ADRIANA SILVA BORGES-GIAMPANI

Influência da terapia hormonal sobre a pressão ocular de mulheres na pós-menopausa

Tese apresentada ao Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Oftalmologia
Orientador: Prof. Dr. Alberto Jorge Betinjane
Co-orientadora: Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Borges-Giampani, Adriana Silva
Influência da terapia hormonal sobre a pressão ocular de mulheres na pós-menopausa / Adriana Silva Borges-Giampani. -- São Paulo, 2005.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.
Área de concentração: Oftalmologia.
Orientador: Alberto Jorge Betinjane.
Co-orientadora: Angela Maggio da Fonseca

Descritores: 1.ESTUDOS PROSPECTIVOS 2.ENSAIOS CONTROLADOS ALEATÓRIOS/métodos 3.MULHERES 4.PÓS-MENOPAUSA/efeitos de drogas 5.TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL/métodos 6.PRESSÃO INTRA-OCULAR/efeitos de drogas 7.HORMÔNIOS SEXUAIS/sangue 8.SEGUIMENTOS

Dedicatória

*Aos meus pais, **Cid** e **Ormandir**, poderosos modelos de vida. A vocês que me fizeram existir e, principalmente, ter como princípios o caráter, a honestidade, o amor e a bondade ao próximo.*

*Ao meu amado esposo **Jair**, fonte incessante de vida, razão da minha alegria e dono do meu amor por toda eternidade.*

*Aos meus irmãos, **Cid Filho** e **Murilo**, a certeza do amor e do bem querer nos fortalece. Sejamos sempre unidos.*

Agradecimentos especiais

Nessa difícil jornada acadêmica, alguns nos incentivaram, abriram portas, mostraram possibilidades, sempre no sentido de caminhar adiante. Estes são verdadeiros professores, mestres no ensinamento e na dedicação.

Ao ***Prof. Dr. Alberto Jorge Betinjane****, minha eterna gratidão e admiração pelos seus ensinamentos, pelo carinho e, principalmente, pelo exemplo de retidão.*

A ***Profa. Dra. Angela Maggio da Fonseca****, exemplo de sabedoria, não somente científica, como também na doação às pessoas que a cercam.*

Ao ***Prof. Dr. Remo Susanna Júnior****, minha eterna admiração. Não poderia deixar de agradecê-lo em especial por sua generosidade, bondade, e luta por um mundo mais justo. Quero agradecê-lo por me adotar em vários momentos de minha vida.*

Agradecimentos

*Aos meus sogros **Jair** e **Aparecida**, fontes incessantes de auxílio, apoio e amor. Obrigada por terem criado um filho tão maravilhoso.*

*Aos queridos avós **Olga**, **Nino** e **Lucíria** pelos exemplos de retidão, honestidade, humildade e amor ao próximo.*

*À querida amiga **Marilci**, por ter a certeza de que a verdadeira amizade existe.*

*À querida **Roberta Giampani**, pelo incentivo e apoio em todas as horas.*

*Ao amigo **Fernando Fusari Bento de Lima**, por toda ajuda e amizade.*

*Às tias **Cleusa**, **Cléa** e **Wilma**, pelo constante incentivo.*

*À tia **Cleide**, pelo incentivo e pela revisão gramatical desta tese.*

*À **Dra. Sônia Regina Lenharo Penteado**, querida amiga e exemplo de companheirismo, pelo apoio nesta jornada.*

*Ao **Prof. Dr. Arnaldo Zanotto**, pela amizade,pela atenção e todo carinho na análise estatística desta tese.*

*Ao amigo **Dr. José Eudes Carani**, homem de palavras doces, que com um simples gesto consegue nos fazer sorrir.*

*Ao **Prof. Dr. Samir Jacob Bechara**, que esteve presente em minha vida em vários momentos diferentes, em todos eles sempre disposto a ajudar.*

*Ao **Prof. Dr. Sérgio Lustosa Cunha**, exemplo de conhecimento incessante, pelo apoio e carinho com que sempre me conduziu.*

*Ao **Prof. Dr. Jorge Alberto Caldeira**, meu respeito e admiração.*

*Ao **Prof. Dr. Newton Kara-José**, pelo privilégio do convívio e aprendizado com a sua inteligência e brilhantismo.*

*Ao **Prof. Dr. Roberto Freire Santiago Malta**, meu padrinho na vida e mestre na glaucomatologia, pelos ensinamentos.*

*Ao **Prof. Carlos Alberto Rodrigues Alves**, pela gentileza com que sempre me conduziu.*

*Ao **Prof. Dr. Walter Takahashi**, pela amizade e generosidade.*

*À **Profa. Dra. Edméia Temporini**, pela preocupação em nos fornecer diretrizes na busca pelo conhecimento.*

*Ao **Dr. Theodomiro Garrido Neto**: o convívio com pessoas como você engrandece a vida.*

*Ao **Dr. Mauro Goldbaum**, mestre e amigo, pela paciência em nos ensinar a dar os primeiros passos na oftalmologia.*

*Ao **Dr. Marcelo Hatanaka**, por estar sempre disposto a ajudar.*

*À **Mônica Daibert**, pelas idéias compartilhadas e apoio nos projetos.*

*À **Sra. Cláudia**, exemplo de eficiência e retidão, pela forma generosa com que me acolheu.*

*À **Sra. Regina Ferreira de Almeida**, pelo apoio constante na pós-graduação.*

*À **Sra Rosali**, **Sra. Cleia Borges** e à **Sra. Ana**, pelas tantas vezes em que nos auxiliaram .*

*Ao **Sr. Edson José Arantes**, amigo e companheiro, capaz de ajudar o próximo em todas as situações.*

*À querida **D. Lucília**, mulher alegre e carinhosa, por ter sido sempre parceira nesta caminhada.*

*À **Sra. Heloísa Helena Ramos** e aos **funcionários do Ambulatório da Oftalmologia do HC-FMUSP**, pela cordialidade e alegria sempre prontos a ajudar.*

*À **Sra. Maria José Aparecida Nogueira** e a todos os **funcionários da Enfermaria da Oftalmologia do HC-FMUSP**, pela grande amizade conquistada nesses anos juntos.*

*À **Sra. Neide** e demais **funcionários do Laboratório de Hormônios**, pelo apoio e incentivo.*

*A ortoptista **Silvia Bernardoni**, amiga e profissional, pela realização dos campos visuais desta tese.*

*Aos **residentes** e **ex-residentes**, amigos desta e de outras jornadas.*

*À querida amiga **Natália dos Santos**, pelo carinho com que sempre nos presenteou. (in memorian)*

*A **Shering do Brasil** e **funcionários**, pelo apoio no fornecimento das medicações e pela gentileza das informações técnicas.*

Sumário

página

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas xv
Lista de figuras xvii
Lista de tabelas xviii
Resumo xix
Summary xxi

1. INTRODUÇÃO 1
1.1 Climatério 2
1.1.1 Manifestações clínicas no climatério 3
1.1.2 Manifestações oftalmológicas no climatério 6
1.1.3 Diagnóstico no climatério 8
1.1.4 Tratamento do climatério 9
1.2 Pressão ocular 15
1.2.1 Fatores potenciais de erro da tonometria de aplanação 17
1.2.2 Fatores que influenciam a pressão ocular 21
1.2.2.1 Pressão ocular e idade 21
1.2.2.2 Pressão ocular e raça 22
1.2.2.3 Pressão ocular e sexo 22
1.2.2.4 Pressão ocular e erro refracional 23
1.2.2.5 Variação circadiana da pressão ocular 23
1.2.2.6 Pressão ocular e exercício físico 24
1.2.2.7 Pressão ocular e ingestão hídrica 25
1.2.2.8 Pressão ocular e drogas 26
1.2.2.9 Pressão ocular e Hipertensão Arterial Sistêmica 26
1.2.2.10 Pressão ocular e hormônios não sexuais 27
1.2.2.11 Pressão ocular e hormônios sexuais 29

2. OBJETIVO 37

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 39
3.1 Tipo de estudo 40
3.2 Seleção da amostra 41
3.2.1 Critérios de inclusão 41
3.2.2 Critérios de exclusão 42
3.2.3 Constituição dos grupos 42
3.3 Procedimentos e técnicas 43
3.3.1 Avaliação ginecológica 43
3.3.2 Avaliação laboratorial 44
3.3.3 Avaliação oftalmológica 45
3.3.3.1 Curva tensional diária simplificada 46
3.3.3.2 Paquimetria 46
3.3.3.3 Ceratometria 47
3.3.3.4 Campimetria automatizada 47
3.4 Randomização. 47
3.5 Instrumentos 48

3.6 Coleta de dados 48
3.7 Análise estatística 49

4. RESULTADOS 51
4.1 Dados demográficos e pareamento pré-tratamento 52
4.2 Comportamento da pressão ocular 57
4.2.1 Pressão ocular intra-grupo 57
4.2.2 Pressão ocular inter-grupo 60
4.3 Comportamento da paquimetria 61
4.4 Comportamento da ceratometria 62
4.5 Dosagens hormonais 64
4.6 Correlação pressão ocular e dosagens hormonais 68

5. DISCUSSÃO 72
5.1 Validade interna e externa 73
5.2 Dados demográficos e dosagens hormonais pré-tratamento . 74
5.3 Avaliação da ceratometria 75
5.4 Avaliação da paquimetria 76
5.5 Avaliação das dosagens hormonais 78
5.6 Avaliação do comportamento da pressão ocular 80
5.7 Correlação hormônios sexuais e pressão ocular 83

6. CONCLUSÕES 87

7. ANEXOS 89

8. REFERÊNCIAS 106

Listas

LISTAS DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

α	alfa
β	beta
%	por cento
<	menor que
$\leq$	menor ou igual
>	maior que
$\pm$	mais ou menos
=	igual a
®	marca registrada
μm	micra
A	área aplanada
ACTH	hormônio adreno-corticotrófico
ADH	vasopressina
ANOVA	análise de variância
Apud	citado por
β-HCG	gonadotrofina coriônica humana beta
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa
D	dioptrias
DP	desvio-padrão
E	estradiol
et al.	e outros
f	força
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSH	hormônio folículo estimulante
H	horas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HDL-colesterol	colesterol de alta densidade

I.M.C.	índice de massa corpórea
K	ceratometria
Kg	kilograma
LASIK	laser in situ ceratomileusis
LDL-colesterol	colesterol de baixa densidade
LH	hormônio luteinizante
LSD	ácido dietilamino lisérgico
m	metro
m²	metro ao quadrado
mg	miligrama
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
ml	mililitros
ng/ml	nanograma por mililitro
NS	não significante
OHTS	*Ocular Hypertension Treatment Study*
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	pressão
Pb	placebo
PG	progesterona
pg/ml	picograma por mililitro
PIO	pressão ocular
PRK	ceratectomia foto refrativa
sicca	seca
SOBRAC	Sociedade Brasileira de Climatério
T3	triiodotironina
T4	tiroxina
TGO	transaminase oxalo-glutâmica
TGP	transaminase oxalo-pirúvica
TH	terapia hormonal
UI/L	unidades internacionais por litro
VLDL-colesterol	colesterol de muito baixa densidade

LISTA DE FIGURAS

		página
Figura 1	Distribuição por idade da amostra	56
Figura 2	Comportamento da pressão ocular média nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento	59
Figura 3	Correlação de Pearson entre pressão ocular e dosagem de estradiol no grupo TH	69
Figura 4	Correlação de Pearson entre pressão ocular e dosagem de LH no grupo TH	70
Figura 5	Correlação de Pearson entre pressão ocular e dosagem de FSH no grupo TH	71

LISTA DE TABELAS

página

Tabela 1 Dados demográficos, oftalmológicos e hormonais nos grupos TH e placebo pré-tratamento 55

Tabela 2 Pressão ocular média nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento 58

Tabela 3 Pressões oculares médias nos diferentes horários antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento 60

Tabela 4 Paquimetria média nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento 62

Tabela 5 Ceratometria horizontal nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento 63

Tabela 6 Ceratometria vertical nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento 64

Tabela 7 Dosagens hormonais de LH nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento 65

Tabela 8 Dosagens hormonais de FSH nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento 66

Tabela 9 Dosagens hormonais de estradiol nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento ... 67

Tabela 10 Dosagens hormonais de progesterona nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento 68

Resumo

Borges-Giampani AS. *Influência da terapia hormonal sobre a pressão ocular de mulheres na pós-menopausa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 124 p.

Este estudo teve por objetivo avaliar a influência da terapia hormonal sobre a pressão ocular de mulheres na pós-menopausa. A amostra foi constituída por 58 olhos de 58 pacientes no período da pós-menopausa, com indicação de terapia hormonal, com idade entre 41 e 65 anos, que não tenham utilizado hormônio nos últimos três meses. As pacientes foram randomizadas (por sorteio) em dois grupos: terapia hormonal contínua (n=32) com comprimidos de estradiol 2 mg e acetato de noretisterona 1 mg, diário durante três meses e grupo controle placebo (n=26). O estudo foi realizado de forma cega pela investigadora principal. As pacientes foram avaliadas quanto à pressão ocular, paquimetria, ceratometria e dosagens dos hormônios sexuais pré e pós-tratamento. A média de idade foi de 54,21 anos ± 4,95, sendo 53,66 anos ± 5,60 no grupo com terapia hormonal e de 54,88 anos ± 4,01 no grupo placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a idade (p= 0,352), índice de massa corporal (p= 0,818), pressão ocular (p=0,697), ceratometria (p > 0,05), paquimetria central (p=0,580), e dosagens dos hormônios sexuais (p>0,05) no pré-tratamento. A pressão ocular média pré-tratamento foi de 14,08 mmHg ± 1,96 no grupo terapia hormonal e de 13,81 mmHg ± 3,28 no grupo placebo. Houve redução significativa da pressão ocular média entre o pré e o pós-tratamento (p=0,0009) no grupo terapia hormonal e redução não significativa no grupo placebo (p=0,108). Na avaliação entre os grupos, não houve diferença estatística nos valores de pressão ocular média no pós-tratamento. Na avaliação entre os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa para os valores de paquimetria e ceratometria. O grupo com terapia hormonal apresentou aumento significativo dos níveis hormonais de estradiol e redução significativa nas dosagens hormonais médias de LH e FSH no pós-tratamento com 30, 60 e 90 dias (p=0,000). As dosagens hormonais no grupo placebo não apresentaram variação estatisticamente significante. No grupo terapia hormonal, houve correlação diretamente proporcional entre as pressões oculares médias e níveis hormonais de LH e FSH, e correlação inversamente proporcional com níveis hormonais de estradiol. Em resumo, houve redução da pressão ocular média no grupo terapia hormonal entre o pré e o pós-tratamento e os níveis pressóricos neste grupo se correlacionaram com os níveis hormonais de LH, FSH e estradiol.

Palavras-chave: estudos prospectivos, ensaios controlados aleatórios, mulheres, pós-menopausa, terapia hormonal, pressão intra-ocular, hormônios sexuais.

Summary

Borges-Giampani AS. *The influence of hormonal therapy on intraocular pressure in post-menopausal women* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 124 p.

This trial aimed to assess the influence of hormonal therapy on intraocular pressure in post-menopausal women. The sample had 58 eyes of 58 patients during menopause period, indicated for hormonal therapy, they were between the age of 41 and 65 years, who have not taken hormone in the past three months. Patients were randomized (raffle) in two groups: continuous hormonal therapy (n=32) with 2 mg of estradiol and 1 mg daily of norethisterone acetate for three months and controlled placebo group (n=26). It was a blind study carried out by the main investigator. Patients were assessed regarding ocular pressure, pachymetry, keratometry and sex hormone's dosages, pre and post treatment. The average was 54.21 years old ± 4.95, where 53.66 years old ± 5.60 in the group with hormonal therapy and 54.88 years old ± 4.01 in the placebo group. There was no significant difference between the groups regarding age (p= 0.352), body mass index (p= 0.818), ocular pressure (p=0.697), keratometry (p > 0.05), central pachymetry (p=0.580), and sex hormone dosages (p>0.05) during pre treatment. The average pre treatment pressure was 14.08 mmHg ± 1.96 in the hormonal therapy group and 13.81 mmHg ± 3.28 in the placebo group. There was a significant reduction in the average ocular pressure between the pre and post treatment (p=0.0009) in the hormonal therapy group and not a significant reduction in the placebo group, (p=0.108). There was no statistically difference between the groups in the average ocular pressure values after treatment. There were no statistically significant differences between the two groups in the values of pachymetry and keratometry. The hormonal therapy group showed a significant increase in estradiol hormonal levels and a significant reduction in the average hormonal dosages of LH e FSH in the post treatment after 30, 60 and 90 days (p=0.000). The hormonal dosages in the placebo group no showed significant changed. In the hormonal group, there was a direct and proportional relation between the average ocular pressure and LH and FSH hormonal levels and a proportional contrariwise correlation with estradiol hormonal levels. In summary, there was a reduction in the ocular pressure average in the hormonal therapy group between the pre and post treatment and the pressure levels in this group were correlated with the hormonal levels of LH, FSH and estradiol.

Key words: prospective studies, randomized and controlled trials, post menopausal women, hormonal therapy, intra-ocular pressure, sex hormones.

1 Introdução

1.1 CLIMATÉRIO

O climatério corresponde ao período de transição entre a menacme e a senilidade (Utian, 1986), e ocorre, basicamente, devido à perda progressiva dos folículos ovarianos até seu esgotamento, quando então se instalam o hipoestrogenismo e a menopausa.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), climatério é uma fase da evolução biológica da mulher, na qual ocorre a transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo (Utian, 1986).

As fases do climatério podem ser classificadas, segundo a Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC), em:

- pré-menopausa: vai do final da menacme até o momento da menopausa;
- perimenopausa: período de dois anos que precede e sucede a menopausa;
- pós-menopausa: inicia-se na menopausa e finda na senectude.

O climatério inicia-se alguns anos antes da menopausa e a maioria dos autores acredita que essa fase termina somente alguns anos depois, não existindo limites rígidos (Bagnoli, Fonseca, 1999).

O último período menstrual que caracteriza a menopausa ocorre, em média, entre 45 e 54 anos de idade e em nosso meio, entre os 45 e 50 anos (Halbe *et al.*, 1990; Sarrel, 2002).

A expectativa média de vida da mulher na época do Império Romano era de 25 anos. Nos dias atuais, esta expectativa se elevou para cerca de 70 a 75 anos (Mankowitz, 1987). Isso implica que a mulher viverá cerca de um terço de sua vida (20 a 30 anos) no período denominado climatério.

A melhoria da expectativa de vida está associada ao aumento da população idosa no planeta. Estima-se que exista hoje mais de um bilhão de idosos na população mundial, sendo mais da metade constituída por mulheres (Sitruk-Ware, Utian, 1991). Esse aumento da população idosa feminina gerou, como conseqüência, o aumento da prevalência de certas doenças, tanto relacionadas ao próprio processo de envelhecimento, como aquelas decorrentes do hipoestrogenismo da pós-menopausa.

