mama, do colo do útero e acompanhamento geral da menopausa. Além de medicamentos gratuitos pelo período de seis meses (duração do estudo)

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo 2. Aprovação da Comissão de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091
SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13.01.99, **ANALISOU E APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 681/98, intitulado: "*Utilização da ultra-sonografia pélvica transvaginal com dopplervelocimetria na monitorização endometrial durante o tratamento de reposição hormonal*", apresentado pelo(a) pesquisador(a) *Dr. Rubens Brocco Dolce*, do Departamento de Obstetria e Ginecologia, bem como o Termo de Consentimento Pós-Informação.

CAPPesq, 13 de Janeiro de 1998.

PROFESSOR MARCO SEGRE
Presidente em exercício
Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Anexo 3. Idade, idade da menopausa e tempo de menopausa (em anos) do Grupo Estrógeno.

GRUPO ESTRÓGENO					
Iniciais	Registro HC	Mulheres	Idade	Menopausa	Tempo de menopausa
CMC	2230188D	1	55	54	1
PAF	3084036C	2	53	45	8
IMMB	5182240G	3	54	43	11
IRC	2021211J	4	62	50	12
LDS	2352388K	5	56	52	4
MMS	2194911F	6	56	40	16
FNS	2606923J	7	51	47	4
GRGR	3255416C	8	55	53	2
MCR	2425872G	9	53	47	6
NCG	2130604H	10	51	43	8
HBS	2637976B	11	58	50	8
JBA	3058883A	12	56	52	4
LNF	3096355C	13	61	53	8
TAR	2935246F	14	55	48	7
MJF	3244101A	15	53	50	3
APS	2251194J	16	52	42	10
TC	3108065E	17	63	43	20
JFPB	4069318G	18	46	40	6
NEA	3086737H	19	45	44	1
OND	2747911A	20	50	47	3
IAB	2879677I	21	62	40	22
MLMP	3215234I	22	53	50	3
TCO	2993749A	23	53	52	1
MLLB	2201116G	24	56	55	1
		Média	54,5	47,5	7,0
		DP	4,1	4,8	5,8
		p	0,274	0,364	0,052

DP= desvio padrão, $p < 0,005$ = significância estatística.

Anexo 4. Idade, idade da menopausa e tempo de menopausa (em anos) do Grupo Controle.

GRUPO CONTROLE					
Iniciais	Registro HC	Mulheres	Idade	Menopausa	Tempo de menopausa
EML	3084831I	1	54	49	5
LRO	2060374J	2	55	52	3
LB	2835460E	3	56	54	2
DMS	2575165I	4	45	39	6
MLPB	3283027G	5	48	45	3
SML	2202252A	6	53	51	2
MSMX	3225735D	7	54	53	1
MGSM	13437826E	8	54	52	2
ZFB	2884459G	9	45	43	2
EOQ	2490529J	10	55	52	3
MBS	3106798H	11	46	44	2
DLN	3233700K	12	54	53	1
MGM	3166118I	13	50	48	2
DRS	3133915B	14	52	50	2
ABM	13482814E	15	65	52	13
RBS	3271364B	16	59	45	14
		Média	52,8	48,9	3,9
		DP	5,2	4,4	4,0
p			0,274	0,364	0,052

DP= desvio padrão, $p < 0,005$ = significância estatística.

Anexo 5. Grupo Estrógeno: peso (em gramas), altura (em metros), índice de massa corpórea, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (em mmHg).

Mulheres	Peso	Altura	IMC	PAS	PAD
1	64500	1,54	27,2	140	80
2	67700	1,63	25,5	120	80
3	66100	1,52	28,6	150	90
4	61200	1,46	28,7	150	80
5	85600	1,46	40,2	130	90
6	59300	1,45	28,2	130	70
7	49500	1,50	22,0	110	70
8	68400	1,58	27,4	130	80
9	70150	1,56	28,8	120	90
10	50100	1,54	21,1	120	80
11	54070	1,55	22,5	130	90
12	67100	1,57	27,2	120	80
13	63000	1,55	26,2	130	80
14	44400	1,47	20,5	120	70
15	58600	1,49	26,4	140	90
16	60000	1,56	24,6	120	80
17	45800	1,46	21,5	120	80
18	68150	1,63	25,6	120	80
19	53800	1,62	20,5	120	80
20	48700	1,42	24,1	130	80
21	82000	1,49	36,9	160	120
22	65000	1,62	24,8	150	90
23	75000	1,60	29,3	130	90
24	73600	1,60	28,7	160	100
Média	62574	1,53	26,5	131,2	84,1
Desvio padrão	10815	0,06	4,7	13,9	10,6
p			0,654	0,741	0,056

IMC = índice de massa corpórea; PAS = pressão arterial sistólica;
PAD = pressão arterial diastólica; $p < 0,005$ = significância estatística.