1.1.1 Manifestações clínicas no climatério

O climatério pode ser acompanhado de um conjunto de sinais e sintomas que prejudicam o bem estar da mulher, implicando na piora da qualidade de vida (Halbe, Fonseca, 2000). As manifestações clínicas mais características são as neurogênicas, traduzidas pelos sintomas vasomotores. As ondas de calor ocorrem em aproximadamente 60 a 75% das mulheres climatéricas (Sturdee, Brincat, 1988), podendo durar semanas

ou anos. Em cerca de 86% dos casos existe relato de persistência desses sintomas por mais de 1 ano e, em 25%, por mais de cinco anos (Halbe, Fonseca, 1987). Outros sintomas neurogênicos, como sudorese, insônia, palpitação, cefaléia, calafrios, parestesia, fadiga e falta de memória, também são muito comuns (Halbe, Fonseca, 2000).

Entre as manifestações psicogênicas, a ansiedade, melancolia, irritabilidade e diminuição da libido são as mais encontradas. É possível que as limitações trazidas pela deficiência estrogênica, como ondas de calor, alterações urinárias e atrofia genital, possam influenciar o estado emocional da mulher.

Sintomas crônicos são relacionados ao envelhecimento e ao déficit hormonal, e são encontrados principalmente no período pós-menopausal. Entre eles, as manifestações urogenitais, decorrentes da hipotrofia, cursam com secura vaginal, ardor, irritação, dispareunia, prurido vulvar, corrimento, sangramento uterino disfuncional, incontinência urinária de esforço, disúria e metrorragia pós-menopausa (Halbe, Fonseca, 2000).

A privação estrogênica característica da pós-menopausa tem sido relacionada com o processo de envelhecimento da pele, sobretudo interferindo na quantidade de colágeno (Vaillant, Callens, 1996).

Contudo, os fatores que mais predispõem ao aumento da morbi-mortalidade são os associados às doenças degenerativas, ou seja, as manifestações metabólicas do climatério tanto sobre o metabolismo ósseo quanto lipídico.

A remodelação óssea compreende um processo fisiológico, onde existe constante equilíbrio entre a formação da matriz óssea, pelos osteoblastos, e a reabsorção óssea, pelos osteoclastos (Halbe, Fonseca, 2000).

No envelhecimento, ocorre perda progressiva da densidade óssea. Estudos demonstram que a perda óssea relacionada à idade no homem se deve principalmente a menor formação óssea, enquanto nas mulheres na pós-menopausa ocorre devido a maior reabsorção óssea (Halbe, Fonseca, 1987). Os estrógenos parecem inibir o fenômeno de reabsorção óssea; assim, a deficiência estrogênica é considerada fator predominante na rarefação óssea após a menopausa, sendo considerado o principal fator patogênico da osteoporose na pós-menopausa.

As alterações mais evidentes são encontradas nos ossos trabeculares (aqueles com maior atividade metabólica), especialmente no colo do fêmur e coluna. A cifose, dores articulares e fraturas patológicas são comumente encontradas nesse período (Tremollieres *et al.*, 2001).

Na pós-menopausa existe aumento do risco de aterosclerose, relacionado ao aumento das taxas de colesterol de muito baixa densidade (VLDL-colesterol) e de baixa densidade (LDL-colesterol). A elevação dessas lipoproteínas é associada ao aumento de doença cardiovascular isquêmica; a elevação das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) parece ter efeito oposto.

O tratamento com estrógenos pode ser benéfico na regularização das taxas lipoproteicas, dependendo da dose e da estrutura química utilizada (Knopp *et al.*, 1981).

A lipase hepática diminui o HDL-colesterol na circulação. Os estrógenos degradam a lipase hepática, o que explica, pelo menos parcialmente, a elevação do HDL-colesterol com a ação estrogênica (Lobo, 1990). Portanto, a reposição hormonal, quando bem orientada, pode reduzir o desenvolvimento de aterosclerose, restabelecendo a diferença na mortalidade por doença cardiovascular, entre homens e mulheres, após os 50 anos de idade (Halbe, Fonseca, 2000).

Evidências crescentes mostram relação positiva entre a doença de Alzheimer e o hipoestrogenismo da pós-menopausa (Cotton, 1984; Paganini-Hill, Henderson, 1994).

1.1.2 Manifestações oftalmológicas no climatério

Ogueta *et al.* (1999) reportaram, pela primeira vez, a presença de receptores estrogênicos tipo α no epitélio de muitos tecidos oculares, tais como retina, corpo ciliar e cristalino. Munaut *et al.* (2001) demonstraram a presença de receptores estrogênicos do tipo β, e sugeriram que os hormônios sexuais poderiam apresentar algum papel na patogenia de certas doenças oculares. Outros trabalhos reportaram receptores androgênicos,

estrogênicos e progestogênicos nas glândulas de Meibomius (Rocha *et al.*, 2000; Wickham *et al.*, 2000).

Foram descritas muitas queixas oculares relacionadas à síndrome do olho seco, que pode ocorrer com a insuficiência ovariana (Wenderlein, Mattes, 1996). As queixas incluem sensação de ressecamento ocular, ardor, lacrimejamento e irritação ocular (Schaumberg *et al.*, 2001). Assim existe, na pós-menopausa, diminuição quantitativa e qualitativa da lágrima (Altintas *et al.*, 2004) sendo a ceratoconjuntivite *sicca* uma patologia comum no período pós-menopausal, afetando as mulheres significativamente mais que homens de mesma idade (Metka *et al.*, 1991). A fibrose e atrofia dos ductos lacrimais que ocorrem na menopausa devem contribuir para o desenvolvimento da ceratoconjuntivite *sicca* (Obata *et al.*, 1995).

Bulpitt *et al.* (1975) e Qureshi (1995) demonstraram haver aumento da pressão ocular (PIO) na pós-menopausa. Sabe-se que existe aumento progressivo da PIO com a idade em ambos os sexos, e que a PIO entre as mulheres fica estatisticamente maior que a PIO entre os homens após os 40 anos. A incidência de glaucoma aumenta nas mulheres acima de 50 anos.

Assim, acredita-se existir influência dos hormônios sexuais sobre a pressão ocular e no aumento da freqüência do glaucoma no climatério e na pós-menopausa.

1.1.3 Diagnóstico no climatério

No climatério a propedêutica deve incluir a avaliação dos perfis hormonais e metabólicos, a análise das queixas clínicas e também prevenção do câncer ginecológico (Fonseca, 1987).

A presença e a intensidade das manifestações clínicas são variáveis entre as pacientes. Vários índices menopausais podem ser utilizados na caracterização da intensidade dos sintomas como o índice de Kupperman, o de Blatt modificado ou o de Hauser (Jaszmann, 1976; Hauser, 1994).

No índice menopausal de Kupperman, os sintomas recebem pontuação de acordo com a intensidade, e são classificados em leve, moderado e acentuado. Quando a somatória dos pontos é menor que 19, a sintomatologia é considerada leve; entre 20 e 35 moderada e, acima de 35, acentuada (Kupperman *et al.*, 1959. Anexo1).

As dosagens do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) estão aumentadas na menopausa. A dosagem de estrógenos é variada, e está reduzida por insuficiência ovariana (Kohler *et al.*, 1968).

As avaliações metabólica (colesterol, triglicérides, glicemia, eletrólitos), óssea (densitometria) e uroginecológica são mandatórias.

1.1.4 Tratamento do climatério

O tratamento da mulher climatérica deve compreender, inicialmente, orientação biopsicossocial, evocando a necessidade do entendimento desse novo período de vida, de uma nova etapa, em que há perda da função reprodutora e alterações hormonais. É importante salientar que ocorrem ganhos em experiência e sabedoria, sendo a mulher muito útil à família e à sociedade.

Orientações nutricionais e corporais, no sentido de dieta hipocalórica e hipogordurosa, com restrição de alimentos ricos em colesterol, devem ser estimuladas. Nesse período de vida da mulher, há maior tendência à obesidade e ao aumento das lipoproteínas de baixa densidade. Portanto, a atividade física deve ser regular, auxiliando no equilíbrio psicológico e somático (Halbe, Fonseca, 2000).

O tratamento hormonal pode ser indicado nos casos de menopausa natural ou cirúrgica, na síndrome do climatério peri ou pós-menopausa, na prevenção da doença de Alzheimer, na prevenção e tratamento do tegumento cutâneo, dos sintomas urogenitais e da osteoporose (Pintiaux *et al.*, 2003). A principal indicação da terapia hormonal (TH) é a melhoria ou, pelo menos, a manutenção de boa qualidade de vida (Fonseca *et al.*, 2003). Os sintomas vasomotores e a atrofia urogenital interferem na qualidade de vida da mulher, e, assim a TH atuará nesse grupo diretamente na melhora da sintomatologia. Quando a indicação está embasada na prevenção das

enfermidades relacionadas ao climatério, devem-se considerar os benefícios e os riscos da hormonioterapia.

As contra-indicações à reposição hormonal devem ser rigorosamente respeitadas, tendo sido endossadas no consenso da Sociedade Européia de Menopausa, e compreendem (European Menopause Society, 1996; Halbe, Fonseca, 2000):

- sangramento vaginal de gênese desconhecida;
- doença hepática aguda;
- trombose venosa profunda aguda;
- tromboembolismo agudo;
- câncer de mama;
- câncer do endométrio.

A reposição hormonal tem efeito reconhecido na melhora dos sintomas vasomotores (Degregorio, Taras, 1998). As ondas de calor e a sudorese, que acometem 80% das mulheres, principalmente na pós-menopausa, parecem constituir fator importante na deterioração da qualidade de vida da mulher. Tais sintomas interferem no sono, e sua erradicação provoca maior vitalidade e menor isolamento social dessas pacientes.

Estudos epidemiológicos têm implicado a deficiência estrogênica como a responsável pelos sintomas do trato urinário baixo que ocorrem na pós-menopausa. O uso da TH no controle da incontinência urinária

permanece controverso; contudo, sua indicação para os sintomas da atrofia urogenital está bem estabelecida (Pintiaux *et al.*, 2003). Há melhora do quadro de ardor, da dispareunia, e restabelecimento da lubrificação vaginal. A reposição hormonal tem papel importante na manutenção da densidade óssea, tanto em sítio cortical quanto trabecular (Cranney, Wells, 2003). Previne a osteoporose e efetivamente diminui o risco de fratura óssea. Toda mulher no climatério, com história de fragilidade óssea e/ou fraturas espontâneas, deve ser considerada para o tratamento preventivo de futuras fraturas (Seeman, 1997; Wirthner *et al.*, 2004).

Estudos epidemiológicos evidenciaram efeito preventivo da terapia estrogênica sobre a doença de Alzheimer (Honjo *et al.*, 2003; Brinton, 2004); contudo, ensaios clínicos recentes se opuseram a este efeito. Revisões a este respeito foram discutidas por Brinton que concluiu que a data de início da terapia estrogênica, o tipo de progestógeno associado e o estado neuronal do cérebro no começo do tratamento, irão influenciar na eficácia do tratamento preventivo, mantendo a saúde e a função neurológica da mulher. Assim, o início precoce da terapia hormonal no climatério, quando existe integridade neuronal, parece reduzir o risco de doença de Alzheimer. Entretanto, a terapia iniciada após a instalação da doença, ou muito tardiamente à menopausa, é isenta de benefícios (Brinton, 2004).

Por muitos anos a terapia hormonal foi considerada método efetivo para proteção coronariana de pacientes na pós-menopausa (Stampfer, Colditz, 1991; Barret-Connor, 1994). Resultados recentes de estudos clínicos controlados mudaram esse conceito, e levam a acreditar que a TH

na verdade exerce efeito oposto, parecendo elevar o risco coronariano nessas mulheres. O estudo clínico randomizado *Women´s Health Initiative* (WHI, 2002) foi interrompido em julho de 2002, por encontrar resultados de aumento na incidência de doença coronariana, doenças cerebrovasculares, tromboembolismo venoso e câncer mamário entre as pacientes tratadas com terapia hormonal. Embora os níveis séricos de colesterol de baixa e muito baixa densidades decresçam com uso da TH, há evidências que o estradiol induz a uma resposta inflamatória imune, com aumento do interferon gama, que leva a desestabilização da placa ateromatosa e elevação do número de eventos cardiovasculares (Arnal *et al.*, 2004). Tais resultados contrapuseram estudos prévios que mostraram efeitos benéficos da TH sobre a doença coronariana.

Apesar de polêmico e mundialmente conhecido através da mídia, alguns cuidados devem ser tomados na análise do referido ensaio clínico randomizado. Lemay (2002) comenta que o *Women´s Health Initiative Trial (*WHI*, 2002)* apresenta resultados obtidos em uma população de mulheres com média etária de 63 anos (± 7 anos), muitas delas já com maior risco relativo de doenças na randomização. A idade da população estudada foi de 50 a 79 anos, com apenas 33% delas entre 50 e 59 anos. As pacientes sem qualquer estratificação, receberam estrógenos eqüinos conjugados 0,625 mg/dia, combinados com 2,5 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona, ou placebo. Ainda, 73% das pacientes nunca haviam recebido terapia hormonal, e iniciaram TH muitos anos após a menopausa. Assim, a distribuição etária e o início tardio da reposição hormonal não correspondem

ao uso tradicional desta terapia. Essa população estudada apresentava risco aumentado de doenças relacionadas à idade, principalmente as cardiovasculares. A significância estatística da pesquisa deveria assim ser ajustada ao fator idade.

A reposição estrogênica aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de mama (Porch *et al.*, 2002). Parece não haver relação com a dose utilizada, nem com a associação com progestógenos. Contudo, a mortalidade por câncer de mama é menor entre as usuárias de TH, em relação às não usuárias (Rozenberg *et al.*, 2002). Esse fato deve estar relacionado ao acompanhamento médico mais freqüente e, portanto, ao diagnóstico precoce da patologia, melhorando o prognóstico.

Altintas *et al.* (2004) demonstraram que mulheres submetidas a dois meses de TH apresentaram melhora quali e quantitativa do filme lacrimal. Assim, a TH teria papel importante no alívio dos sintomas de olho seco que ocorre nesse período. Outros autores também demonstraram efeito benéfico da TH sobre a secreção e estabilização da lágrima, bem como sobre a síndrome do olho seco (Sorrentino *et al.*, 1998; Jensen *et al.*, 2000; Okon *et al.*, 2001; Guaschino *et al.*, 2003; Pelit *et al.*, 2003). Sator *et al.* (1998b) observaram que o uso de estrogênio tópico é benéfico no tratamento da ceratoconjuntivite *sicca* da pós-menopausa. Esse fato poderia ser explicado pela ação estrogênica na estimulação da óxido nítrico sintetase, e seu efeito vasodilatador, não somente sobre os vasos sangüíneos mas também sobre os ductos lacrimais (Nathanson, McKee, 1995).

Um estudo de coorte (Schaumberg *et al.*, 2001), baseado em questionários médicos, sugeriu que o uso oral de estrógenos aumentaria o risco da síndrome do olho seco, e que esse risco também estaria aumentado em usuárias de terapia combinada estrogênio-progestogênios comparativamente às mulheres na pós-menopausa sem TH. Esse estudo contraria toda a literatura prévia, que demonstra aumento da incidência da síndrome na pós-menopausa e o efeito protetor com TH.

A reposição hormonal parece atuar retardando a formação de catarata e diminuindo a incidência da degeneração macular relacionada à idade entre as pacientes tratadas (Lang *et al.*, 2002).

Harris-Yitzhak *et al.* (2000) mostraram que a reposição de estrógeno em mulheres na pós-menopausa, reduz a resistência vascular distal da artéria oftálmica em níveis semelhantes aos de mulheres em idade fértil. Não houve impacto algum sobre a velocidade de fluxo das artérias ciliares posteriores curtas (Harris-Yitzhak *et al.*, 2000). Os resultados de Altintas *et al.* (2004) sugerem que estrógenos contribuam para regulação da hemodinâmica retrobulbar, e que a TH reduz a resistência distal da artéria central da retina, entre mulheres na pós-menopausa.

O efeito da reposição hormonal e pressão ocular será abordado a seguir.

1.2 PRESSÃO OCULAR

Do ponto de vista funcional, pressão ocular normal é aquela na qual não ocorre dano glaucomatoso do nervo óptico.

A distribuição da pressão ocular na população normal foi determinada em muitos estudos. Esses estudos mostraram distribuição com curva em forma de sino (Gaussiana) em que 95% da área considerada normal encontra-se abaixo de dois desvios-padrões da pressão ocular média de 15,5 $\pm$ 2,6 mmHg (Armaly, 1965; Bengtsson, 1972). Embora o limite superior dessa distribuição seja 20,7 mmHg, ele não indica que uma pressão considerada normal isente de dano glaucomatoso, mas sim nos auxilia fornecendo parâmetros para a clínica diária. Após os 40 anos, a curva de distribuição normal se desvia para a direita, em razão do aumento da pressão ocular média e do seu desvio-padrão com a idade, e outros fatores relacionados (Armaly, 1965).

São vários os métodos utilizados para medida da pressão ocular, contudo o mais empregado é a tonometria de aplanação.

Na tonometria de aplanação, o olho é submetido à certa força que aplana uma área da córnea. Duas maneiras podem ser utilizadas para medir a pressão: força constante e variação da área aplanada ou área constante e força aplicada variável.

A tonometria de aplanação de Goldmann é, ainda hoje, o método considerado padrão-ouro na aferição da pressão ocular. Tal método baseia-

se na lei de Imbert - Fick (Imbert, 1885; Fick, 1888) *apud* Ritch *et al.* (1996) que mostra que a pressão dentro de uma esfera (P) é igual a força externa (f) necessária para aplanar uma porção da esfera em relação à área aplanada (A) (P=f/A). Essa lei aplica-se a superfícies perfeitamente esféricas, secas, flexíveis, elásticas e finas. Como a córnea não satisfaz a todos estes parâmetros, outras forças atuariam influenciando a leitura, tais como, forças devido à inflexibilidade corneal, à tensão superficial da lágrima e à área interna da córnea. Quando a área externa aplanada é de 3,06 mm, existe compensação dessas forças e a grama de força aplicada para aplanar a córnea multiplicada por dez é diretamente convertida em mmHg (Goldmann, Schmidt, 1957, *apud* Ritch *et al.*, 1996). Portanto, na tonometria de Goldmann, a área aplanada é constante e a força aplicada é variável.

Na técnica da medida da pressão com o tonômetro de Goldmann, o aparelho fica acoplado à lâmpada de fenda, e o paciente permanece sentado, recebendo instilação de anestésico tópico e fluoresceína no fundo de saco. O bi-prisma do tonômetro em contato com a córnea cria dois semicírculos que fluorescem à luz azul de cobalto. Os prismas são calibrados de tal modo que as margens internas dos semicírculos se tocam quando 3,06mm de área corneal é aplanada; nesse momento, a pressão ocular é aferida (Schottenstein, 1996).

Há vários fatores que influenciam a pressão ocular, e outros que são apenas fatores potenciais de erro, nas medidas com a tonometria de aplanação.

1.2.1 Fatores potenciais de erro da tonometria de aplanação

A concentração da fluoresceína no filme lacrimal é clinicamente importante. A quantidade adequada de fluoresceína na lágrima permite que a área aplanada da córnea seja de 3,06 mm de diâmetro, e a medida fidedigna. Situações onde existam diminuição da concentração da fluoresceína, ausência dela ou hipofluorescência (como quando combinada a soluções ácidas, como proparacaína e benoxinato) levam o menisco lacrimal a apresentar maior diâmetro que a área aplanada. Quando isso ocorre, e a reflexão da interface ar é ajustada, a área aplanada é menor que 3,06 mm. A força necessária para aplanar uma área corneal reduzida é menor, e, portanto, causa subestimação da pressão ocular (Roper, 1980).

O menisco lacrimal com excesso de fluoresceína (semicírculos espessos) produz efeito contrário, ou seja, leva a uma superestimação da pressão ocular (Goldmann, Schmidt, 1957, *apud* Ritch *et al.*, 1996).

A medida da pressão ocular também é influenciada pela ceratometria. Diferenças na curvatura corneal fazem com que maiores quantidades de fluido tenham que ser deslocadas em áreas curvas, do que em áreas planas. Isso leva a maior rigidez ocular e superestimação da pressão ocular. Existe elevação de aproximadamente 1 mmHg para cada 3 dioptrias de aumento do poder corneal (Mark, 1973). Em astigmatismos acima de 3 dioptrias, teremos a área aplanada elíptica, e não circular, o que acarreta leitura tonométrica errônea.

Se as miras dos prismas do tonômetro estiverem em sua posição habitual, a pressão ocular é subestimada em 1 mmHg para cada 4 dioptrias de astigmatismo a favor da regra, e superestimada em 1 mmHg para cada 4 dioptrias contra a regra (Holladay *et al.*, 1983). Para minimizar este erro de leitura, deve-se girar o eixo do bi-prisma em direção à maior curvatura. Outra maneira é através do cálculo da média das leituras nos eixos vertical e horizontal.

Para casos de astigmatismos irregulares, como no ceratocone, as miras podem ficar distorcidas, interferindo na acurácia da tonometria. Além disso, no ápice do cone a espessura corneal encontra-se alterada. Para que a medida seja mais confiável nesses casos, podem ser obtidas mensurações nos dois eixos, distantes do ápice do cone, ou utilizado o tonopen na periferia corneal (Bohm *et al.*, 1997). Outro método que pode ser aventado é o uso de tonômetro que independe de alterações corneais, como o tonômetro de contorno dinâmico de Pascal, recentemente descrito (Hoffmann *et al.*, 2004; Siganos *et al.*, 2004).

A espessura corneal central é outro fator que influencia a medida da pressão ocular pela tonometria de aplanação. Em 1968, Mishima reportou, utilizando o paquímetro óptico, espessura corneal média em olhos normais de 0,518 mm, com variação entre 0,500 mm e 0,570 mm (Mishima, 1968). Uma meta-análise publicada em 2000 revelou que a paquimetria média normal, medida com paquímetro óptico, foi de 0,530 mm ± 0,029, e de 0,544 mm ± 0,034 mm no paquímetro ultra-sônico. Baseando-se nesse estudo, a paquimetria média em brancos deve ser de 0,535 mm ± 2DP

(0,473-0,596 mm) (Doughty, Zaman, 2000). Vários trabalhos já demonstraram que a pressão ocular medida com tonômetro de aplanação depende da espessura corneal. Quando Goldmann e Schmidt calibraram o tonômetro de aplanação tipo Goldmann, consideraram a espessura corneal de 0,5 mm (Goldmann, Schmidt, 1957, *apud* Ritch *et al.*, 1996). Assim, córneas mais finas resultam numa leitura subestimada em relação à pressão ocular verdadeira (Ehlers *et al.*, 1975; Whitacre *et al.*, 1993); córneas espessas, em decorrência do aumento de fibras colágenas, resultam em leitura superestimada. Já o aumento da espessura, secundário a edema corneal estromal ou epitelial, resulta em medidas falsamente reduzidas da pressão ocular. Whitacre *et al.* (1993) mostraram que as medidas realizadas com tonômetro de aplanação tipo Perkins estão subestimadas em até 4,9 mmHg em paquimetrias reduzidas, e superestimadas em até 6,8 mmHg, em paquimetrias elevadas, quando comparadas com manometria simultânea.

A relação paquimetria e pressão ocular ganhou maior destaque com o advento e freqüência das cirurgias refrativas que reduzem a espessura corneal (ceratectomia foto refrativa [PRK] e laser in situ ceratomileusis [LASIK]). Trabalhos comprovam que, após LASIK e /ou PRK, ocorre redução da espessura corneal, levando a pressões oculares menores que as medidas pré-cirúrgicas (Zhang *et al.*, 1998; Price *et al.* 1999; Zadok, *et al.*, 1999; Arimoto *et al.*, 2002; Duch *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2002). Park *et al.* (2001) descreveram uma pressão ocular pós-LASIK estatisticamente menor que a PIO pré-operatória, quando medida com tonômetro de Goldmann central ou nasal na córnea, sendo a medida central a mais afetada. Arimoto

et al. (2002) encontraram medidas de pressão ocular pós-LASIK subestimadas em relação à PIO basal, tanto com tonômetro de Goldmann quanto com o pneumático de não-contato. Chatterjee *et al.* (1997) demonstraram pressões oculares subestimadas pós-PRK quando comparadas à pressão do olho contra-lateral não operado. Wu *et al.* (2002) também mostraram redução da PIO medida pós-PRK com Goldmann, num acompanhamento de 12 meses de pós-operatório.

É descrita maior incidência de córneas finas entre os pacientes portadores de glaucoma de pressão normal, em relação a indivíduos saudáveis da mesma idade, ou pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (Morad *et al.*, 1998). Este achado pode levar a medidas de pressão ocular falsamente mais baixas, e, portanto, classificação errônea do glaucoma.

Na hipertensão ocular, as córneas espessas são mais comumente observadas do que numa população normal (Brandt *et al.*, 2001). O OHTS (*Ocular Hypertension Treatment Study*) demonstrou paquimetria média de 0,573mm ± 0,039 no grupo estudado, sendo que 24% desses indivíduos apresentaram paquimetria maior que 0,600 mm (Brandt *et al.*, 2001).

Sabendo-se que um número considerável de pacientes classificados como hipertensos oculares apresentam paquimetria elevada, e pressão ocular superestimada, muitos destes pacientes poderiam ser re-classificados, ou considerados com menor risco de desenvolvimento da lesão funcional glaucomatosa (Lee, Wilson, 2003; Medeiros *et al.*, 2003; Brandt, 2004).

Estudos foram realizados na tentativa de encontrar algoritmo de correção da pressão, medida com a tonometria de aplanação, em relação à espessura corneal, principalmente devido às grandes variações paquimétricas após cirurgia refrativa a laser. Os trabalhos não conseguiram determinar uma fórmula de correlação entre paquimetria e PIO, mostrando desde a variação de 2 mmHg até 7 mmHg para cada 0,100 mm de diferença de espessura, a partir de 0,520 mm (Ehlers, 1975; Whitacre *et al.*, 1993).

O contato prolongado entre a córnea e a ponta do tonômetro ou múltiplas medidas de pressão ocular realizadas num curto espaço de tempo podem danificar o epitélio corneal e induzir, por alguns minutos, a leitura da PIO falsamente menor.

1.2.2 Fatores que influenciam a pressão ocular

1.2.2.1 Pressão ocular e idade

A distribuição da pressão ocular considerada normal entre 20 a 40 anos, como anteriormente descrito, é Gaussiana, na qual a PIO média é de 15,5 mmHg $\pm$ 2DP. Após os 40 anos, existe o prolongamento da curva de distribuição em direção a valores mais altos, que se deve ao aumento da PIO média e do desvio-padrão.

Esse fato parece estar relacionado a uma redução importante na facilidade de escoamento, a despeito de menor produção do humor aquoso (Becker, 1958). Outros fatores associados à idade podem estar contribuindo,

tais como obesidade, pressão arterial, freqüência de pulso, entre outros (Schulzer, Drance, 1987). Entre os japoneses, a pressão ocular diminui com a idade (Nomura *et al.*, 2002), diferentemente do que ocorre em outras populações.

1.2.2.2 Pressão ocular e raça

Alguns estudos demonstraram que a pressão ocular entre negros é maior que em brancos (Kashgarian *et al.*, 1966; Wallace, Lovel, 1969). Shimmyo *et al.* (2003) descreveram pressões oculares significativamente maiores entre negros americanos em relação aos caucasianos, quando a pressão foi corrigida pela espessura corneal. No *Baltimore Eye Survey* (Sommer, 1991) a pressão ocular foi estudada em todos os pacientes não portadores de glaucoma, encontrando-se valores médios de pressão similares entre brancos e negros, 17 e 16 mmHg respectivamente.

1.2.2.3 Pressão ocular e sexo

Enquanto alguns estudos demonstraram pressão ocular média maior entre as mulheres, quando comparadas aos homens, outros não conseguiram demonstrar qualquer diferença entre os sexos (Schottenstein, 1996). Tem sido reportada pequena diferença entre os sexos até aproximadamente 40 a 49 anos; após essa idade, as mulheres apresentam pressões oculares mais altas que os homens de mesma idade (Armaly, 1965; Armaly, 1967). Qureshi (1997b) observou que a diferença na pressão

ocular entre os sexos aumenta significativamente após os 40 anos, com médias maiores no sexo feminino; hipertensão ocular (PIO>21 mmHg) foi encontrada em 5,3% e 2,1% nos sexos feminino e masculino, respectivamente. Esse autor atribui à menopausa o aumento da pressão ocular entre as mulheres.

1.2.2.4 Pressão ocular e erro refracional

Uma associação significativa ocorre entre a PIO e comprimento axial do olho. Pacientes míopes tendem a apresentar pressão ocular maior, e maior incidência de glaucoma de ângulo aberto, em relação a indivíduos normais (David *et al.*, 1985). Nomura *et al.* (2004) estudaram a relação entre pressão ocular e erro refracional. Os resultados apontaram aumento da PIO com a elevação do grau da miopia, mesmo quando a pressão ocular foi ajustada para a idade, paquimetria, pressão arterial, hipertensão arterial sistêmica, Diabetes Mellitus, obesidade e tabagismo. A pressão ocular na miopia moderada foi significativamente mais alta que na emetropia (Nomura *et al.*, 2004).

1.2.2.5 Variação circadiana da pressão ocular

A variação diurna da pressão ocular foi descrita primeiramente em 1898, por Sidler-Huguenin (1898) apud Ritch *et al.* (1996) que encontrou picos de PIO em dez pacientes com glaucoma no período da noite, antes de dormir, e pela manhã, logo após o acordar. As variações circadianas da

pressão ocular foram amplamente estudadas e documentadas (Ourgaud, Etienne, 1961). As flutuações sanguíneas de adrenocorticosteróides parecem interferir na alteração circadiana da PIO, e a administração de inibidores da biossíntese adrenal cortical está associada a redução da pressão ocular e mudança de sua curva diária (Levi, Schwartz, 1987). A associação entre osmolaridade sérica e flutuação diária da pressão também já foi reportada. Em indivíduos normais, há maior probabilidade de pressões mais baixas no período da noite e mais altas no início da manhã, com declínio no decorrer do dia (Drance, 1963). Contudo, esse padrão não ocorre em todos os casos, e a PIO mais alta do dia pode acontecer em qualquer horário.

A amplitude da curva tensional numa população normal foi estudada por Drance, que observou uma variação igual ou menor que 5 mmHg em 84% dos casos, e amplitude máxima de 10 mmHg (Drance, 1963).

1.2.2.6 Pressão Ocular e exercício físico

Há décadas, existem relatos da influência da atividade física sobre a pressão intra-ocular (PIO) (Lempert *et al.*, 1967; Shapiro *et al.*, 1978; Stepanik, 1984). Dependendo do tipo e da intensidade desta atividade, podemos observar tanto a redução quanto o aumento da PIO.

Nos exercícios aeróbicos, o oxigênio é o principal combustível para a obtenção de energia através do ciclo de Krebs, enquanto que nos exercícios anaeróbicos, a energia é gerada a partir do ciclo da glicose/ácido pirúvico.

Exercícios aeróbicos, como caminhar ou andar de bicicleta, causam sabidamente redução de aproximadamente 24% da PIO em indivíduos normais (Stewart *et al.*, 1970), e de 30% em pacientes portadores de glaucoma primário de ângulo aberto (Kypke, Hermannspann, 1974).

Após exercícios anaeróbicos, também parece haver redução da PIO, com correlação direta entre a intensidade do exercício e a queda da PIO, segundo alguns autores.

A influência da manobra de Valsalva sobre a tensão ocular já foi devidamente descrita em trabalhos anteriores, que demonstraram aumento da PIO durante, e efeito variável após, a sua realização.

1.2.2.7 Pressão ocular e ingestão hídrica

A pressão ocular aumenta em resposta à ingestão de água, fato que motivou a utilização do teste de sobrecarga hídrica no passado na tentativa de identificar pacientes com glaucoma (Leydhecker, 1950). Contudo, sua baixa sensibilidade e especificidade levou ao abandono deste teste como ferramenta diagnóstica na prática atual (Susanna Jr., Campagna, 1988). De Roeth Jr. (1954), apud Helal Jr. (1988) descreveu que as alterações da osmolaridade sanguínea causadas pela ingestão de alimentos e líquidos, bem como pelo exercício físico e perda hídrica, podem ser o motivo da variação da PIO nas vinte e quatro horas do dia.

Atualmente a prova de sobrecarga hídrica vem sendo estudada e utilizada na prática clínica na análise da variabilidade diária da pressão

ocular. Os picos pressóricos obtidos nesse teste parecem ter uma boa correlação com os picos encontrados na curva tensional diária (Miller, 1964; Helal Jr., 1988; Medeiros, 2001).

1.2.2.8 Pressão ocular e drogas

A administração oral de álcool etílico reduz a pressão ocular por mecanismos relacionados a agentes hiperosmóticos (Houle, Grant, 1967). Heroína e maconha abaixam a PIO, mas o consumo de tabaco parece induzir ao aumento transitório da pressão ocular. Um estudo de Mehra *et al.* (1976) *apud* Ritch *et al.* (1996) demonstrou que o fato de fumar um cigarro está associado a aumento pressórico ocular maior que 5 mmHg em 37% dos pacientes com glaucoma de ângulo aberto, e 11% entre pacientes não portadores de glaucoma. A cafeína parece levar a elevação transitória da PIO, embora a quantidade consumida habitualmente não provoque aumento significativo. A ingestão de ácido dietilamino lisérgico (LSD) resulta em elevação da pressão ocular.

1.2.2.9 Pressão ocular e Hipertensão Arterial Sistêmica

Pacientes com glaucoma de ângulo aberto têm maior incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Leighton, Phillips, 1972). A hipertensão arterial é considerada por alguns como fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma. Estudos evidenciaram correlação direta entre pressão arterial e ocular, bem como entre HAS e pressão ocular elevada (Shiose, Kawase,

1986; Klein *et al.*, 1992). Entretanto, a associação entre HAS e PIO foi considerada fraca ou ausente por outros investigadores (Carel *et al.*, 1984; David *et al.*, 1987).

1.2.2.10 Pressão ocular e hormônios não sexuais

O hormônio adreno-corticotrófico (ACTH) ou o excesso de glicocorticóide exógeno estão relacionados com aumento da pressão ocular. A administração sistêmica de ACTH em gatos, ratos e coelhos, mostrou-se associar à elevação da PIO (Brooser 1956; Kass, Sears, 1977). O uso tópico, periocular ou sistêmico de corticosteróide pode elevar a pressão ocular, e até mesmo causar glaucoma. Alterações na pressão ocular são reportadas em pacientes com síndrome de Cushing, tanto por adenoma adrenal quanto por excesso de produção de ACTH. Krasnovid (1966) e Linnér (1959) demonstraram menor flutuação diurna da PIO em pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária. Em uma série, de vinte e nove pacientes com síndrome de Cushing, sete apresentaram PIO acima de 23 mmHg; três dos pacientes tiveram defeito de campo visual, mas somente um com defeito glaucomatoso.

A drenagem do aquoso encontra-se reduzida nos pacientes com Cushing, e, após adrenalectomia, tanto o escoamento do aquoso quanto a pressão ocular, retornam a níveis normais (Haas, Nootens, 1974; Kass, Sears, 1977).

Alguns autores reportaram casos de acromegalia e glaucoma. Krauss (1961) descreveu um caso de acromegalia e glaucoma em que a pressão ocular retornou ao normal após a ressecção tumoral. Howard e English (1965), estudando 70 pacientes com acromegalia, observaram sete pacientes com aumento da pressão ocular e glaucoma. A tonografia desses pacientes revelou redução do escoamento do aquoso entre os afetados.

Assim, a acromegalia parece estar associada a maior prevalência de PIO elevada e a dificuldade na drenagem. Entretanto, cuidados devem ser tomados na avaliação da PIO em pacientes com acromegalia, pois estes podem apresentar aumento da espessura corneal, que interfere na leitura tonométrica (Bramsen *et al.*, 1980).

A administração tópica de vasopressina (ADH) (Becker, Christensen, 1956; Constan, Becker, 1956) em doses de 0,2 a 2 unidades provoca redução da pressão ocular em indivíduos normais e portadores de glaucoma. Isso acontece devido à diminuição da produção do humor aquoso secundária a vasoconstricção. Sistemicamente, moderadas doses de vasopressina levam a elevação transitória da PIO e aumentam a pressão arterial (Edelman, 1975).

A hiperglicemia aguda está associada à queda da pressão ocular, relacionada à mudança súbita da osmolaridade plasmática, levando à redução da entrada de fluido na câmara anterior do olho (Poinoosawmy, Winder, 1984). Na hiperglicemia crônica do Diabetes Mellitus, a pressão ocular parece ser mais alta que em indivíduos não diabéticos. Os diabéticos parecem ter aumento da prevalência de hipertensão ocular, e pacientes com

glaucoma têm prevalência aumentada de Diabetes Mellitus (Kass, Sears, 1977).

1.2.2.11 Pressão ocular e hormônios sexuais

As evidências indicam a existência de associação entre pressão ocular e os hormônios sexuais. A influência da gestação sobre a dinâmica do humor aquoso tem sido objeto de investigação desde o início do século vinte (Imre, 1922, *apud* Kass, Sears, 1977). Estudos reportaram que glaucomas pré-existentes melhoram durante a gravidez, e poucos casos são diagnosticados nesse período (Imre, 1937, *apud* Kass, Sears, 1977).

A redução da pressão ocular durante a gravidez é referida em diversos estudos (Becker, Friednwald, 1953; Paterson, Miller, 1963). Esta redução pode ocorrer em qualquer fase, mas, principalmente, na segunda metade da gestação, e tende a persistir no pós-parto imediato. Qureshi (1997c), estudando 36 mulheres grávidas comparadas com grupo controle, demonstrou que a PIO teve diminuição significativa a partir da décima segunda semana de gestação. As diferenças nas pressões oculares entre o primeiro e segundo ($p<0,05$), e entre o segundo e terceiro trimestres ($p<0,001$) de gravidez foram estatisticamente significantes. Todas as participantes gestantes do estudo apresentaram redução da PIO.

A redução da pressão ocular no terceiro trimestre de gestação ocorre tanto em pacientes com hipertensão sistêmica quanto naquelas sem hipertensão. Phillips e Gore (1985) não demonstraram diferença estatística

na redução pressórica ocular nestes dois grupos; contudo Qureshi *et al.* (1996) mostraram maior redução da PIO no grupo das não hipertensas, quando comparadas com as portadoras de hipertensão arterial sistêmica.