Anexo 6. Grupo Controle: peso (em gramas), altura (em metros), índice de massa corpórea, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (em mmHg).

Mulheres	Peso	Altura	IMC	PAS	PAD
1	68500	1,50	30,4	120	70
2	69500	1,49	31,3	140	90
3	64500	1,49	29,0	150	90
4	71700	1,59	28,4	140	90
5	61550	1,65	22,6	130	90
6	48800	1,42	24,2	140	80
7	65100	1,50	28,9	130	80
8	56950	1,49	25,6	100	70
9	60550	1,65	22,2	120	70
10	56250	1,58	22,5	130	90
11	74200	1,58	29,7	130	80
12	44650	1,58	17,9	112	70
13	57450	1,56	23,6	130	70
14	74100	1,49	33,4	140	70
15	60900	1,58	24,4	140	70
16	43350	1,49	19,5	125	62
Média	61128	1,54	25,9	129,8	77,6
Desvio padrão	9552	0,06	4,4	12,5	9,8
p			0,654	0,741	0,056

IMC = índice de massa corpórea; PAS = pressão arterial sistólica;
PAD = pressão arterial diastólica, $p < 0,05$ = significância estatística.

Anexo 7. Glicemia de jejum (em mg/dl), FSH sérico (em mU/ml) e estradiol sérico (em pg/ml).

	GRUPO ESTRÓGENO			GRUPO CONTROLE		
Mulheres	FSH	Estradiol	Glicemia	FSH	Estradiol	Glicemia
1	97,4	12,5	106	---	---	89
2	69,2	42,0	101	45,9	18,0	96
3	1,5	27,1	110	30,6	12,0	142
4	25,6	12,0	88	90,8	12,0	82
5	25,6	12,0	121	76,0	12,0	78
6	78,0	6,8	94	48,8	12,0	90
7	49,4	0,2	93	94,4	12,0	91
8	71,8	12,0	---	53,4	76,0	84
9	60,7	6,0	94	104,0	47,7	81
10	112,0	12,0	95	83,9	12,0	98
11	42,0	12,0	92	61,9	16,1	110
12	43,2	12,0	85	150,6	13,0	71
13	40,1	12,0	97	75,7	13,0	80
14	71,1	12,0	88	96,0	25,6	82
15	58,5	12,0	106	36,1	13,0	90
16	58,0	6,8	102	68,1	13,0	116
17	123,0	12,0	63			
18	58,9	12,0	92			
19	115,0	12,0	79			
20	---	12,0	92			
21	85,0	10,0	98			
22	74,8	12,0	116			
23	63,1	21,0	106			
24	51,0	12,0	96			
Média	64,1	13,0	96,3	74,4	20,5	92,5
Desvio padrão	29,6	7,8	12,2	30,9	18,0	17,6
p	0,310	0,146	0,466	0,310	0,146	0,466

--- = dado faltante; $p < 0,05$ = significância estatística

Anexo 8. Grupo Estrógeno e Grupo Controle: índice de resistência obtido pela Dopplervelocimetria da artéria uterina direita.

ARTERIA UTERINA DIREITA - IR						
	Grupo Estrógeno			Grupo Controle		
	inicial	3 meses	6 meses	inicial	3 meses	6 meses
1	0,85	0,90	0,66	1,00	1,04	1,02
2	0,76	0,59	0,75	0,77	0,77	0,81
3	0,78	0,66	0,65	0,69	0,90	0,69
4	0,85	0,89	1,00	1,00	1,00	0,81
5	0,98	0,60	0,97	1,00	0,95	1,00
6	---	1,00	0,86	0,88	0,87	0,84
7	0,80	0,80	0,82	1,00	1,00	1,00
8	0,72	0,83	0,79	---	1,00	1,00
9	0,73,	0,87	0,78	1,00	1,00	1,00
10	0,88	0,90	1,00	0,89	0,83	0,82
11	0,73	0,55	0,75	1,00	1,00	1,00
12	0,98	0,90	0,89	0,87	0,72	0,97
13	0,87	0,81	0,82	0,74	0,84	1,00
14	0,93	0,73	0,83	0,86	0,94	0,81
15	---	---	0,59	1,00	1,00	---
16	0,96	0,88	0,96	---	1,00	1,00
17	0,89	0,86	0,88			
18	0,83	0,85	0,85			
19	0,72	0,85	0,85			
20	0,82	0,77	0,85			
21	0,97	0,90	0,89			
22	0,88	0,77	0,77			
23	0,85	0,93	1,00			
24	0,83	0,79	0,92			
Média	0,85	0,81	0,84	0,90	0,93	0,92
DP	0,08	0,12	0,11	0,11	0,09	0,11
p	0,114	0,002 *	0,036 *	0,114	0,002 *	0,036 *

--- dado faltante; IR = índice de resistência; $p < 0,05(*)$ = significância estatística;
DP= desvio padrão

Anexo 9. Grupo Estrógeno e Grupo Controle: índice de resistência obtido pela Dopplervelocimetria da artéria uterina esquerda.