O mecanismo fisiológico responsável pela diminuição da pressão ocular durante a gravidez não está claro. Vários mecanismos têm sido postulados. Alguns autores demonstraram um importante aumento na facilidade de drenagem do humor aquoso na gestação; em contrapartida, a produção do aquoso permanece inalterada durante toda gravidez (Becker, Friedenwald, 1953; Paterson, Miller, 1963; Green *et al.*, 1988). Tem sido proposto também aumento da drenagem úveo-escleral. A diminuição da pressão venosa episcleral, secundária à queda da resistência vascular periférica, pode ser uma explicação adicional (Wilke, 1975). Outra razão aventada para a redução da PIO é a acidose que ocorre na gravidez (Kass, Sears, 1977). Finalmente, a espessura corneal encontra-se aumentada na gestação (Weinreb *et al.*, 1988), e o fato da diminuição da pressão ocular ser observada tanto com a tonometria de aplanação quanto com a de indentação, mostra que as alterações na rigidez ocular não podem explicar o mecanismo (Imre, 1937, *apud* Kass, Sears,1977).

As mudanças na PIO e a facilidade de drenagem durante a gestação tem estimulado muitos investigadores a procurar base hormonal para essas alterações.

Os níveis de gonadotrofina coriônica humana beta (β-HCG), de estrogênio e, principalmente, de progesterona estão marcadamente elevados durante a gravidez. Alguns estudos demonstraram que a

gonadotrofina coriônica intra-vítrea provoca redução da pressão ocular em coelhos (Putterman *et al.*, 1986; Elman *et al.*, 1987). A β-HCG é uma glicoproteína secretada por células trofoblásticas durante o desenvolvimento da placenta. O seu nível sérico máximo ocorre na décima semana de gestação, e, então, decresce a níveis basais por volta da vigésima semana. Assim, se houvesse efeito da β-HCG sobre a dinâmica do humor aquoso, seria mais evidente no primeiro trimestre.

Os níveis séricos de progesterona apresentam um discreto aumento no início da gestação. Porém, após a vigésima semana, ocorre elevação dos seus níveis basais de 20 ng/ml até picos de 100 a 200ng/ml, no final do terceiro trimestre. Ziai *et al.* (1994) demonstraram não haver correlação entre níveis séricos de β-HCG e pressão ocular, dinâmica do aquoso ou espessura corneal durante a gestação. Nesse estudo, uma correlação inversa entre níveis de progesterona e PIO foi encontrada, não havendo correlação com a facilidade de drenagem do humor aquoso.

Dalton (1967) notou aumento da incidência dos sintomas de glaucoma de ângulo estreito e aumento da PIO, no período pré-menstrual e durante a menstruação. O autor propôs que esse fato poderia ser explicado pela maior retenção hídrica e aumento da pressão arterial nesse período. As crises de glaucoma agudo ocorrem mais comumente em mulheres durante o período menstrual; de acordo com Duke-Elder, *apud* Ritch *et al. (*1996), essa exacerbação de quadros de fechamento angular deve ser decorrência da retenção fluida produzida pela ação estrogênica.

Estudos foram realizados para avaliação da relação entre os dias do ciclo menstrual e as variações da PIO.

Alguns pesquisadores encontraram pressão ocular maior na fase progestacional, imediatamente pré e durante a menstruação (Dalton, 1967). Becker e Friedenwald (1953), em contrapartida, reportaram aumento da drenagem do humor aquoso e menor pressão ocular durante a fase progestacional do ciclo menstrual quando comparada a fase estrogênica. Paterson e Miller (1963) observaram flutuação bifásica da drenagem do aquoso, com escoamento maior durante o primeiro quarto do ciclo, quando os níveis séricos de estrogênio estão elevados, e no terceiro quarto do ciclo, quando os níveis de estrogênio e progesterona estão elevados. Esses autores acharam efeito redutor da pressão ocular com a ação do estrogênio e da combinação estrogênio com progesterona. Contudo, outros estudos não conseguiram determinar correlação entre as flutuações hormonais do ciclo menstrual e as mudanças na pressão ocular (Gharagozloo, Bribaker, 1991; Qureshi, 1997b).

Feldman *et al.* (1978) tentaram correlacionar a pressão ocular com os níveis séricos hormonais durante o ciclo menstrual de mulheres normais. Apesar da presença de níveis tensionais menores no período imediatamente antes da ovulação, quando existe maior ação estrogênica, a análise dos resultados não demonstrou significância estatística.

Qureshi (1997a) estudou a pressão ocular e variação hormonal diária de vinte mulheres normais durante um ciclo menstrual completo. No estudo, apesar de ocorrerem mudanças na pressão durante o ciclo, não houve

correlação entre a variação da PIO e os dias do ciclo menstrual ou mudança hormonal.

Imre (1937) *apud* Kass e Sears (1977) associou o aumento da concentração de estrógeno com glaucoma. Alguns investigadores pesquisaram o uso do antagonista estrogênico, a progesterona, como fator redutor da PIO. Posthumus (1952), injetando progesterona intra-peritonial, notou diminuição da pressão ocular em pacientes com glaucoma. Vários autores correlacionaram o efeito hipotensor da gravidez com os altos níveis progestogênicos (Becker, Friedenwald, 1953; Ziai *et al.*, 1994).

Patterson e Miller (1963) encontraram aumento da drenagem do aquoso até a vigésima semana de gestação, e então uma discreta redução na drenagem, seguida de recuperação e nova diminuição do escoamento no termo. Como os níveis séricos de progesterona aumentam gradualmente na gestação, esses autores acreditam que a redução de pressão não possa ser atribuída apenas à ação da progesterona. Uma pesquisa realizada com panteras fêmeas mostrou que níveis elevados de progesterona associados à fase lútea ocasionava maior resistência na drenagem do aquoso e aumento da pressão ocular (Ofri *et al.*, 1999). Similar hipertensão ocular tem sido observada em coelhos submetidos à aplicação exógena de progesterona. A despeito de alguns estudos contraditórios, doses farmacológicas de progesterona podem levar à queda da pressão ocular. Avasthi e Luthra (1967) demonstraram diminuição da pressão ocular em pacientes normais e portadoras de glaucoma após injeções intra-musculares de progesterona.

O papel do estrogênio permanece controverso. Obal (1950) observou aumento da PIO após a administração de estrógenos. Contudo, o trabalho de Avasthi e Luthra (1967) não demonstrou mudanças sobre a PIO. Estudos comprovam aumento da pressão ocular no climatério (Bulpitt *et al.*, 1975; Qureshi, 1995; Qureshi, 1996), quando os níveis séricos de estrogênios estão mais baixos.

A incidência de glaucoma é maior no homem do que na mulher abaixo dos 50 anos. No climatério, e, principalmente, após a menopausa, quando o hipoestrogenismo instala-se, a incidência de glaucoma aumenta na mulher. É descrito que a menopausa precoce é associada a maior risco de desenvolvimento de glaucoma (Hulsman *et al.*, 2001). Treister e Mannor (1970) reportaram queda da pressão ocular, e aumento do escoamento do humor aquoso em mulheres normais em uso de mestranol. A magnitude desse efeito não foi aumentada quando associaram progestógenos.

Sedan e Sedan-Bauby (1952) demonstraram diminuição da PIO após castração. A redução da PIO em pacientes climatéricas e ooforectomizadas que receberam estrógenos por via oral é bem documentada.

Evidências sugerem que o uso combinado de estrógeno-progesterona na forma de contraceptivo oral provoca queda da pressão ocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto (Meyer, 1966a; Meyer, 1966b). Caramazza *et al.* (1968) encontraram uma queda significativa da PIO e da formação de aquoso com a combinação estrógeno-progestogênio; contudo, nenhuma ação sobre o escoamento do aquoso foi encontrada, talvez explicado pelo seguimento de apenas quatro semanas.

A influência da terapia combinada estrogênio-progestogênio sobre a PIO, a queda da pressão ocular durante a gestação (quando níveis de estrogênio e progesterona são máximos) e as evidências estatísticas de maior incidência de glaucoma e aumento da pressão na pós-menopausa levaram ao interesse crescente sobre a ação da terapia hormonal sobre a pressão ocular.

Sator *et al.* (1997) avaliaram o efeito da terapia hormonal em 25 mulheres na pós-menopausa, sem anormalidades oftalmológicas, e demonstraram efeito hipotensor ocular significativo após 12 semanas de tratamento. Os mesmos autores (Sator *et al.*, 1998a) descreveram o caso de uma mulher de 56 anos, com sintomas climatéricos e portadora de glaucoma primário de ângulo aberto regularmente em uso de betabloqueador. Após quatro semanas de uso da terapia hormonal, os níveis pressóricos que variavam entre 16-20 mmHg antes da TH, ficaram entre 12 e 15 mmHg.

Sorrentino *et al.* (1998) demonstraram redução da pressão ocular em 10,8% ($p<0,005$) após três meses de terapia com estrogênios eqüinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona em 14 mulheres na pós-menopausa.

Guaschino *et al.* (2003) estudando 40 mulheres tratadas com TH oral mostraram melhora na função visual, com aumento da sensibilidade de contraste e maior produção lacrimal. Contudo a pressão ocular não se modificou com o tratamento.

Toker *et al.* (2003) estudaram mulheres com e sem reposição hormonal e não observaram correlação entre a PIO e os níveis séricos de estradiol e FSH. Altas taxas de testosterona foram associadas a pressões oculares mais altas, tanto entre as tratadas com TH quanto entre as não tratadas.

Affinito *et al.* (2003), avaliando 50 mulheres com pelo menos um ano de amenorréia, sendo metade sob terapia hormonal e metade grupo controle, demonstraram efeito positivo sobre a sintomatologia ocular, aumento da secreção lacrimal, aumento da espessura corneal não significativa e redução significativa da pressão ocular após três meses de TH, quando comparado ao grupo controle.

As divergências existentes na literatura quanto à terapia hormonal e pressão ocular motivaram este estudo.

2 Objetivo

Este estudo teve por objetivo avaliar a influência da terapia hormonal sobre a pressão ocular de mulheres na pós-menopausa.

3 Casuística e Métodos

3.1 TIPO DE ESTUDO

Realizou-se estudo clínico, prospectivo, randomizado entre pacientes na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério da Clínica Ginecológica e avaliadas na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Comparou-se o desfecho de dois grupos que receberam diferentes intervenções. Um grupo recebeu tratamento hormonal e o outro grupo medicamento placebo. O emparelhamento foi realizado de modo que os dois grupos tivessem a mesma condição hormonal (mulheres no período da pós-menopausa, sem nenhum tratamento hormonal há pelo menos três meses, abaixo de 65 anos), e a randomização alocou os indivíduos nos grupos numa base aleatória (casual), assim, todos os indivíduos da amostra tiveram idêntica probabilidade de serem colocados nos grupos experimental e controle. Ambos os grupos foram randomizados e as intervenções foram realizadas de forma cega pela investigadora principal.

Todos os pacientes e seus representantes legais foram informados do objetivo da pesquisa, dos riscos envolvidos e dos possíveis benefícios. Aqueles que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as normas aprovadas pela Comissão de

Ética para Análise de Projetos e de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do HC-FMUSP (ANEXO 2).

3.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por 58 pacientes no período da pós-menopausa com indicação de terapia hormonal, acompanhadas no Ambulatório de Climatério da Clínica Ginecológica do HC-FMUSP.

3.2.1 Critérios de inclusão

Constituíram critérios de inclusão deste estudo:

- Pacientes com idade de 41 a 65 anos.
- Mulheres no climatério, com pelo menos um ano de amenorréia, que não tivessem utilizado hormônio nos últimos três meses.
- Mulheres com sintomas decorrentes do climatério, com índice de Kuppermann, de moderado a acentuado (ANEXO 1).
- Pacientes com útero e ovários íntegros.

3.2.2 Critérios de exclusão

Constituíram critérios de exclusão:

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus ou outras endocrinopatias.
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada.
- História de câncer ginecológico ou não ginecológico prévio.
- Presença de Hepatopatias.
- Distúrbios da coagulação prévios ou presentes.
- Sangramento uterino de etiologia desconhecida.
- Glaucomas avançados (critérios de Anderson - ANEXO 3).
- Glaucomas secundários.
- Glaucomas de ângulo estreito.
- Cirurgia ocular prévia.
- Uso vigente de cortisona tópica ou sistêmica.
- Diagnóstico de ceratocone.

3.2.3 Constituição dos grupos

As pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade, após exames iniciais, foram introduzidas aleatoriamente (por sorteio) em um dos dois grupos de estudo:

- Grupo TH, que recebeu terapia hormonal contínua, com 28 comprimidos ininterruptos, cada comprimido contendo estradiol 2 mg e acetato de noretisterona 1 mg (Cliane® - Laboratório Schering)
- Grupo controle, que recebeu comprimidos ininterruptos de placebo (farmácia HC-FMUSP), de forma contínua.

3.3 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

As pacientes incluídas no estudo foram submetidas a avaliação ginecológica, laboratorial e oftalmológica pré-randomização (visita 0).

As avaliações programadas pós-randomização foram realizadas com 30 (visita 1), 60 (visita 2) e 90 (visita 3) dias do início da medicação utilizada, com variação de ± 7 dias, e incluíram avaliações oftalmológicas e laboratoriais.

3.3.1 Avaliação ginecológica

O exame ginecológico foi realizado por médicos da Clínica Ginecológica do HC-FMUSP e compreendeu:

- Inspeção, palpação e expressão das mamas.

- Inspeção dos órgãos genitais externos e internos.
- Exame especular com coleta de material vaginal para colpocitologia oncótica.
- Toque vaginal.

Todas as pacientes realizaram exame de Papanicolaou, mamografia e ultra-sonografia transvaginal antes do início do estudo. Foram aferidas medidas de peso (Kg) com balança Filizola calibrada e altura (em metro), para cálculo de índice de massa corporal (a razão entre o peso [Kg] e a altura ao quadrado [m²]). Foi realizada avaliação do índice de Kupperman de cada paciente para inclusão no estudo.

3.3.2 Avaliação laboratorial

As pacientes foram submetidas a exames pré-randomização de glicemia de jejum, perfil lipídico, transaminases hepáticas (TGO e TGP), bilirrubinas totais e frações, fosfatase alcalina, prolactina, T3, T4, TSH, sulfato de deidroepiandrosterona, androstenediona. Além desses exames, as dosagens hormonais de hormônio luteinizante (LH), folículo-estimulante (FSH), estradiol (E), e progesterona (PG) foram feitas antes do início da medicação (visita 0) e repetidas nas avaliações programadas com 30 (visita 1), 60 (visita 2) e 90 (visita 3) dias. Foi orientado jejum de oito horas antes da coleta.

O método de dosagem hormonal foi o mesmo aplicado de rotina no HC-FMUSP, tendo sido avaliadas frações totais desses hormônios. O método empregado foi o imunofluorimétrico para dosagem de estradiol, progesterona, LH e FSH. Os valores de referência normais para mulheres na menopausa foram:

estradiol: 35 pg/ml;

LH: 12 a 88 UI/L;

FSH: 24 a 166 UI/L;

progesterona: menores que 0,5 ng/ml.

3.3.3 Avaliação oftalmológica

Foram realizados anamnese completa (incluindo idade, doenças preexistentes, antecedentes familiares) e exame oftalmológico pré-randomização. Este incluiu medida da acuidade visual por meio da tabela de Snellen (decimal), exame de refração dinâmica, biomicroscopia do segmento anterior com lâmpada de fenda, gonioscopia indireta com lente tipo Sussmann, biomicroscopia do segmento posterior com lente tipo Volk de 78 dioptrias, ceratometria com ceratômetro marca Topcon, paquimetria com paquímetro ultrassônico, campo visual automatizado e curva tensional diária simplificada (medidas de pressão ocular às 8, 11, 14 e 17 horas).

3.3.3.1 Curva tensional diária simplificada

Para aferição da pressão ocular, utilizou-se o tonômetro de aplanação de Goldmann (previamente calibrado) nos horários das 8 horas, 11 horas, 14 horas e 17 horas (± 30 minutos). Em cada horário, foram tomadas três medidas de cada olho e considerada a média das três para cada horário. A curva tensional foi realizada na pré-randomização e em todas as avaliações programadas pós-randomização.

A fim de controlar fatores que influenciam na PIO, as pacientes foram orientadas a não fumar, não ingerir álcool, café e a não realizarem esforço físico pelo menos uma hora antes do início da curva de pressão. O uso de lentes de contato deveria ser descontinuado previamente ao início do exame (24 horas).

As pacientes portadoras de glaucoma foram orientadas a manter inalterada a medicação hipotensora ocular tópica ou sistêmica durante todo o estudo.

3.3.3.2 Paquimetria

O equipamento utilizado foi o paquímetro *Storz CompuScan Ultrasonic Pachymeter Sistem* (*Storz, St. Louis, Mo*), com sonda de 20 MHz, calibrado em intervalos regulares conforme recomendação do fabricante .

Foram realizadas cinco medidas, na córnea central de cada olho, sob anestesia tópica (tetracaína colírio HC-FMUSP). Utilizou-se como valor final

a média das cinco medidas. A paquimetria foi realizada na pré-randomização e em todas as avaliações programadas pós-randomização.

3.3.3.3 Ceratometria

Realizada em todas as visitas pré e pós-randomização, utilizou-se ceratômetro marca Topcon. Medidas nos eixos horizontal e vertical foram determinadas.

3.3.3.4 Campimetria automatizada

As pacientes foram submetidas a exame de campo visual automatizado, em aparelho HFA II 750 da Humphrey Systems. A estratégia utilizada foi a full-threshold, programa central 24-2. Para inclusão no estudo, foi obrigatória realização de pelo menos um campo visual confiável. O exame de perimetria foi repetido no final do estudo (90 dias-visita3).

3.4 RANDOMIZAÇÃO

Na inclusão do estudo, após os exames iniciais (visita 0), cada paciente recebeu uma droga de acordo com a seqüência de seleção definida previamente por randomização aleatória (sorteio), em que somente o médico ginecologista teria o registro da medicação utilizada. A pesquisadora

oftalmologista não tinha conhecimento sobre qual grupo de randomização cada paciente pertencia. Os comprimidos de hormônio e placebo não eram idênticos.

3.5 INSTRUMENTOS

Todos os dados pré e pós-randomização foram anotados em fichas clínicas específicas que permaneciam em posse da pesquisadora. Tais fichas continham as queixas dos pacientes, dados oftalmológicos e resultados de exames.

3.6 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora no período entre outubro de 2001 e janeiro de 2004, nos Ambulatórios de Climatério da Clínica Ginecológica e de Glaucoma da Clínica Oftalmológica do HC-FMUSP.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos resultados, apenas um olho de cada paciente foi considerado, através de processo de randomização (sorteio).

Adotou-se, em todos os testes estatísticos realizados, o nível de significância de 5 % (α= 0,05). Dessa forma, a probabilidade de erro **p** quando $\leq$ 0,05 foi considerada significante (*) e quando > 0,05 foi tomada como não significante (NS).

Os modelos utilizados para análise foram:

- Média aritmética e o respectivo desvio-padrão, valor mínimo e máximo.
- Cálculo da mediana.
- Cálculo de percentuais.
- Teste de igualdade das médias, t não pareado ou t de *Student.*
- Teste não paramétrico de Mann-Whitney.
- Análise de variância (ANOVA), para um critério de classificação.
- Prova não paramétrica (ANOVA) de Friedman.
- Teste "*post-hoc*" de comparações múltiplas, aos pares, de Tukey.
- Teste não paramétrico, aos pares, de Wilcoxon.
- Correlação paramétrica de Pearson, com respectivo coeficiente de correlação **r** e sua significância.
- Gráficos em linha.

- Curva de distribuição normal da idade.

Os dois grupos (TH e placebo) foram comparados com respeito à idade, índice de massa corpórea, pressão ocular, espessura corneal, ceratometria e dosagem de estradiol, progesterona, LH e FSH antes da instituição do tratamento (visita zero).

Foram calculadas as médias de pressão ocular nos quatro horários da curva tensional simplificada, e uma única média do dia.

As pressões oculares médias, paquimetria média, ceratometria horizontal e vertical, dosagens hormonais de LH, FSH, estradiol e progesterona foram correlacionadas e comparadas em seus valores pré e pós-tratamento nas visitas zero, um, dois e três. Os dois grupos do estudo também foram comparados entre si, em relação a essas variáveis estudadas.

4 Resultados

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E PAREAMENTO PRÉ-TRATAMENTO

Esse estudo foi constituído por amostra de 58 pacientes (58 olhos) na pós-menopausa, com indicação clínica de terapia hormonal, sendo que 32 olhos (55,2%) foram randomizados para o grupo TH e 26 (44,8%) para o grupo placebo.

Os dados demográficos, oftalmológicos e as dosagens hormonais nos grupos TH e placebo, com seus respectivos níveis de significância, antes do tratamento, são apresentados na TABELA 1.

A média de idade das 58 mulheres foi de 54,21 anos ± 4,95, com mediana de 54 anos (valores mínimo de 42 e máximo de 64 anos). A variável idade obedeceu à curva de distribuição normal tipo Gaussiana ou em sino. As provas de Kolmogorov-Smirnov e Lilliefors mostraram p >0,20 (FIGURA 1).

No grupo TH, a média de idade e o respectivo desvio-padrão foram de 53,66 anos ± 5,60, e no grupo placebo 54,88 anos ± 4,01, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com valor de t=0,94 (p=0,352) pelo teste t de Student e confirmada pelo U=363,5 (p=0,412) de Mann-Whitney.

O peso das 58 pacientes oscilou entre 39,70 Kg e 105 Kg, com média aritmética e respectivo desvio-padrão de 66,59 Kg ± 13,53. O grupo TH apresentou média e respectivo desvio-padrão de 66,59 Kg ± 13,38, e o grupo placebo de 66,58 Kg ± 13,97. Não houve diferença estatística entre estas duas médias, que pelo teste t de Student foi de t=0,00, com p= 0,997. A prova não paramétrica U de Mann-Whitney foi concordante (Z=0,00 e p=1,000).

A altura das 58 pacientes variou entre 1,40 m e 1,72 m, com média aritmética e o respectivo desvio-padrão de 1,54 m ± 0,07. As médias de altura foram de 1,54 m ± 0,06 no grupo TH e 1,54 m ± 0,07 no grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com t=0,07 (p=0,941) pelo teste t de Student. A prova não paramétrica U de Mann-Whitney foi concordante (Z=0,03 e p= 0,975).

Os valores médios do índice de massa corporal (peso Kg/ altura m²) foram de 28,12 ± 5,99 no grupo TH e 27,79 ± 4,52 no grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa (t=0,23 e p=0,818) entre os grupos, com relação ao índice de massa corporal.

Com relação à pressão ocular, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na média das medidas dos diferentes horários da curva (8H, 11H, 14H, 17H) antes do tratamento. A pressão ocular média pré-tratamento foi de 14,08 mm Hg ± 1,96 no grupo TH, e 13,81 mm Hg ± 3,28 no grupo placebo (p=0,697).

A paquimetria média pré-tratamento no grupo TH foi de 539,34 μm ± 35,58 e de 534,07 μm ± 36,28 no grupo placebo, não havendo diferença estatisticamente significativa (p= 0,580) entre os grupos.

A ceratometria média horizontal foi de 44,24 dioptrias (D) ± 1,35 e a vertical 44,89 D ± 1,49 no grupo TH, e de 44,53 D ± 1,66 na horizontal e 45,02 D ± 1,77 na vertical no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa nos eixos horizontal e vertical entre os grupos (p=0,465 e p=0,759 respectivamente) .

As dosagens hormonais pré-tratamento foram similares nos dois grupos. Os níveis médios e respectivos desvios-padrões de LH pré-tratamento foram de 33,22 UI/L ± 11,43 no grupo TH e 31,02 UI/L ± 9,78 no grupo placebo. O teste t de Student mostrou t= 0,77 e valor de p=0,446, não houve significância estatística.

As médias e desvios-padrões pré-tratamento de FSH foram de 75,22 UI/L ± 29,40 para o grupo TH, e 71,89 UI/L ± 22,01 para o grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, com valor de t=0,47 e p=0,637.

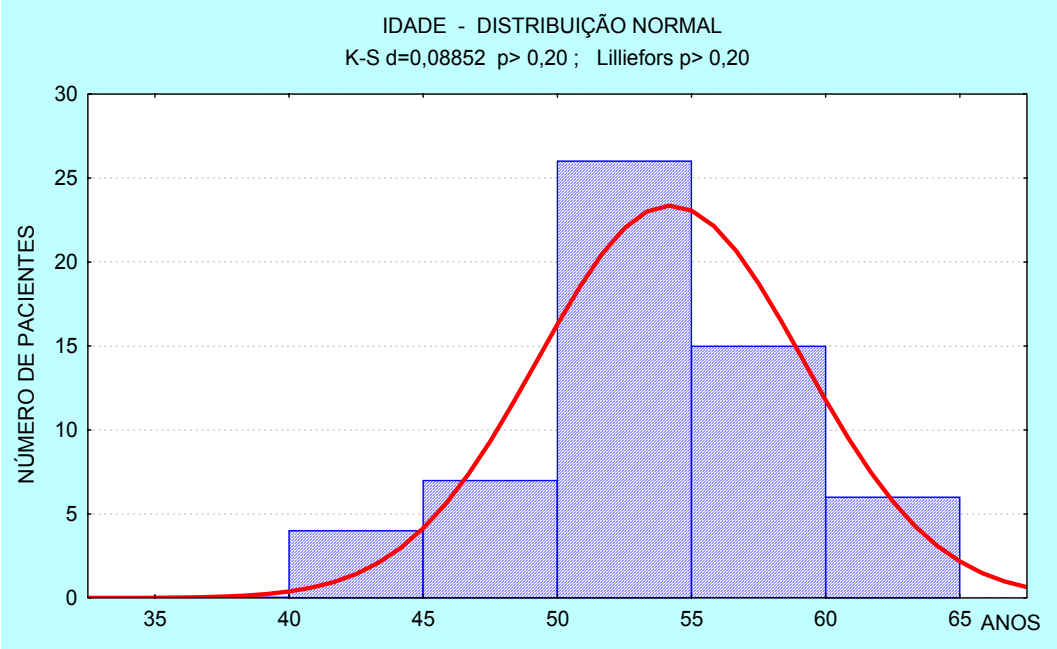
Os valores médios e respectivos desvios-padrões de estradiol e progesterona foram respectivamente de 12,28 pg/ml ± 0,79 e 0,29 ng/ml ± 0,07 no grupo TH e 13,45 pg/ml ± 3,39 e 0,32 ng/ml ± 0,14 no grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos TH e placebo com relação às dosagens de estradiol (p=0,071) e progesterona (p=0,378).

Tabela 1- Dados demográficos, oftalmológicos e hormonais nos grupos TH e placebo pré-tratamento

Parâmetros pré-tratamento	TH n = 32		Placebo n = 26		t-Student	Mann-Whitney
	Média	D.P.	Média	D.P.	p	p
Idade (anos)	53,66	5,60	54,88	4,01	0,352	0,412
Peso (Kg)	66,59	13,38	66,58	13,97	0,997	1,000
Altura (m)	1,54	0,06	1,54	0,07	0,941	0,975
I.M.C.	28,12	5,99	27,79	4,52	0,818	0,975
PIO (mmHg)	14,08	1,96	13,81	3,28	0,697	0,173
Paquimetria (μm)	539,34	35,58	534,07	36,28	0,580	0,385
K horizontal (D)	44,24	1,35	44,53	1,66	0,465	0,690
K vertical (D)	44,89	1,49	45,02	1,77	0,759	0,863
LH (UI/L)	33,22	11,43	31,02	9,78	0,446	0,559
FSH (UI/L)	75,22	29,40	71,89	22,01	0,637	0,895
E (pg/ml)	12,28	0,79	13,45	3,39	0,071	0,469
PG (ng/ml)	0,29	0,07	0,32	0,14	0,378	0,792

I.M.C.= índice de massa corpórea, PIO=pressão ocular, K=ceratometria, LH=hormônio luteinizante, FSH= hormônio folículo estimulante, E= estradiol, PG=progesterona.

Figura 1- Distribuição por idade da amostra



Foram incluídas no estudo cinco mulheres com neuropatia óptica glaucomatosa. A análise das diferentes variáveis não apresentou diferenças significativas, com ou sem o grupo das portadoras de glaucoma, e portanto estas foram consideradas na casuística.

4.2 COMPORTAMENTO DA PRESSÃO OCULAR

4.2.1 Pressão ocular intra-grupo

No grupo TH as pressões oculares médias e os respectivos desvios-padrões foram de 14,08 mm Hg ± 1,96 na visita 0, 13,22 mm Hg ± 2,16 na visita 1, 13,22 mm Hg ± 2,35 na visita 2 e 13,12 mm Hg ± 2,34 na visita 3 (TABELA 2 e FIGURA 2).

Houve redução significativa da pressão ocular média, no grupo TH entre a visita 0 (pré-tratamento) e as visitas 1 (30 dias), 2 (60 dias) e 3 (90 dias), demonstrada pelo teste de ANOVA para medidas repetidas, com valor de p=0,0009*. Quando aplicada a prova de Tukey, observou-se redução estatisticamente significante da PIO entre a visita 0 e as visitas 1 (p=0,007*), 2 (p=0,007*) e 3 (0,002*).

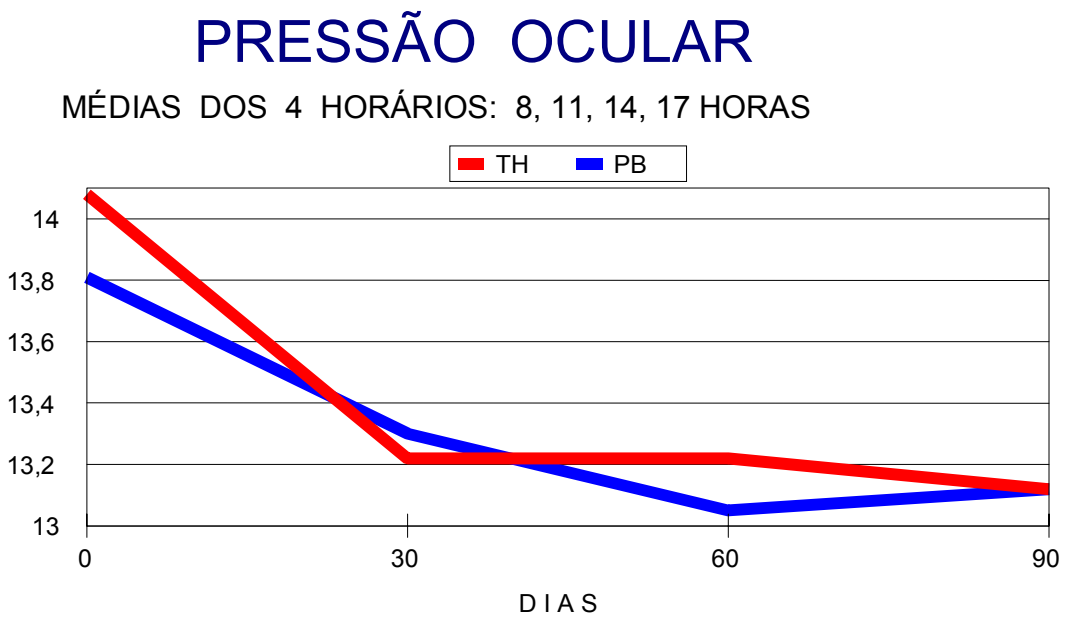
No grupo placebo os valores médios da PIO e respectivos desvios-padrões foram de 13,81 mm Hg ± 3,28 na visita 0, 13,30 mm Hg ± 3,58 na visita 1, 13,05 mm Hg ± 3,52 na visita 2 e 13,12 mm Hg ± 3,02 na visita 3 (TABELA 2 e FIGURA 2). Houve redução não significativa da pressão ocular média entre as visitas pré e pós-tratamento, com p=0,108 pelo teste de ANOVA para medidas repetidas.

Tabela 2- Pressão ocular média nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento

Visita	TH		Placebo	
	PIO média ± DP	p	PIO média ± DP	p
0	14,08 ± 1,96		13,81 ± 3,28	
1	13,22 ± 2,16	0,0009*	13,30 ± 3,58	0,108
2	13,22 ± 2,35		13,05 ± 3,52	
3	13,12 ± 2,34		13,12 ± 3,02	

Visita 0= pré-tratamento, visita 1=pós-tratamento 30dias, visita 2= pós-tratamento 60 dias, visita 3= pós-tratamento 90 dias.
* visita 0 ≠ visita 1 (p=0,007)**
* visita 0 ≠ visita 2 (p=0,007)**
* visita 0 ≠ visita 3 (p=0,002)**
* nível de significado estatístico, segundo a análise de variância.
** nível de significado estatístico, segundo o teste de múltiplas comparações de Tukey-HSD

Figura 2- Comportamento da pressão ocular média nos grupos TH e placebo, antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento



4.2.2 Pressão ocular inter-grupo

Não houve diferença estatisticamente significante entre os valores médios da pressão ocular nas diferentes visitas, como também entre os valores médios nos diferentes horários, entre os grupos TH e placebo. Na visita 0, o valor de t foi de 0,39 (p=0,697). Nas visitas 1, 2 e 3 foram respectivamente t=0,10 (p=0,923), t=0,21 (p=0,833) e t=0,00 (p=0,997) (TABELA 3).

Tabela 3- Pressões oculares médias nos diferentes horários antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento

Visita	Horário	TH Pressão ocular		Placebo Pressão ocular		t-Student		Mann-Whitney	
		Média	DP	Média	DP	t	p	z	p
0	8	14,92	2,03	14,41	3,50	0,69	0,490	1,51	0,131
	11	14,23	2,18	13,93	3,19	0,42	0,677	1,03	0,302
	14	13,82	2,11	13,63	3,95	0,24	0,811	1,21	0,225
	17	13,36	2,35	13,28	3,05	0,12	0,907	0,45	0,655
	Média	**14,08**	**1,96**	**13,81**	**3,28**	**0,39**	**0,697**	**1,36**	**0,173**
1	8	13,88	2,34	13,79	3,54	0,11	0,912	0,82	0,413
	11	13,36	2,31	13,24	3,66	0,15	0,879	0,76	0,446
	14	13,06	2,32	12,86	3,61	0,25	0,801	1,15	0,248
	17	12,58	2,55	13,28	4,12	0,79	0,435	0,07	0,942
	Média	**13,22**	**2,16**	**13,30**	**3,58**	**0,10**	**0,923**	**0,91**	**0,361**
2	8	13,78	2,55	13,38	3,79	0,46	0,650	0,99	0,321
	11	13,48	2,56	12,86	3,44	0,74	0,463	1,36	0,173
	14	12,90	2,46	12,95	3,37	0,07	0,943	0,50	0,617
	17	12,73	2,50	13,00	3,93	0,30	0,766	0,18	0,860
	Média	**13,22**	**2,35**	**13,05**	**3,52**	**0,21**	**0,833**	**0,93**	**0,354**
3	8	13,49	2,48	13,92	3,17	0,54	0,589	0,22	0,826
	11	13,10	2,50	12,86	2,92	0,31	0,755	0,58	0,561
	14	13,03	2,62	12,80	3,07	0,29	0,774	0,66	0,511
	17	12,86	2,53	12,91	3,71	0,05	0,957	0,57	0,568
	Média	**13,12**	**2,34**	**13,12**	**3,02**	**0,00**	**0,997**	**0,46**	**0,648**

Visita 0= pré-tratamento, visita 1=pós-tratamento 30dias, visita 2= pós-tratamento 60 dias, visita 3= pós-tratamento 90 dias.

4.3 COMPORTAMENTO DA PAQUIMETRIA

A espessura corneal média no grupo TH apresentou variação entre as visitas pela análise de variância (ANOVA- Friedman) com valor de p=0,029. Os valores da paquimetria média foram de 539,34 μm ± 35,58 na visita 0, 542,90 μm ± 37,08 na visita 1, 542,92 μm ± 36,39 na visita 2 e 541,46 μm ± 37,07 na visita 3. Houve aumento estatisticamente significante na espessura corneal para esse grupo pela prova de Wilcoxon entre a visita 0 e visita 1 (30 dias) (p=0,020), sem diferença estatística entre as visitas 0 e 2 ou 3. No grupo placebo a espessura corneal média foi de 534,07 μm ± 36,28 na visita 0, 533,25 μm ± 35,80 na visita 1, 533,42 μm ± 34,21 na visita 2 e 532,46 μm ± 34,40 na visita 3. Não houve variação significativa (p=0,371) na espessura corneal média do grupo placebo.

Na análise inter-grupo dos valores médios da paquimetria, não apresentou diferença significativa em nenhuma das visitas (TABELA 4).

Tabela 4- Paquimetria média nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento

Visita	TH * Paquimetria		Placebo Paquimetria		t-Student	
	Média	D.P.	Média	D.P.	t	p
0	539,34	35,58	534,07	36,28	0,56	0,580
1	542,90**	37,08	533,25	35,80	0,99	0,324
2	542,92	36,39	533,42	34,21	0,95	0,344
3	541,46	37,07	532,46	34,40	0,88	0,383

Visita 0= pré-tratamento, visita 1= pós-tratamento 30 dias, visita 2 = pós-tratamento 60 dias, visita 3 = pós-tratamento 90 dias.Valores da paquimetria em μm.
* nível de significância estatística, segundo a análise de variância no grupo TH (p=0,029).
** nível de significância estatística, segundo o teste de Wilcoxon. Visita 0 ≠ visita1 (p=0,020).

4.4 COMPORTAMENTO DA CERATOMETRIA

A ceratometria média horizontal nas visitas 0, 1, 2 e 3 foram respectivamente 44,24 D ± 1,35, 44,57 D ± 2,29, 44,27 D ± 1,34 e 44,26 D ± 1,45 no grupo TH, e 44,53 D ± 1,66, 44,53 D ± 1,61, 44,56 D ± 1,73 e 44,53 D ± 1,76 no grupo placebo (TABELA 5).

A ceratometria média vertical nas visitas 0, 1, 2 e 3 foram respectivamente 44,89 D ± 1,49, 44,85 D ± 1,52, 44,83 D ± 1,44, 44,90 D ± 1,50 no grupo TH e 45,02 D ± 1,77, 44,97 D ± 1,77, 44,99 D ± 1,96 e 45,05 D ± 1,95 no grupo placebo (TABELA 6).