ARTERIA UTERINA ESQUERDA - IR						
Grupo Estrógeno				Grupo Controle		
	inicial	3 meses	6 meses	inicial	3 meses	6 meses
1	0,79	0,85	0,72	1,00	1,00	1,00
2	1,00	0,92	1,00	0,86	0,84	0,84
3	0,86	0,78	0,67	0,74	1,00	0,65
4	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	---
5	0,99	0,86	0,88	1,00	0,99	0,96
6	1,00	0,88	0,79	1,00	0,81	0,76
7	0,83	1,00	0,76	1,00	0,82	0,99
8	1,00	0,83	0,89	---	1,00	0,92
9	0,86	0,83	0,68	0,70	1,00	1,02
10	0,86	0,99	0,88	1,00	0,90	0,89
11	0,72	0,54	0,69	1,00	0,89	1,00
12	0,74	1,00	0,81	0,96	0,83	0,90
13	0,90	0,80	0,87	0,81	1,00	1,00
14	---	0,71	0,70	0,80	1,00	0,81
15	---	0,36	0,65	0,89	0,92	---
16	1,00	0,85	0,93	---	1,00	1,00
17	0,84	0,78	0,78			
18	0,85	0,87	0,74			
19	0,88	0,95	0,76			
20	0,77	0,73	0,89			
21	0,85	0,82	0,48			
22	0,81	0,78	0,77			
23	0,87	1,00	0,96			
24	0,82	0,60	0,54			
Média	0,87	0,82	0,78	0,91	0,93	0,91
DP	0,09	0,16	0,13	0,11	0,07	0,11
p	0,275	0,004 *	0,006 *	0,275	0,004 *	0,006 *

--- dado faltante; IR = índice de resistência; $p < 0,05$ (*) = significância estatística;
DP= desvio padrão

Anexo 10. Grupo Estrógeno e Grupo Controle: índice de pulsatilidade obtido pela Dopplervelocimetria da artéria uterina direita

ARTÉRIA UTERINA DIREITA - IP						
Grupo Estrógeno			Grupo Controle			
	inicial	3 meses	6 meses	inicial	3 meses	6 meses
1	1,85	2,35	1,12	4,92	3,32	6,70
2	1,62	1,02	1,49	1,36	1,72	1,72
3	2,32	1,09	1,08	1,16	2,13	1,10
4	2,21	2,28	3,66	4,39	3,68	1,90
5	3,28	2,72	2,39	2,75	3,57	2,37
6	---	3,26	1,81	2,04	2,03	2,10
7	1,86	1,65	1,97	3,24	5,81	6,06
8	1,65	1,54	1,97	---	5,38	3,17
9	1,40	2,14	1,60	3,34	4,81	3,90
10	2,17	2,85	2,94	2,02	2,05	1,68
11	1,32	0,82	1,39	4,35	4,12	4,58
12	2,52	2,67	2,43	2,52	1,46	2,79
13	1,85	1,61	1,77	1,47	1,97	3,66
14	1,91	1,20	2,16	2,42	2,79	1,84
15	---	---	---	2,80	3,06	---
16	2,40	1,88	2,27	---	3,49	3,55
17	2,07	1,95	1,75			
18	2,19	1,85	2,31			
19	1,28	2,05	1,90			
20	1,61	1,43	1,91			
21	2,66	1,94	1,86			
22	2,31	1,46	1,41			
23	2,05	1,82	2,45			
24	1,97	1,53	2,36			
Média	2,02	1,87	2,00	2,60	3,21	3,14
DP	0,47	0,62	0,58	1,03	1,32	1,64
p	0,076	0,001*	0,020 *	0,076	0,001*	0,020 *

--- dado faltante; $p < 0,05$ (*) = significância estatística; IP = índice de pulsatilidade;
DP= desvio padrão

Anexo 11. Grupo Estrógeno e Grupo Controle: índice de pulsatilidade obtido pela Dopplervelocimetria da artéria uterina esquerda.