Não ocorreu mudança estatisticamente significativa nas ceratometrias horizontal e vertical dentro de um mesmo grupo ou entre os diferentes grupos de estudo (TABELAS 5 e 6).

O astigmatismo ceratométrico médio, no grupo TH, foi de 0,86 dioptrias (D), com valor mínimo de 0,10 D e máximo de 2,20 D. No grupo placebo, o astigmatismo ceratométrico médio foi de 0,74 D, com valor mínimo de 0,00 D e valor máximo de 2,60 D.

Tabela 5- Ceratometria horizontal nos grupos TH e placebo antes e após 30,60 e 90 dias de tratamento

Visita	TH Ceratometria Horizontal		Placebo Ceratometria Horizontal		t-Student	
	Média (D)	D.P.	Média (D)	D.P.	t	p
0	44,24	1,35	44,53	1,66	0,74	0,465
1	44,57	2,29	44,53	1,61	0,08	0,934
2	44,27	1,34	44,56	1,73	0,67	0,505
3	44,26	1,45	44,53	1,76	0,61	0,547

Visita 0= pré-tratamento, visita 1=pós-tratamento 30dias, visita 2= pós-tratamento 60 dias, visita 3= pós-tratamento 90 dias.

Tabela 6- Ceratometria vertical nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento

Visita	TH Ceratometria Vertical		Placebo Ceratometria Vertical		t-Student	
	Média (D)	D.P.	Média (D)	D.P.	t	p
0	44,89	1,49	45,02	1,77	0,31	0,759
1	44,85	1,52	44,97	1,77	0,29	0,770
2	44,83	1,44	44,99	1,96	0,34	0,733
3	44,90	1,50	45,05	1,95	0,30	0,762

Visita 0= pré-tratamento, visita 1=pós-tratamento 30dias, visita 2= pós-tratamento 60 dias, visita 3= pós-tratamento 90 dias.

4.5 DOSAGENS HORMONAIS

Os valores médios de LH, no grupo TH, foram de 33,22 UI/L ± 11,43 na visita 0, 8,60 UI/L ± 8,61 na visita 1, 5,26 UI/L ± 6,48 na visita 2 e 6,59 UI/L ± 8,99 na visita 3. No grupo placebo, as taxas hormonais médias de LH foram de 31,02 UI/L ± 9,78 na visita 0, 30,85 UI/L ± 11,71 na visita 1, 29,75 UI/L ± 13,16 na visita 2 e 30,32 UI/L ± 11,42 na visita 3 (TABELA 7).

Tabela 7- Dosagens hormonais de LH nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento

Visitas	TH Dosagem de LH		Placebo Dosagem de LH		t-Student		Mann-Whitney	
	Média (UI/L)	D.P.	Média (UI/L)	D.P.	t	p	Z	p
0	33,22	11,43	31,02	9,78	0,77	0,446	0,58	0,559
1	8,60	8,61	30,85	11,71	8,09	0,000	5,53	0,000
2	5,26	6,48	29,75	13,16	8,62	0,000	5,35	0,000
3	6,59	8,99	30,32	11,42	8,14	0,000	5,12	0,000

Visita 0= pré-tratamento, visita 1=pós-tratamento 30dias, visita 2= pós-tratamento 60 dias, visita 3= pós-tratamento 90 dias.

Os valores médios de FSH, no grupo TH foram de 75,22 UI/L ± 29,40 na visita 0, 20,82 UI/L ± 16,80 na visita 1, 14,94 UI/L ± 17,14 na visita 2 e 16,17 UI/L ± 19,40 na visita 3. No grupo placebo, os níveis hormonais médios de FSH foram de 71,89 UI/L ± 22,01 na visita 0, 67,00 UI/L ± 19,91 na visita 1, 63,67 UI/L ± 22,98 na visita 2 e 63,76 UI/L ± 23,07 na visita 3 (TABELA 8).

Os níveis hormonais médios de LH e FSH mostraram queda estatisticamente significativa dentro do grupo TH entre a visita 0 e visitas 1, 2 e 3. Essa redução das taxas hormonais foi mais acentuada entre as medidas pré-tratamento (visita 0) e a visita 1 (p= 0,000). Após esse período as taxas permaneceram baixas, sem redução adicional com significância estatística.

No grupo placebo, não houve diferença estatisticamente significativa nas dosagens hormonais médias de LH e FSH pré e pós-tratamento.

Tabela 8- Dosagens hormonais de FSH nos grupos TH e placebo antes e após 30,60 e 90 dias de tratamento

Visita	TH Dosagem de FSH		Placebo Dosagem de FSH		t-Student		Mann-Whitney	
	Média (UI/L)	D.P.	Média (UI/L)	D.P.	t	p	z	p
0	75,22	29,40	71,89	22,01	0,47	0,637	0,13	0,895
1	20,82	16,80	67,00	19,91	9,33	0,000	5,81	0,000
2	14,94	17,14	63,67	22,98	8,59	0,000	5,37	0,000
3	16,17	19,40	63,76	23,07	7,85	0,000	5,15	0,000

Visita 0= pré-tratamento, visita 1=pós-tratamento 30dias, visita 2= pós-tratamento 60 dias, visita 3= pós-tratamento 90 dias.

Os valores médios de estradiol foram de 12,28 pg/ml ± 0,79 na visita 0, 75,14 pg/ml ± 46,82 na visita 1, 88,42 pg/ml ± 48,39 na visita 2 e 75,21 pg/ml ± 53,40 na visita 3 para o grupo TH. No grupo placebo, as taxas hormonais médias de estradiol foram de 13,45 pg/ml ± 3,39 na visita 0, 19,30 pg/ml ± 25,79 na visita 1, 21,18 pg/ml ± 33,62 na visita 2 e 25,13 pg/ml ± 37,71 na visita 3 (TABELA 9).

Tabela 9- Dosagens hormonais de estradiol nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento

Visita	TH Dosagem de Estradiol		Placebo Dosagem de Estradiol		t-Student		Mann-Whitney	
	Média (pg/ml)	D.P.	Média (pg/ml)	D.P.	t	p	Z	p
0	12,28	0,79	13,45	3,39	1,84	0,071	0,72	0,469
1	75,14	46,82	19,30	25,79	5,39	0,000	4,75	0,000
2	88,42	48,39	21,18	33,62	5,54	0,000	4,89	0,000
3	75,21	53,40	25,13	37,71	3,71	0,005	4,42	0,000

Visita 0= pré-tratamento, visita 1=pós-tratamento 30dias, visita 2= pós-tratamento 60 dias, visita 3= pós-tratamento 90 dias.

A dosagem média de estradiol demonstrou aumento significativo entre a visita 0 e as visitas 1, 2 e 3 no grupo com TH. No grupo placebo, os níveis de estradiol mostraram elevação nas diferentes visitas, sem, no entanto, atingir a significância estatística.

Entre os dois grupos de estudo houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de estradiol em todas as visitas pós-tratamento (p=0,000).

Os valores médios de progesterona no grupo TH foram de 0,29 ng/ml ± 0,07 na visita 0, 0,29 ng/ml ± 0,10 na visita 1, 0,36 ng/ml ± 0,23 na visita 2 e 0,33 ng/ml ± 0,12 na visita 3. No grupo placebo, os níveis hormonais

médios para as visitas 0, 1, 2 e 3 foram respectivamente 0,32 ng/ml ± 0,14, 0,34 ng/ml ± 0,12, 0,35 ng/ml ± 0,14 e 0,32 ng/ml ± 0,13 (TABELA 10).

Não houve diferença estatisticamente significativa nas dosagens hormonais de progesterona pré e pós-tratamento dentro de um mesmo grupo ou entre os dois grupos de estudo.

Tabela 10- Dosagens hormonais de progesterona nos grupos TH e placebo antes e após 30, 60 e 90 dias de tratamento

Visita	TH Dosagem de Progesterona		Placebo Dosagem de Progesterona		t-Student		Mann-Whitney	
	Média (ng/ml)	D.P.	Média (ng/ml)	D.P.	t	p	Z	P
0	0,29	0,07	0,32	0,14	0,89	0,378	0,26	0,792
1	0,29	0,10	0,34	0,12	1,48	0,144	1,33	0,182
2	0,36	0,23	0,35	0,14	0,05	0,963	0,55	0,584
3	0,33	0,12	0,32	0,13	0,22	0,824	0,41	0,680

Visita 0= pré-tratamento, visita 1=pós-tratamento 30dias, visita 2= pós-tratamento 60 dias, visita 3= pós-tratamento 90 dias.

4.6 CORRELAÇÃO PRESSÃO OCULAR E DOSAGENS HORMONAIS

Na correlação paramétrica de Pearson, quando alinharam-se os valores médios da pressão ocular e das dosagens hormonais, independentemente do tempo, no grupo TH verificou-se proporção inversa

entre a PIO e os níveis de estradiol (FIGURA 3). Houve correlação diretamente proporcional entre os valores médios da PIO e as dosagens de LH e FSH no grupo TH (FIGURAS 4 E 5).

Não houve correlação entre PIO e progesterona neste estudo.

Figura 3- Correlação de Pearson entre pressão ocular e dosagem de estradiol no grupo TH

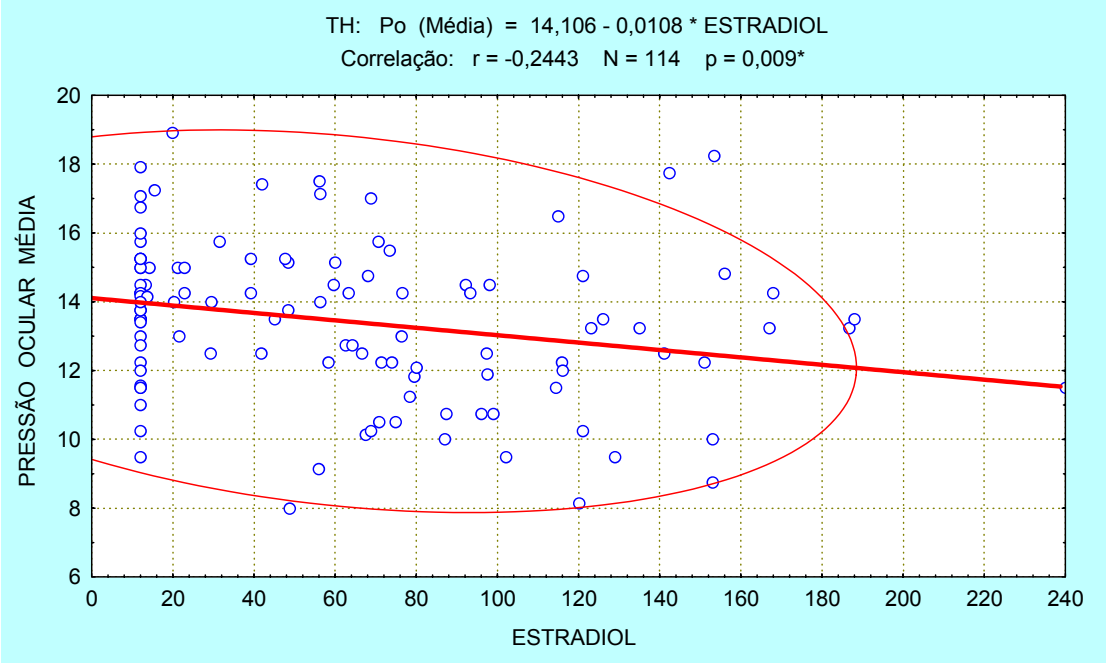


Figura 4- Correlação de Pearson entre pressão ocular e dosagem de LH no grupo TH

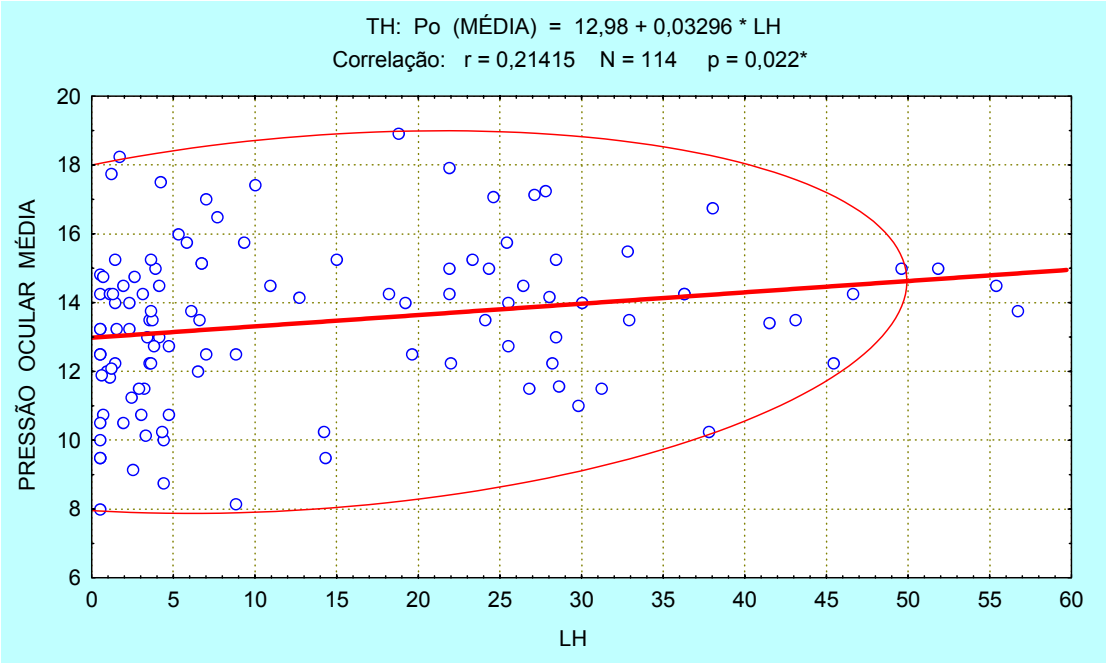
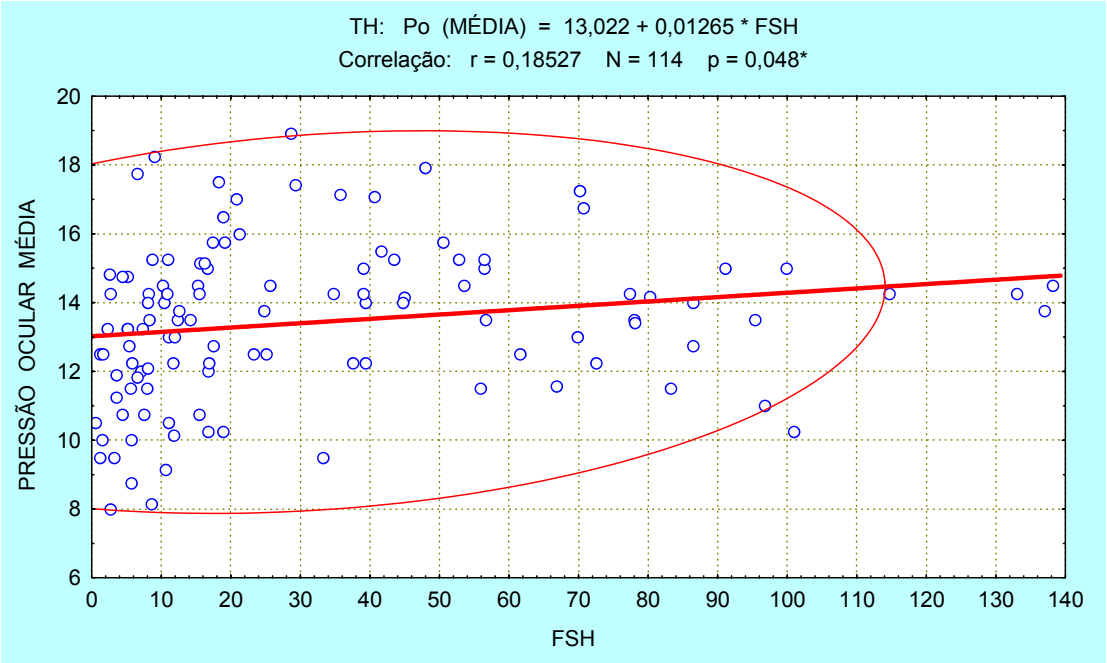


Figura 5- Correlação de Pearson entre pressão ocular e dosagem de FSH no grupo TH



5 Discussão

5.1 VALIDADE INTERNA E EXTERNA

As 58 pacientes (58 olhos) selecionadas para este estudo foram randomizadas para formarem dois grupos, um submetido à terapia hormonal (32 olhos) e outro a tratamento placebo (26 olhos).

O emparelhamento foi realizado tendo como base dois grupos com a mesma condição hormonal, o que neutralizou o efeito de variáveis indesejáveis.

O estudo foi realizado de forma cega para investigadora principal, evitando vieses na avaliação oftalmológica pré e pós-tratamento.

A análise dos dados demográficos (idade, peso, altura, I.M.C.), oftalmológicos (pressão ocular, paquimetria e ceratometria) e dos hormônios sexuais (LH, FSH, estradiol e progesterona) mostrou que a randomização manteve ambos os grupos homogêneos e sem diferenças significativas. Tal homogeneidade assegura a validade interna do estudo.

Os critérios de inclusão e exclusão adotados não restringem, sobremaneira, as características da amostra que pode ser considerada representativa da população de mulheres no período da pós-menopausa. Assim, a validade externa deste estudo poderá nos auxiliar na conduta de

futuros casos, onde a pressão ocular e o climatério possam ser analisados, não separadamente, mas em conjunto.

5.2 DADOS DEMOGRÁFICOS E DOSAGENS HORMONAIS PRÉ-TRATAMENTO

A média etária das mulheres estudadas foi de 54,21 anos ± 4,95, faixa etária esta considerada segura para terapia hormonal. A variável idade obedeceu distribuição normal ou Gaussiana.

O índice de massa corpórea no grupo TH teve média de 28,12 ± 5,99, e no grupo placebo de 27,79 ± 4,52. Considerando os valores médios de I.M.C. obtidos neste estudo, as mulheres randomizadas para receber terapia hormonal ou placebo apresentaram valores dentro dos limites normais.

Os valores das dosagens hormonais pré-tratamento de LH, FSH, estradiol e progesterona, nos dois grupos, obedeceram aos níveis laboratoriais considerados normais para mulheres na pós-menopausa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, colocando-os dentro de uma mesma condição hormonal.

A terapia hormonal utilizada neste estudo constituiu-se do tratamento clássico usado na prática clínica, com terapia combinada de estradiol 2 mg e acetato de noretisterona 1 mg (Cliane®). As mulheres incluídas no estudo apresentaram útero íntegro como critério de inclusão e, portanto, o uso de

terapia estrogênica isolada poderia representar maior risco de hiperplasia e câncer do endométrio. Assim, apesar do período do estudo ser de apenas três meses, optou-se pela não utilização da terapia estrogênica isolada.

5.3 AVALIAÇÃO DA CERATOMETRIA

Muitos dos erros em tonometria de aplanação ocorrem por falhas em diversos parâmetros individuais do globo ocular. A curvatura corneal deve ser parâmetro de atenção em estudos onde a interpretação da pressão ocular está sendo analisada.

O tonômetro de Goldmann foi desenvolvido para aplanar área circular de 3,06 mm da córnea. O astigmatismo corneal pode levar a uma área aplanada elíptica e não circular, o que poderia acarretar erro na leitura tonométrica. Considera-se erro de 1 mmHg para astigmatismos acima de quatro dioptrias, que podem ser por superestimação, quando astigmatismos forem contra a regra, e subestimação, para astigmatismos a favor da regra (Holladay *et al.*, 1983).

Mark (1973) demonstrou que curvaturas elevadas podem necessitar de maior força para aplanação corneal. Em curvaturas extremas (acima de 49 D), as leituras tonométricas podem ser alteradas em aproximadamente 3 mmHg.

No presente estudo, a curvatura corneal média na visita zero foi de 44,24 D ± 1,35 no eixo horizontal, e 44,89 D ± 1,49 no eixo vertical, para o grupo TH, e 44,53 ± 1,66 no eixo horizontal, e 45,02 ± 1,77 no eixo vertical, no grupo placebo, sem variação estatisticamente significante após o tratamento. O astigmatismo ceratométrico médio no grupo TH foi de 0,86 D, com variação de 0,10 D a 2,20 D; no grupo placebo foi de 0,74 D, com variação de 0,00 D a 2,60D.

Pode-se inferir, portanto, que a curvatura corneal não constituiu fonte de erro na avaliação tonométrica dos grupos TH e placebo antes e após o tratamento.

5.4 AVALIAÇÃO DA PAQUIMETRIA

Como já previamente comentado, a paquimetria é parâmetro importante na avaliação da PIO. A espessura corneal média central considerada normal, pela meta-análise publicada em 2000 (Doughty, Zaman, 2000), foi de 535 μm, com variação de 473 a 596 μm. Os valores tonométricos são superestimados em córneas mais espessas e subestimados em córneas mais finas (Whitacre *et al.*, 1993). No presente estudo, avaliou-se a paquimetria antes e após o tratamento, a fim de analisarmos qualquer influência desta variável sobre a tonometria de aplanação. A paquimetria média, no grupo TH foi de 539,34 μm ± 35,58 e no

grupo placebo 534,07μm ± 36,28, na visita zero (pré-tratamento). Assim, ambos os grupos apresentaram valores normais de espessura corneal central, e não houve diferença estatística entre os grupos em nenhuma das visitas.

Sorrentino *et al.* (1998) avaliando 14 mulheres tratadas com terapia hormonal, reportou aumento de 16,6% da espessura corneal, após três meses de tratamento. Affinito *et al.* (2003) estudando 50 mulheres, com e sem terapia hormonal, observou aumento da espessura corneal não significativo no grupo que usou tratamento hormonal.

Este estudo não encontrou diferenças estatisticamente significantes entre as médias de paquimetria entre os dois grupos de estudo. Contudo, analisando o comportamento intra-grupo antes e após início do tratamento, encontrou-se redução das médias de paquimetria no grupo placebo, sem significância estatística (p=0,371), que pode denotar apenas variação normal entre as medidas.

A avaliação intra-grupo, antes e após terapia hormonal, mostrou variação da espessura corneal estatisticamente significante (p=0,029), com aumento da espessura corneal entre a visita 0 e visita 1 (p=0,020). Esse aumento da paquimetria talvez possa ser explicado pela retenção hídrica que ocorre com o tratamento hormonal. É importante ressaltar que, apesar da ocorrência do aumento significativo da espessura corneal com 30 dias da terapia hormonal, nesse grupo, esses valores não têm relevância clínica, mantendo-se dentro da normalidade.

Pode-se inferir, portanto, que a espessura corneal central não constituiu fonte de erro na avaliação tonométrica dos grupos TH e placebo antes e após o tratamento.

5.5 AVALIAÇÃO DAS DOSAGENS HORMONAIS

Na mulher entre os 40 e 50 anos, os ciclos menstruais tornam-se irregulares, até a interrupção completa da menstruação com a menopausa. Nesta fase, a produção hormonal ovariana de estrogênio e progesterona fica bastante reduzida. Quando a produção de estrogênio e progesterona decresce a níveis muito baixos, não ocorre a inibição da produção hipofisária de FSH e LH (Guyton, Hall, 1996). Assim, FSH e LH (principalmente FSH) são produzidos na pós-menopausa em grandes e contínuas quantidades.

As mulheres incluídas neste estudo, apresentavam níveis hormonais baixos de estradiol e progesterona, e elevados de FSH e LH, condizente com o período pós-menopausal. As taxas hormonais médias pré-tratamento foram de 33,22 UI/L± 11,43 para LH, 75,22 UI/L ± 29,40 para FSH, 12,28 pg/ml ± 0,79 para estradiol e 0,29 ng/ml ± 0,07 para progesterona. No grupo placebo, os valores médios pré-tratamento de LH, FSH, estradiol e progesterona foram respectivamente 31,02 UI/L ± 9,78, 71,89 UI/L ± 22,01, 13,45 pg/ml ± 3,39 e 0,32 ng/ml ± 0,14. Não houve diferença entre os grupos no pré-tratamento.

Após o tratamento, foi avaliado o comportamento hormonal dessas mulheres com as dosagens hormonais nas diferentes visitas.

As mulheres em tratamento hormonal apresentaram elevação significativa dos níveis de estradiol, inclusive com diferença estatisticamente significante em relação ao grupo placebo no pós-tratamento (p=0,000). Esse fato corrobora a utilização correta da terapia hormonal pelas pacientes.

No grupo placebo, no pós-tratamento, houve elevação não significativa dos níveis de estradiol, e seus valores hormonais médios mantiveram-se dentro das taxas consideradas para a pós-menopausa, configurando apenas flutuação fisiológica.

Paralelamente, no grupo TH as mulheres apresentaram queda significativa dos hormônios hipofisários (LH e FSH), apresentando níveis médios hormonais abaixo das taxas consideradas na pós-menopausa. Pode-se sugerir que nas mulheres em tratamento hormonal, a elevação dos níveis de estradiol provocou a redução da produção de LH e FSH pela hipófise. Assim, os níveis hormonais de LH e FSH no pós-tratamento mostraram-se estatisticamente diferentes entre os grupos com terapia hormonal e o grupo que recebeu medicamento placebo (p=0,000 e p=0,000).

A dosagem de progesterona não apresentou modificação estatisticamente significante, entre o pré e o pós-tratamento, nos dois grupos de estudo.

Estudos farmacocinéticos (Taitel, Kafrissen, 1995; Wiegratz, Kuhl, 2004) demonstraram que, após a administração oral, o acetato de

noretisterona (presente na terapia hormonal utilizada neste estudo), é rapidamente convertido em seu metabólito ativo, a noretisterona, e outros metabólitos.

A ausência de variação nas taxas hormonais de progesterona pós-tratamento no grupo TH pode ser explicada devido ao fato que a noretisterona como seu acetato, são progestógenos sintéticos e, portanto não conseguem ser dosados na forma de progesterona sérica.

5.6 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA PRESSÃO OCULAR

Na pós-menopausa, os níveis dos hormônios sexuais caem consideravelmente na mulher. Na literatura, os estudos reportam aumento da PIO e da incidência de glaucoma em mulheres no período pós-menopausal (Qureshi, 1995; Qureshi, 1996; Qureshi, 1997b).

Alguns estudos apontaram que doses farmacológicas de progesterona e estrogênio, isolados ou associados, poderiam atuar sobre a PIO.

Meyer (1966a) sugeriu redução da PIO em pacientes com diagnóstico de glaucoma, após algumas semanas de administração oral de noretinodrel e mestranol.

Guaschino *et al.* (2003) estudaram 80 mulheres na pós-menopausa, submetidas a terapia hormonal ou controle com placebo. Não houve mudança significativa da pressão ocular entre as medidas antes e um ano após o início do tratamento. Esses autores realizaram medidas em horário único e utilizaram o pneumotonômetro.

No presente estudo, foram realizadas medidas em quatro horários pré-determinados num mesmo dia, com o objetivo de minimizar as variações advindas de medida isolada e mostrar o real comportamento da PIO. Essas medidas seriadas foram chamadas de curva diária de pressão simplificada, por representarem a avaliação pressórica durante todo o período diurno.

Affinito *et al.* (2003) demonstraram redução significativa da pressão ocular após três meses de terapia hormonal em 25 mulheres na pós-menopausa.

Altintas *et al.* (2004) demonstraram redução da PIO após dois meses de terapia hormonal em 15 mulheres na pós-menopausa. Neste estudo, porém, não foi utilizado grupo controle para avaliação das alterações pressóricas no pós-tratamento.

Sator *et al.* (1997), estudando 25 mulheres antes e após o uso de terapia hormonal, encontraram redução significativa da PIO média após 12 semanas de tratamento. A pressão ocular média teve redução de 15,3 mmHg para 14 mmHg em olho direito, e de 16,2 mmHg para 14 mmHg em olho esquerdo, com o tratamento hormonal. Este estudo não apresentou grupo controle.

O presente estudo foi conduzido segundo a metodologia de ensaio clínico randomizado, de forma cega, controlado por placebo. Não encontramos diferença estatisticamente significante, entre os valores médios da pressão ocular, nos diferentes horários, entre o grupo TH e placebo em nenhuma das visitas (TABELA-3).

Na avaliação intra-grupo, porém, a análise de variância sob fatores (ANOVA sob fatores) revelou diferença pressórica significativa entre as visitas no grupo TH. Houve redução estatisticamente significante nos valores médios da PIO, no grupo TH, entre o pré e todas as visitas do pós-tratamento (p=0,0009). A PIO média no grupo TH foi de 14,08 mmHg ± 1,96 no pré-tratamento (visita zero) e teve redução para 13,22 mmHg ± 2,16 na visita um, mantendo-se em 13,22 mmHg ± 2,35 na visita dois e 13,12 mmHg ± 2,34 na visita três. Estes dados concordaram com os encontrados por estudos prévios.

Na avaliação intra-grupo do grupo placebo, houve redução porém não significativa da PIO (p=0,108). Os valores médios da PIO foram de 13,81 mmHg ± 3,28 na visita zero e 13,30 mmHg ± 3,58 na visita um, 13,05 mmHg ±3,52 na visita dois e 13,12 mmHg ± 3,02 na visita três. Essa redução não significativa da PIO, neste grupo, talvez possa ser explicada por variações extrínsecas ao método da aferição das medidas ou devido a orientação de cuidados gerais (dieta pobre em lipídeo e estímulo ao exercício físico) nesse período de vida. Com o objetivo de se evitarem estas variações na aferição, as medidas foram feitas por apenas um examinador.

Conjecturamos que essa redução não significativa da PIO no grupo placebo deva ter colaborado para a não significância estatística entre os grupos no pós-tratamento. Outra possibilidade a ser aventada seria a amostra limitada do estudo.

5.7 CORRELAÇÃO HORMÔNIOS SEXUAIS E PRESSÃO OCULAR

A ação de hormônios sexuais sobre a pressão ocular tem sido avaliada desde o início do século XX. A relação entre PIO e a função gonadal foi primeiramente reportada por Imre (Imre, 1922) *apud* Toker *et al.*, (2003), que reportou a associação de glaucoma e o aumento da concentração de estrógeno no sangue.

O mecanismo no qual os hormônios sexuais possam atuar sobre a PIO permanece obscuro. Nathanson e McKee (1995), demonstraram a presença de óxido nítrico sintetase no sistema de drenagem do olho, em humanos. Alguns estudos clínicos indicaram que, a administração sistêmica de vasodilatadores semelhantes ao óxido nítrico, poderia reduzir a pressão ocular. É bem estabelecido que o 17-beta-estradiol induz a formação de óxido nítrico sintetase em culturas de células endoteliais e a vasodilatação induzida por estrogênios é mediada através da produção de óxido nítrico. Não se pode afirmar, no entanto, que as variações, de pressão ocular, encontradas, sejam creditadas somente ao estradiol, já que o acetato de

noretisterona, parece não poder ser medido pela dosagem sérica de progesterona.

Vários estudos têm investigado a relação dos hormônios sexuais, durante o ciclo menstrual, gravidez e climatério, com a pressão ocular (Becker, Friedenwald, 1953; Paterson, Miller, 1963).

O exato papel desses hormônios sobre a PIO é conflitante. Nos estudos durante o ciclo menstrual, Paterson e Miller (1963) reportaram flutuação bifásica da PIO, com aumento da drenagem do humor aquoso coincidindo com a fase de elevação estrogênica e, também na fase lútea, quando há maior concentração de estrogênio e progesterona. Em controverso, Becker e Friedenwald (1953) observaram maior drenagem do humor aquoso na fase progestacional do ciclo menstrual.

Contudo, recentes estudos não confirmaram existir qualquer relação entre os dias do ciclo menstrual, ou sua variação hormonal, com as mudanças na PIO (Feldman *et al.*, 1978; Gharagozloo, Brubaker, 1991; Qureshi, 1997a).

Na gravidez, quando existe aumento importante dos níveis circulantes de estrogênio e progesterona, ocorre redução da PIO e aumento da drenagem do aquoso.

No climatério, quando os níveis circulantes desses hormônios diminuem, o aumento da pressão ocular é reportada.

Em estudo transversal recentemente publicado por Toker *et al.*, 2203, foram avaliadas mulheres na pós-menopausa sem terapia hormonal e com este tratamento. Os autores não conseguiram reportar correlação entre os

níveis séricos de estradiol e FSH com a PIO, em ambos os grupos. O fato de ser um estudo transversal, e de dispor de uma medida única da pressão ocular, pode ter repercutido nos resultados.

No presente estudo, ao correlacionar-se as dosagens hormonais com a pressão ocular, observou-se relação inversa entre os níveis de estradiol e os valores da PIO. Por outro lado, observou-se relação direta entre PIO e níveis séricos de LH e FSH, ou seja, níveis mais baixos de LH e FSH foram correlacionados com valores pressóricos menores.

Essa correlação encontrada no presente estudo, entre hormônios hipofisários e a PIO, não foi previamente documentada por outros autores.

O presente estudo não demonstrou diferença estatística entre os valores pressóricos dos dois grupos de estudo. Contudo, no grupo TH houve redução estatisticamente significante na pressão ocular média, entre o pré e o pós-tratamento, a despeito da variação estatisticamente significativa da espessura corneal nesse grupo, com elevação da mesma em 30 dias de terapia. Esse dado corrobora a redução pressórica no grupo TH.

A correlação direta entre a PIO e os níveis séricos de LH e FSH, e a correlação inversa entre a PIO e os níveis séricos de estradiol, demonstra a influência dos hormônios sexuais sobre a pressão ocular.

Este estudo contribuiu na avaliação do comportamento da pressão ocular, paquimetria e ceratometria em pacientes na pós-menopausa submetidas a terapia hormonal. À medida que o conhecimento e a

terapêutica se tornam mais apurados e sedimentados, sua utilização pode ser incorporada à prática clínica.

Este trabalho de pesquisa invoca a busca de maior conhecimento neste assunto. Estudos multicêntricos e a utilização tópica ocular de terapia hormonal poderão nos conduzir a maiores informações e avanços sobre pressão ocular em mulheres na pós-menopausa.

6 Conclusões

Em mulheres na pós-menopausa submetidas à terapia hormonal concluímos que:

1. A pressão ocular média apresentou redução significativa, entre o pré e após 30, 60 e 90 dias de tratamento hormonal, fato não observado no grupo placebo.

2. Houve diferença estatisticamente significante nos níveis de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e estradiol entre os grupos no pós-tratamento, com redução das dosagens hormonais de LH e FSH e elevação do estradiol sérico no grupo com terapia hormonal.

3. Houve correlação direta entre os níveis de LH e FSH e a pressão ocular no grupo com terapia hormonal.

4. Houve correlação inversamente proporcional entre as dosagens de estradiol e a pressão ocular no grupo com terapia hormonal.

7 Anexos

ANEXO 1 - ÍNDICE MENOPAUSAL DE KUPPERMAN

Sintomas	Intensidade		
	Leve*	Moderado*	Acentuado*
Ondas de calor	4	8	12
Parestesia	2	4	6
Insônia	2	4	6
Nervosismo	2	4	6
Melancolia	1	2	3
Vertigem	1	2	3
Fraqueza	1	2	3
Artralgia ou mialgia	1	2	3
Cefaléia	1	2	3
Palpitação	1	2	3
Formigamento	1	2	3

* Leve: até 19; Moderado: 20 a 35; Acentuado: maior que 35

ANEXO 2- APROVAÇÃO DA CAPPESQ E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3671
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

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 10.10.01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 458/01, intitulado: "**Influência da terapia de reposição hormonal sobre a pressão intraocular em pacientes portadoras ou não de glaucoma**", do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

No entanto solicita-se que seja encaminhado novo termo de consentimento com as alterações sugeridas para ser anexado ao protocolo.

Pesquisador Responsável: Dr. Roberto Freire Santiago Malta

Pesquisador Executante: Adriana Silva Borges

CAPPesq, 15 de Outubro de 2001.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da 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 I

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(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 INFLUÊNCIA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE A PRESSÃO INTRAOCULAR EM PACIENTES NORMAIS E GLAUCOMATOSAS

2. PESQUISADOR:. ADRIANA SILVA BORGES

CARGO/FUNÇÃO: PÓS-GRADUANDA INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 84412

UNIDADE DO HCFMUSP: OFTALMOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO □ RISCO MÍNIMO X 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 : .....2 ANOS.....

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

1. justificativa e os objetivos da pesquisa
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais
3. desconfortos e riscos esperados
4. benefícios que poderão ser obtidos
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Este estudo prospectivo comparando dois grupos, um tomando remédio e outro não, incluindo cerca de 70 pacientes climatéricas na menopausa, com e sem diagnóstico de glaucoma.

Voluntárias participantes receberao 2 tipos de medicamentos destinados a reposicao hormonal e outro não, um ou outro, por período de 03 meses de tratamento, durante os quais serao avaliados alguns dados.

Neste estudo serao utilizados comprimidos revestidos contendo 2mg de estradiol e 1mg de NETA (Cliane®), isto é com hormonios e comprimidos placebo (isto é sem hormônios). Ambos medicamentos serão indicados para reposição hormonal em mulheres na menopausa.

Talvez este estudo não lhe traga benefícios além do fato de receber gratuitamente a medicacao. Contudo, as informacoes obtidas neste e em outros estudos podem ser valiosas para o avanço da terapia com estas medicações.

As informacoes abaixo descrevem o estudo do qual voce irá participar. Seu médico poderá explicar tudo o que desejar saber a respeito deste estudo e de sua participacao. Leia muito atentamente estas informacoes e faca qualquer pergunta que desejar.

O objetivo é avaliar a influência da terapia de reposicao hormonal sobre a pressao intraocular de pacientes na menopausa portadoras de glaucoma ou não.

2) Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que serão experimentais:

Orientações gerais:

O médico e o hospital onde você está se consultando comprometem-se a prestar, durante o período de estudo, toda a assistência médica que você precisar em virtude do uso da medicação de estudo e de referência,

No início do estudo (visita recrutamento) você receberá explicações detalhadas eclaras sobre o estudo sobre o qual participará.

Você só poderá participar deste estudo se assinar este formulário de consentimento. Seu médico irá verificar sua história médica e realizar exame oftalmológico completo. Na visita de recrutamento, visitas 1, 2 e 3 serão coletadas amostras de sangue e dos hormônios. Serão solicitados exames de prevenção de câncer, radiografia das mamas e ultra-som.