ARTÉRIA UTERINA ESQUERDA-IP						
Grupo Estrógeno				Grupo Controle		
	inicial	3 meses	6 meses	inicial	3 meses	6 meses
1	1,46	2,11	1,33	3,32	3,82	2,21
2	4,91	2,07	3,95	2,11	2,13	2,11
3	4,48	1,77	1,08	1,35	2,42	1,87
4	4,61	3,82	3,15	3,89	3,52	---
5	2,99	1,66	2,42	6,98	4,32	4,42
6	4,26	2,66	1,83	2,99	1,60	1,54
7	2,60	1,98	1,46	3,42	1,98	5,17
8	2,57	1,65	1,91	---	5,00	2,57
9	2,00	1,88	1,17	1,17	4,97	5,46
10	2,15	3,43	2,25	4,60	2,97	2,79
11	1,43	0,86	1,14	3,25	1,74	4,28
12	1,30	4,54	1,59	2,46	2,01	2,67
13	2,03	1,45	1,65	1,71	3,35	6,18
14	---	1,41	1,67	1,92	2,76	2,00
15	---	0,49	---	2,18	2,54	3,09
16	2,77	1,81	2,17	---	2,32	3,89
17	1,67	1,49	1,38			
18	2,11	2,24	1,28			
19	2,07	2,21	1,36			
20	1,42	1,20	2,07			
21	2,14	2,64	1,08			
22	1,97	1,65	1,40			
23	2,05	4,02	2,37			
24	2,09	1,01	1,25			
Média	2,50	2,08	1,78	2,95	2,97	3,35
DP	1,09	1,00	0,71	1,52	1,10	2,79
p	0,308	0,013 *	0,001 *	0,308	0,013 *	0,001 *

--- dado faltante; $p < 0,05$ (*) = significância estatística; IP = índice de pulsatilidade;
DP= desvio padrão

Anexo 12. Grupo Estrógeno e Grupo Controle: fluxo captado pela Dopplervelocimetria de artéria arqueada.

ARTÉRIA ARQUEADA						
	Grupo Estrógeno			Grupo Controle		
	inicial	3 meses	6 meses	inicial	3 meses	6 meses
1	N	S	S	N	N	N
2	S	N	N	S	S	S
3	S	S	S	N	N	S
4	N	N	N	N	S	S
5	N	N	S	N	N	N
6	N	S	S	S	N	S
7	S	S	S	N	N	N
8	S	N	S	N	N	N
9	S	S	N	S	S	N
10	N	N	S	N	N	N
11	S	S	S	N	S	N
12	N	N	S	N	S	N
13	N	S	S	N	S	S
14	S	N	S	N	N	N
15	N	N	N	S	S	S
16	N	S	S	S	N	S
17	S	S	S			
18	S	S	S			
19	N	S	S			
20	S	S	S			
21	N	S	S			
22	N	S	S			
23	S	S	N			
24	S	S	S			
Total N	12	8	5	10	9	9
Total S	12	16	19	5	7	7
p	0,240	0,151	0,021 *	0,240	0,151	0,021 *

N = fluxo não captado; S = fluxo captado; p<0,05 (*) = significância estatística.

Anexo 13. Medida do eco endometrial (mm) nos grupos controle e estrógeno.

ECO ENDOMETRIAL						
	Grupo Estrógeno			Grupo Controle		
	inicial	3 meses	6 meses	inicial	3 meses	6 meses
1	0,0	2,8	4,8	0,0	0,0	0,0
2	1,0	2,3	1,0	3,0	1,0	1,0
3	1,5	7,0	12,0	1,7	2,0	1,5
4	0,0	7,8	7,8	1,2	1,0	1,0
5	0,4	4,8	6,3	1,0	---	---
6	3,9	8,9	17,0	0,0	0,0	0,0
7	2,3	5,8	5,8	---	0,0	0,7
8	5,0	---	---	2,6	2,9	---
9	0,0	3,0	2,4	1,0	---	---
10	1,0	5,6	1,3	1,9	0,0	---
11	0,0	9,8	8,2	1,0	1,0	1,0
12	---	1,0	4,0	1,0	1,0	1,0
13	0,0	4,3	3,2	1,0	2,4	1,1
14	---	1,7	1,0	---	---	1,4
15	1,1	1,3	18,7	1,0	1,0	1,0
16	1,0	5,8	2,3	1,0	1,0	1,0
17	1,5	1,0	2,6			
18	1,6	2,8	3,5			
19	1,9	3,5	7,0			
20	1,0	3,0	4,1			
21	1,0	5,0	9,3			
22	1,3	6,5	7,0			
23	3,0	7,5	4,0			
24	1,0	1,0	1,9			
Média	1,3	4,4	5,9	1,2	1,0	0,9
DP	1,3	2,6	4,7	0,8	0,9	0,5
p	0,892	< 0,001 *	< 0,001 *	0,802	< 0,001 *	< 0,001 *

--- = dado faltante; p<0,05 (*) = significância estatística; DP= desvio padrão

Anexo 14. Histologia do endométrio por aspiração manual intra-uterina.

HISTOLOGIA DO ENDOMÉTRIO – 104 biópsias aspirativas						
Grupo Estrógeno				Grupo Controle		
	inicial	3 meses	6 meses	inicial	3 meses	6 meses
1	P	A	A	A		A
2	A	P	P	A		A
3	A	A	P	A*		A*
4	A	A*	P	A		A
5	A	A	A	A		A*
6	A	A	A*	A		A*
7	A	A	P	A		A
8	A	P	P	A		A*
9	A	P	P	A		A
10	A	P	A	A		A*
11	A	P	P	A		A
12	A	P	P	A*		A*
13	A	A	P	A		A
14	A	A	A	A		A*
15	A	P	P	A		A
16	A	P	P	A		A
17	A	P	A			
18	A	A	A			
19	A	A	A			
20	A	H	P			
21	A	H	H			
22	A	H	P			
23	P	H	A			
24	A	H	P			
%	A 91,7 %	A 41,7 %	A 37,5 %	A 100 %		A 100%
	P 8,3 %	P 37,5 %	P 58,3 %			
		H 20,8 %	H 4,2 %			

A = atrofico; A*= material insuficiente (considerado atrofico); P = proliferativo e H = hiperplasia.

Anexo 15. Comparação da resistência vascular média das artérias uterinas no terceiro mês de tratamento hormonal estrogênico isolado, entre o subgrupo que teve proliferação endometrial e o que manteve a atrofia.

GRUPO ESTRÓGENO (0 a 3 meses)							
proliferação					atrofia		
		inicial	3 meses	p	inicial	3 meses	p
AUE	IR	0,86	0,82	0,366	0,90	0,89	0,730
	IP	2,19	2,17	0,969	2,96	2,21	0,062
AUD	IR	0,85	0,81	0,223	0,87	0,79	0,298
	IP	1,98	1,77	0,153	2,08	1,87	0,317

AUE = artéria uterina esquerda; AUD = artéria uterina direita; $p < 0,05$ (*) = significância estatística.

Anexo 16. Comparação da resistência vascular média das artérias uterinas no sexto mês de tratamento hormonal estrogênico isolado, entre o subgrupo que teve proliferação endometrial e o que manteve a atrofia.

GRUPO ESTRÓGENO (0 a 6 meses)							
proliferação					atrofia		
		inicial	6 meses	p	inicial	6 meses	p
AUE	IR	0,87	0,78	0,034 *	0,88	0,81	0,064
	IP	2,59	1,79	0,007 *	2,34	1,77	0,101
AUD	IR	0,83	0,83	0,897	0,87	0,88	0,753
	IP	1,98	1,94	0,831	2,10	2,13	0,903

AUE = artéria uterina esquerda; AUD = artéria uterina direita; $p < 0,05$ (*) = significância estatística

REFERÊNCIAS

Aaslid R. The beginnings of Doppler. In: Aaslid : Transcranial Doppler Sonography. New York: Springer verlog; 1986.

Aarnoudse JG. Use of laser Doppler flowmetry for perinatal assessment. Fetal and Neonatal Physiological Measurements. Eindhoven: Lafeber; 1991.

Aleem F, Predanic M, Calame R, Moukhtar M; Pennisi J. Transvaginal color and pulsed Doppler sonography of the endometrium: a possible role in reducing the number of dilatation and curettage procedures. J Ultrasound Med. 1995;14:139-45.

Alcazar JL, Castillo G, Minguez JA, Galan MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21:583-8.

Amit A, Weiner Z, Ganem N, Kerner H, Edwards CL, Kaplan A, Beck D. The diagnostic value of power Doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal bleeding. Gynecologic Oncology. 2000;77:243-7.

Arslan M, Erdem A, Erdem M, Yazigi G, Himmetoglu O, Gursoy R. Transvaginal color Doppler ultrasonography for prediction of pré-cancerous endometrial lesions. 2003;80:299–306.

Badawy AM, Abu-Elata M. Can colour Doppler ultrasonography predict the prognosis of endometrial hyperplasia? J Obstet Gynaecol. 2003;23:282-4.

Bhavnani BR, Strickler RC. Menopausal hormone therapy. J Obstet Gynaecol Can. 2005;27:137-62.

Boratto MG, Halbe HW. Estudo da doença endometrial em mulheres na pós-menopausa sob uso contínuo de estrógenos combinados ao acetato de medroxiprogesterona semestral. Tese de doutorado apresentada ao Departamento de Ginecologia da FMUSP. 2004. 115 p.

Bonilla-Musolles F, Ballester MJ, Marti MC, Raga F, Osborne NG. Transvaginal color Doppler assessment of endometrial status in normal postmenopausal women : the effect of hormone replacement therapy. J Ultrassound Med. 1995;14:503-7.

Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Zourlas PA. A comparative study of an estradiol-releasing vaginal ring versus tibolone in postmenopausal women: a transvaginal color Doppler study. Maturitas. 1997;27:77-83.

Bracco OL, Kayath MJ, Fernandes CE. Terapia de reposição hormonal e eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa. Reprod Clim. 2003;18:87-92.

Caetano JPJ, Camargos AF. Avaliação dos efeitos vasculares do 17 β -estradiol sobre as artérias uterinas de mulheres na pós-menopausa através da Dopplervelocimetria transvaginal colorida. Tese de mestrado apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade federal de Minas Gerais em 1997. 99 p.

Cardoso EB, Pinotti JA, Fonseca AM, Cardoso JP, Pastore AR, Bagnoli VR, Cerri GG. Valor da espessura endometrial e do Doppler das artérias uterinas e intra-tumorais na detecção de câncer endometrial. Dados preliminares. Rev.Ginec. & Obst.2002;13:135–139.

Cardoso EB, Fonseca AM, Pinotti JA, Pastore AR, Cerri GG, Carvalho JP. Avaliação da angiogênese por Doppler na diferenciação dos tumores ovarianos: uma esperança cada vez mais próxima. Rev Ginecol & Obstet. 2004;15:234-7.

Conoscenti G, Meir YJ, Fischer-Tamaro L, Maieron A, Natale R, D'Ottavio G, Rustico M, Mandruzzato G. Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D & C in women with postmenopausal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995;6:108-15.

Davidson MH, Testolin LM, Maki KC, von Duvillard S, Drennan KB. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. Arch Intern Med. 1997;157:1186-92.

Dolce RB, Halbe HW, Sakamoto LC, Lopes CMC, Hayashida SAY, Correa L, Gonçalves MA. Avaliação anátomopatológica do endométrio

em tratamento de reposição estrogênica transdérmica associado ao acetato de medroxiprogesterona. III Simpósio Internacional de Ginecologia Endócrina e Climatério 2003. Anais em eventos. São Paulo.

Dolce RB, Halbe HW, Sakamoto LC, Lopes CMC, Hayashida SAY, Gonçalves MA. Protocolo de pesquisa e de tratamento do sangramento uterino anormal. 13ª Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo 1999. Anais em eventos. São Paulo.

Dolce RB, Pastore AR, Halbe HW, Sakamoto LC, Barboza CHB, Gonçalves MA. Influência da idade da menopausa sobre a resistência vascular das artérias uterinas. V Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP 1999. Anais em eventos. São Paulo.

Dolce RB, Halbe HW, Gonçalves MA, Pontes VB. Avaliação endometrial das mulheres com desvio hipermenstrual. Rev Bras Ginecol Obstet. 1997;19:Supl 124.

Dolce RB, Celestino CA, Galdenci AI, Halbe HW, Lopes CMC. Estudo comparative placebo controlado da terapêutica de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa com pílulas anticoncepcionais de baixa dosagem ou estrógenos eqüinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona. III Jornada Paulista de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP 1995. Anais em eventos. Guarujá.

Dören M, Suselbeck B, Schneider HP, Holzgreve W. Uterine perfusion and endometrial thickness in postmenopausal women on long - term continuous combined estrogen and progestogen replacement. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;9:113-9.

Dören M, Rubig A, Bennink HJTC, Holzgreve W. Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: Comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183: 575-82.

Emoto M, Tamura R, Shirota K, Hachisuga T, Kawarabayashi T. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer.* 2002;94:700-6.

Exacoustòs C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;66:435-42.

Exacoustòs C, Lello S, Caporale E, Minguetti MC, Angelozzi MD, Arduini D, Romanini C. Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow Doppler: study in different phases of sequential therapy. *Fertility and Sterility.* 1999;71: 536-43.

Feeley KM, Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol.* 2001;54:435-40.

Fernandes CE. Controvérsias da Terapêutica Hormonal (TH) na Mulher Climatérica. Consenso da SOBRAC – Associação Brasileira de Climatério. TH na Peri e na Pós-Menopausa. 2004.

Flam F, Almstrom H, Hellstrom AC, Moberger B. Value of uterine artery Doppler in endometrial cancer. *Acta Oncologica*. 1995;34:779-782.

Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, Hong CP, Zheng W, Potter JD. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health*. 1995;85:1128-32.

Grady D, Gebratsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;85:304-13.

Gray K, Bullock B, Dickson R, Raszmann K, McLachlan J, Merlino G. Mechanisms of DES carcinogenicity: effects of the TGF alpha transgene. *Prog Clin Biol Res*. 1997;396:217-31.

Halbe HW, Hayashida SAY, Lopes CMC, Celestino CA, Gennari MB. Tratamento de reposição hormonal e o uso de baixas doses de esteróides sexuais. São Paulo. *Sinopse de Ginecologia e Obstetrícia*. 2002;1:6–9.

Halbe HW, Souen J. *Tratado de Ginecologia – Câncer do corpo do útero: importância, epidemiologia e fatores de risco*. 3ª ed, São Paulo: Roca; 2000.

Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial Cancer: Hormonal Factors, the Perimenopausal “Window of Risk”, and Isoflavones. 2002;87:3-15.

Hatle L, Anglessen B. Doppler ultrassound in cardiology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.

Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arch Intern Med. 1991;151:17-8.

Hirvonen E. Progestins. Maturitas. 1996;23 Suppl:S13-8.

Hirvonen E, Salmi T, Puolakka J, Heikkinen J. Can progestin be limited to every third month only in postmenopausal women taking estrogen? Maturitas. 1995;21:39-44.

Jakab A Jr. Management of the menopause and HRT by ultrassound. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997;71:155-62.

Jick SS, Walker AM, Jick H. Estrogen, progesterone, and endometrial cancer. Epidemiology. 1993;4:20-4.

Jurkovic D, Ross D, Aslam N, Whitehead M. Diurnal variation in uterine artery blood flow in post-menopausal women on oestrogen hormone replacement therapy. Human Reproduction. 1999;11:2716-9.

Kamina P. Anatomie clinique de l'appareil genital feminine. Encycl. Méd. Chir-Gynécologie. Paris: Elsevier; 1993.

Levi F, La Vecchia C, Gulie C, Franceschi S, Negri E. Oestrogen replacement and the risk of endometrial cancer: an assessment of the role of covariates. Eur J Cancer. 1993;29:1445-9.

Lopes CMC, Gonçalves MA, Dolce RB, Sakamoto LC, Hayashida SAY, Halbe HW, Pinotti, JA. Avaliação da resposta de pacientes na pós-menopausa a dois tipos de tratamento hormonal. VII Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia 2002. Anais em eventos p. 80. São Paulo.

Maia HJr, Maltez A, Athayde C, Coutinho EM. c-erbB2 over-expression in endometrial hyperplasia induced by estrogens. *Maturitas*. 2002;43:41-47.

Maia H Jr, Maltez A, Athayde C, Coelho G, Coutinho EM. P53 expression in spontaneous and estradiol-induced endometrial hiperplasia during menopause. *Maturitas*. 2003;44:175-180.

Marconi D, Exacoustòs C, Cangi B, Perroni A, Zupi E, Valli E, Romanini C. Transvaginal sonography and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997;4:331-9.

Marsh MS, Bourne TH, Whitehead MI, Collins W P, Campbell S. The temporal effect of progestogen on uterine artery pulsatility index in postmenopausal women receiving sequential hormone replacement therapy. *Fertility and Sterility*. 1994;62:771-4.

Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1992;4:122-43.

Noci I, Borri P, Scarselli G, Chieffi O, Bucciattini S, Biagiotti R, Paglierani M, Moncini D, Taddei G. Morfological and functional aspects

of the endometrium of asymptomatic postmenopausal women: does the endometrium really age? *Hum Reprod.* 1996;11:2246-50.

Osmers RG, Kuhn W. Endometrial cancer screening. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994;6:75-9.

Palácios S. Aderência a terapia de reposição hormonal. *Reprodução & Climatério.* 1997;12:58-9.

Pastore AR, Cerri GG. Ultra-sonografia Ginecológica e Obstétrica. In: *Anatomia Ultra-sonográfica da Pelve Feminina.* Cerri GG, Carvalho IE – Princípios físicos. Kodaira SK. São Paulo:Servier;1997.

Patai K, Szentmariay IF, Jakab Z, Szilagyi G. Early detection of endometrial cancer by combined use of vaginal ultrasound and endometrial vacuum sampling. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:261-4.

Patriarca MT, De Lima GR, Stavale JN, Gonçalves WJ, Freitas V, Soares JM, Simões MJ, Baracat EC. Ultrasonographic and morphological studies of the postmenopausal endometrium using unopposed estrogen replacement therapy with regular pause: a prospective preliminary study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2001;98:119-23.

Persico N, Mancini F, Artini PG, de Iaco P, Volpe A, de Aloysio, Battaglia C. Transdermal HRT and Doppler findings in normotensive and hypertensive postmenopausal patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:546-51.

Pickar JH, Archer DF. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1178–83.

Pirhonen JP, Vuento MH, Makinen JI, Salmi TA. Long-term effects of hormone replacement therapy on the uterus and on uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:620-30.

Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, Salerio B, Polverino G, La Vecchia C. Risk factors for endometrial hyperplasia: Results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:257-60.

Rosas FC, Fonseca AM, Bagnoli VR, Pinotti JA. Efeitos de uma associação estro-progestogênica em mulheres hipertensas e normotensas na perimenopausa. *Rev. Ginec. & Obst.* 2002;13:22-9.

Rudigoz RC, Salle B. Doppler em gynecologie. *Encycl Méd Chir-Gynecologie.* Paris: Elsevier;1998.

Saliba ME, Laugier J. Avaliação Doppler da circulação cerebral no tratamento intensivo pediátrico. *Clínicas de Terapia Intensiva da América do Norte.* 1992;1:91-106.

Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Tsuda M, Kodama I, Kimura M, Chayama K, Ohama K. A comparison of low-dose and standard-dose oral estrogen on forearm endothelial function in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1303-9.

Sakamoto LC, Halbe HW, Dolce RB, Hatashida SAY, Lopes CMC, Hotta EH, Pinotti JA. Ação endometrial na reposição hormonal com utilização de progestógeno a cada 90 dias em mulheres na pós-menopausa. XVI Congresso Brasileiro de Reprodução Humana 1994. Anais em eventos n. 003. Guarujá.

Sakamoto LC, Halbe HW, Dolce RB, Hatashida SAY, Lopes CMC, Hegg R, Carvalho RV, Pinotti JA. Avaliação da ação do estriol sobre a hemostasia e pressão arterial em mulheres na pós-menopausa. 9ª Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo 1995. Anais em eventos. São Paulo.

Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:722-8.

Smith DC, Prentice R, Thonson DC, Herman WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1975;293:1164-7.

Song JY, Fraser IS. Effects of progestogens on human endometrium. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50:385-94.

Sturdee DW, Wade-Evans T, Paterson MEL, Thom M, Studd JW. Relations between bleeding pattern, endometrial histology, and oestrogen treatment in menopausal women. *Br J Med*. 1978;1:1575-7.

Szpurek D, Sajdak S, Moszynski R, Rossak A. Estimation of neovascularisation in hyperplasia and carcinoma of endometrium using a power angio-Doppler technique. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21:405-7.

Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JI, Tyrkko JE, Laippala PJ, Gronross M, Salmi TA. Endometrial fluid accumulation in asymptomatic postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:37-41.

Weiner Z, Beck D, Rottem S, Brandes JM, Thaler I. Uterine artery flow velocity waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. Correlation to endometrial histopathology. *Acta Obst Gynecol Scand*. 1993;72:162-6.

Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder T, Lane G, Siddle NC, King RJ. Effects of various types and dosages of progestogen on the menopausal endometrium. *J Reprod Med*. 1982;27:539-48.

Williams DB, Voigt BJ, Fu YS, Schoenfeld MJ, Judd HL. Assessment of less than monthly progestin therapy in postmenopausal women given estrogen replacement. *Obstet Gynecol*. 1994;84:787-93.

Wright TC, Holinka CF, Ferenczy A, Gatsonis CA, Mutter GL, Nicosia S, Richard R. Estradiol-Induced hiperplasia in endometrial biopsies from women on hormone replacement therapy. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1269-75.

Womens's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results from the Womens's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.

Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1320.

Yordy L, Leonard A, Winkler J. Guia de aspiração manual intra-uterina para médicos. Estados Unidos da América: IPAS; 1994.

Zalud I, Conway C, Schulman H, Trinca D. Endometrial and myometrial thickness and uterine blood flow in postmenopausal women: the influence of hormonal replacement therapy and age. *J Ultrasound Med*. 1993;12:737-41.

Ziel HK, Fienkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugate estrogens. *N Engl J Med*. 1975;293:1167-70.