Das consultas médicas

Você deverá comparecer a no máximo a 5 consultas médicas.

Na primeira consulta você receberá todas as explicações sobre este estudo e será submetida a uma avaliação oftalmológica detalhada e coleta de amostra sanguínea para realização de alguns exames laboratoriais importantes.

Você só poderá participar do estudo se não houver nenhum impedimento médico e após assinar esta declaração de consentimento.

Na segunda consulta, de acordo com uma avaliação ginecológica, se realmente não houver impedimento a sua participação e você ainda mantiver seu consentimento (concordância), você receberá a medicação. A partir desta consulta você retornará ao se médico oftalmologista após o 30° dia do ciclo 1,2 e 3.

É de extrema importância que você compareça a todas as consultas marcadas, seguindo todas as orientações do seu médico.

O tratamento

À medida que o estudo for se desenvolvendo, você receberá um total de 03 frascos da medicação do estudo. Você utilizará estes medicamentos da seguinte forma: a medicação será na forma de frascos ou blisters, que deverão ser utilizados durante três meses. A medicação será fornecida gratuitamente a todas as pacientes. Todos os cartuchos e frascos deverão ser devolvidos ao médico ginecologista.

As pacientes com glaucoma deverão manter a medicação anti-glaucomatosa em uso sem adição, troca ou substituição por qualquer outra droga.

Iniciando o tratamento com blister ou frasco.

Você deve ingerir um comprimido por dia com ajuda de pequena quantidade de líquido, sem mastigar, e de preferência sempre à mesma hora do dia. É indiferente o horário do dia em que o comprimido será tomado, uma vez

escolhido o horário de preferência após o café da manhã, deve-se mantê-lo aproximadamente constante. Os comprimidos devem ser ingeridos diária e continuamente, e, após terminar o primeiro blister ou frasco (28 comprimidos), deve-se começar o próximo no dia seguinte. Durante o tratamento poderá ocorrer sangramento vaginal.

Os frascos conterão comprimidos embalados individualmente em papel laminado. No caso dos blisters, os dias da semana encontram-se impressos em cada blister da medicação de estudo. Caso você esqueça de ingerir um comprimido, ingira-o nas próximas doze horas que se seguirem ao horário que você deveria tê-lo feito.

O tratamento não deve ser interrompido ou alterado sem o conhecimento ou orientação do médico.

Você não é obrigada a participar deste estudo. Você pode recusar participar deste estudo e pode também desistir de participar a qualquer momento, sem ter que fornecer maiores explicações. Sua recusa não afetará seu direito a um tratamento médico, nem trará conseqüências negativas para você. Embora sua participação neste estudo seja voluntária, você deverá seguir as instruções do seu médico enquanto estiver participando dele.

Há alguns medicamentos que não devem ser tomados enquanto você estiver em tratamento com a medicação de estudo. Avise seu médico se estiver tomando qualquer outro medicamento.

3- Desconfortos e riscos esperados

Durante qualquer tipo de tratamento medicamentoso, existem os efeitos esperados e as reações adversas, também chamados de inesperados ou indesejados. Embora os medicamentos empregados neste estudo sejam extremamente seguros, é possível a ocorrência de reações adversas, a exemplo do que ocorre com todos os medicamentos utilizados para o tipo de problema que você tem. Podem ocorrer: dor de cabeça, desânimo, alteração do desejo de fazer sexo, dor de estômago, enjôo, aumento de peso, inchaço, dores e inchaço das mamas, sangramento vaginal fora da menstruação.

4- Benefícios que poderão ser obtidos

Talvez este estudo não lhe traga benefícios além do fato de receber gratuitamente a medicação. Contudo, as informações obtidas neste e em outros estudos podem ser valiosas para o avanço da terapia anti-glaucomatosa.

5- Confidencialidade

Os dados coletados durante este estudo (dados eletrônicos impressos, sua identificação, ficha clínica, esta declaração de consentimento, resultados de exames, etc) serão mantidos em sigilo.

Somente terão acesso às documentações acima citadas: você, os médicos, autoridades sanitárias e os membros do Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, bem como representantes designados pela companhia que patrocina este estudo (Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda).

Assinatura

Declaro ter sido informada pelo(a) médico(a) abaixo(a) assinado(a) a respeito do tipo, objetivo e curso deste estudo, bem como das possíveis vantagens, desvantagens e reações adversas ou riscos previstos.

Minha participação é absolutamente voluntária. Eu posso deixar o estudo a qualquer momento sem que eu sofra quaisquer desvantagens ou conseqüências negativas. Não sou obrigada a fornecer as razões para tal decisão. Enquanto estiver participando do estudo, seguirei as instruções do médico.

Fui informada de que eu posso prejudicar minha proteção legal amparada pelo seguro, se eu for submetida a qualquer outro tratamento médico, sem antes discutir o assunto com o médico responsável pelo estudo e se deixar de informar imediatamente ao médico a respeito de qualquer alteração no meu estado de saúde.

Concordo que meus dados médicos sejam examinados por órgãos normativos, membros do Comitê de Ética envolvidos e pelos membros designados pelo patrocinador que fabrica a medicação. Esses dados serão mantidos em sigilo.

Sob as condições mencionadas acima concordo em participar deste estudo.

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

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.

Dra. Adriana Silva Borges (011) 2892732 / 9259-6330 _ Rua Manoel da Nóbrega,292/61.

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 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO 3 - CRITÉRIOS DE ANDERSON

- **Defeito leve:**

1. MD melhor que –6 dB;
2. Menos que 25 % dos pontos no exame 30-2 encontram-se com p < 5% no gráfico de probabilidades do Total Deviation;
3. Menos que 10 pontos apresentam defeito com p < 1%;
4. Nenhum ponto nos 5 graus centrais apresenta limiar de sensibilidade menor que 15 dB.

- **Defeito moderado:**

Um ou mais dos critérios acima é preenchido, porém não são preenchidos os defeitos para defeito severo.

- **Defeito severo:**

1. MD menor que 12 dB;
2. Mais de 50% dos pontos com p < 5%;
3. Mais de 20 pontos com p < 1%;
4. Um ponto nos 5 graus centrais com sensibilidade de 0 dB ou,
5. Pontos dentro dos 5 graus centrais com limiares de sensibilidade menores que 15 dB tanto no hemisfério superior quanto no hemisfério inferior.

ANEXO 4- DADOS GERAIS

NUMERO	PACIENT	REGIST	IDADE	DIAG. N/G	OLHO	DROGA	PESO	ALTURA
1	E.N.C.	3269943F/ 3024	58	G	E	TH	53,15	1,51
2	M.N.R.	4050437E	58	N	D	PB	51,6	1,47
3	A.M.M.	4063322G	55	N	E	TH	53,1	1,52
4	M.F.P.	3295997K	51	N	E	TH	61,2	1,58
5	M.I.S.	3233578A	52	N	E	PB	58,85	1,45
6	H.C.M.	4050146D	54	N	E	TH	73,4	1,56
7	A.C.S.	3314889G	57	G	E	PB	53,6	1,56
8	M.L.P.S.	2753430H	50	N	D	PB	62,05	1,6
9	C.S.M.	2745321J	58	N	E	PB	56,4	1,54
10	C.J.º	3364664G	54	N	E	TH	52,5	1,45
11	M.C.T.	2648171F	55	N	D	TH	88,8	1,45
12	I.R.M.	3206592D	42	N	D	TH	59,45	1,53
13	M.A.S.	2472481**A**	49	N	E	TH	54,8	1,55
14	R.R.P.	3362633E	49	N	D	PB	56,35	1,5
15	M.H.C.C.	3369035C	59	N	E	TH	71,75	1,5
16	M.C.S.	3019121B	44	N	D	TH	54	1,72
17	M.F.O	2894354J	58	N	E	PB	67,65	1,56
18	M.A.S.B.	3376010A	44	N	E	TH	75,15	1,6
19	N.B.P.	3176680C	55	N	D	TH	62,7	1,51
20	R.C.M.	2162186G	59	N	E	PB	60,85	1,53
21	E.S.R.	3376548H	53	N	D	TH	52,45	1,58
22	C.S.S.	13533210G	58	N	D	TH	56,5	1,5
23	A.V.S.	2514026J	55	N	D	PB	79,95	1,53
24	I.M.P.	3151644D	58	N	E	PB	53,9	1,46
25	A.M.G.	2533859C	61	N	E	TH	63	1,54
26	L.P.G.	2224462A	53	N	D	TH	63,3	1,53
27	E.R.S.	3364857J	58	N	E	PB	104	1,66
28	M.G.B.S.	2991495A	54	N	E	PB	84,35	1,63
29	A.L.R.S.	13514057C	58	N	E	PB	79,95	1,56
30	E.O .T.	3368076F	48	N	D	TH	55,65	1,65
31	S.R.	44201713C	54	N	D	TH	57,3	1,53
32	A.M.S.	2996311H	55	N	D	TH	68,2	1,53
33	I.S.G.	2402329G	51	N	E	PB	64,5	1,5
34	M.J.B		62	G	D	PB	69	1,56
35	I.C.J.	3346701D	63	G	D	TH	65	1,58
36	M.C.R.C.	2572058F	59	G	E	TH	63,5	1,55
37	V.F.S.	3533473K	52	N	D	TH	44,25	1,49
38	C.T.P.	3158667D	52	N	E	PB	74,8	1,59
39	J.M.M.	3450382A	63	N	D	TH	85,3	1,54
40	V.M.T.C.	3135271F	50	N	D	TH	90	1,54
41	L.F.F.C.	2303963A	52	N	E	PB	77,75	1,46
42	M.S.G.L.	2005459G	53	N	D	PB	64,6	1,64
43	R.B.S.	2079703I	57	N	E	PB	92,15	1,67
44	T.C.S.	3345044K	51	N	D	TH	62,15	1,57
45	M.A.M.	7039951E	46	N	D	PB	39,7	1,45
46	I.V.C.	3109222G	52	N	E	TH	79,45	1,6
47	I.A.B.S.	3441460F	45	N	E	TH	69,6	1,48
48	D.C.G.	4040235J	64	N	E	TH	73,35	1,4
49	A.A.M.P.	2556661K	63	N	D	PB	56,45	1,5
50	I.J.B.	2694464F	55	N	D	PB	56,65	1,42
51	R.G.S.B.	3320330J	55	N	E	PB	63,2	1,55
52	E.J.S.	3529205C	52	N	E	PB	64,4	1,48
53	D.A.S.P.	2330111C	51	N	D	TH	65,45	1,51
54	S.M.R.S.G.	3467663H	53	N	E	PB	61,5	1,63
55	C.M.C.	3543515I	57	N	D	TH	83,7	1,6
56	C.C.D.N.	1343602D	52	N	D	PB	76,85	1,63
57	N.S.T.	2504365D	58	N	E	TH	105	1,59
58	M.C.S.C.	2502370E	50	N	D	TH	67,8	1,,56

N = normal, G = glaucoma, D = direito, E = esquerdo, TH = terapia hormonal, PB = placebo

	PIO 0-8	PIO 0-11	PIO 0-14	PIO 0-17	PIO 30-8	PIO 30-11	PIO 30-14	PIO 30-17
1.	18	18,66	17	18	19	16	18	17
2.	12,66	13,33	14	13	10	7,33	8	11,33
3.	17,33	16	16	13,66	14	14	16	13
4.	15	13,66	15	13	13	12	12	11
5.	14,33	15	12	14	15,66	13	15	14
6.	12	11	12	11	12	11	11	9
7.	11,66	11,33	9	13	12	13	11	12
8.	13,33	12	12	12	13	17	12	14
9.	13	12	13,66	13	11	11	10	10
10.	14	15	12	13	16	14	15	11
11.	16	15	16	14	15	14	13	13
12.	13	15	12,66	13	13	14	13	12
13.	14	13	14	13	13	14	13	13
14.	21	17	18	17	19	17	15	17
15.	15	17	14	14	16	15	14	15
16.	13	14	12	11				
17.	20	19	19	19	20	20	20	20
18.	10	11	9	11	11	11	8	8
19.	18	14	14	16	15	16	12	10
20.	14	12	12	12	13	12	10	10
21.	17	13	14	13	14	13	12	11
22.	12	13	11,33	10	10	10	11	10
23.	16	15	11	12	16	14	14	17
24.	17	15	12,66	15,33	16	14	11	11
25.	16	16	16	13	16	17	15	15
26.	15	14	14	15	16	12	12	12
27.	16	15	16	14	15	14	15	13
28.	18	19	17	16	17	16	16	15
29.	12	13	13	11	10	10	12	12
30.	13	11	10	10	9,3	9,3	10	8
31.	17	16	17	17	14	14	12	14
32.	16	12	13	13	13	12	14	13
33.	14,6	15	14	16	13	11	12	10
34.	24	24	26	22	23	24	24	27
35.	15	15	15	15	17	17	16,6	18
36.	15	16	14	12	15	14	15	15
37.	15	15	14	14	15	11	12	11
38.	13	14	14	13	12	13	11	12
39.	17	17	17,3	17	14	17	15	12
40.	17	18	15	19	17	17	16	16
41.	12	13	13	10	12	13	13	10
42.	11	11	9	11	10	10	9	9
43.	12	11	14	10	10	11	11	11
44.	14	14	14	13	15	13	13	16
45.	12	12	14	13	12	13	13,3	15
46.	14	11	14	10	15	12	11	13
47.	15	15	14	13	12	12	12	13
48.	11	9	9	9	8	8	7,6	9
49.	10	9,6	9	9	10	8	10	11
50.	14	14	12	14	13	12	12	12
51.	11	12	10	10	13	12	11	10
52.	14	12	12	12	14	13	12	12
53.	18	15	15	12	14	14	13,6	15
54.	10	10	8	9	10	9	9	10
55.	15	15	16	15	13	14	14	12
56.	18	16	20	15	19	17	18	20
57.	14	13	13	14	14	15	15	14
58.	16	14	13	13	12	12	13	11

PIO= pressão ocular, 0 = visita 0, 30 = visita 1, horários: 8, 11, 14, 17 horas

	PIO 60-8	PIO 60-11	PIO 60-14	PIO 60-17	PIO 90-8	PIO 90-11	PIO 90-14	PIO 90-17
1.	18,33	17,33	17	17	17	18	20,66	20
2.								
3.								
4.	12	12	14	11	14	13	13	13
5.	15	13	14	15	18	15	13	12
6.	11	11	9	9	12	10	9	11
7.	12	11	11	10	13	10	11	9
8.	14	12	12	15	14	13	10	15
9.	10	11	10	11	11	10	11	12
10.	15	14	14	14	11	13	12	13
11.	16	14	14	14	16	15	14	12
12.	13	13	10	13	11	13	11	11
13.	13	12	12	11	14	12	12	11
14.	18	17	18	18	18	17	17	17
15.	16	16	15	14	16	16	16	13
16.								
17.								
18.	9	10	10	9	8	8	8	8
19.	16	14	14	13	14,3	12	11	11
20.	13	10	12	11	13	10	13	12
21.	14	15	13	12				
22.	10	11	11	11	12	12	12	10
23.	16	14	14	13	13	15	14	13
24.	15	14	14	11	14	15	12	11
25.	16	13	13	12	15	13	14	13
26.	12	14	12	13	16	13	16	14
27.	15	15	14	13	16	16	13	15
28.	16	16	15	14	16	14	15	15
29.	10	10	12	11	12	11	11,6	11
30.	12	11	10,3	14	10	9,6	11	10
31.	14	13	14	12	12	11	14	13
32.	11	10	11	11	12	12	11,6	12
33.	12	10	11	11	12	12	10	10
34.	26	25	25	27	23,3	21	23	27
35.	16	18	17	17	17	16	14	16
36.	17	16	16	15	16	15,33	13	15
37.	16	16	14	15	13	14	12	14
38.	13	14	12	14	12	13	12	12
39.	12	11	12	11	14	15	13	14
40.	19	18	18	18	19	18	17	17
41.	11	11	10	10	14	11	13	12
42.	12	10	12	12	14	13	12	12
43.	7,3	10	8	7	10	10	10	10
44.	14	16	12	14	11	12	16	12
45.	11	12	12	14	14	14	16	13
46.	13	9	10	10	12	9	10	10
47.	14	16	14,6	16	14	16	14,6	16
48.	9	9	8	9	10	10	10	10
49.								
50.	14	13	13	14	16	11	13	13
51.	12	11	11	13	12	12	11	10
52.	13	14	13	13	13	12	13	13
53.	16	15	15	11	15	15	15	15
54.	9	10	12	9	8	8	8	10
55.	14	14	14	15	14	13	14	15
56.								
57.	12	14	12	12	13	13	12	12
58.	13	12	11	9	13	13	12	12

PIO= pressão ocular, 60 = visita 2, 90 = visita 3, horários: 8, 11, 14, 17 horas

	PAQ-0	PAQ-30	PAQ-60	PAQ-90	KH-0	KH-30	KH-60	KH-90
1.	481,8	481,4	486,2	485,8	41,2	41,2	41,3	41,1
2.	490,4	489			45,4	45,6		
3.	507,4	508,6			45,5	45,6		
4.	472,2	477,2	473,2	473,2	44,2	44,3	44,1	44,1
5.	591,8	588,8	599	589,6	46,5	46,4	46,9	46,8
6.	542,2	546,8	549	541,2	43,2	43,6	43,6	43,7
7.	538,4	530,4	529,8	525	43,4	43,7	43,5	43,7
8.	540,6	539,2	540	541,8	44,5	44,4	44,7	45,1
9.	485,6	483	481,4	478,8	41,9	41,8	42,2	42,2
10.	553	554,4	554,8	545,2	44,5	44	44,7	44,2
11.	546,4	541,4	550,8	539,2	45,6	54,4	45,7	45,6
12.	498,4	498,6	489	489,8	44,2	44,1	44,4	44,4
13.	575	575,8	577	577	45,2	45,2	45,3	45,3
14.	533,2	531,6	518,2	526,6	43,8	43,6	43,9	43,8
15.	538,8	540	541	530,6	43,6	43,8	44	44,3
16.	543,8				44,4			
17.	519,6	522			43,4	43,4		
18.	509,8	502,8	507,8	506,2	44,3	44,4	44,2	44,2
19.	521,4	533	529,2		44,5	44,6	44,7	44,5
20.	500,4	498	497,8	495,8	45	44,7	45	44,6
21.	550	550,2	549,4		43,7	43,4	43,4	
22.	527,6	532,2	525	522	44,8	44,4	44,3	44
23.	477,2	483,2	477,6	477,6	43,4	43,4	43,5	43,7
24.	562,2	557,6	562,4	552,8	45,3	45	45,1	44,9
25.	588	607,4	597	598,8	43,2	43	43	42,8
26.	441	454	450,2	449,2	47,3	47,6	47,3	48
27.	564,4	566,8	566,2	563,6	47	47,1	47,1	47
28.	552,2	547,6	544,2	542,6	44	44,2	44	43,9
29.	507,6	506,8	499,6	503,6	44,4	44,6	44,9	44,8
30.	542,8	542,8	550,6	542	42	42	42,4	42,1
31.	586,8	599,6	597,4	594,6	45,3	45,8	45,7	45,6
32.	531	519,8	529,8	533,2	46,2	46,4	46	46,2
33.	546,8	542,8	544,6	547,8	44,3	43,7	43,9	43,9
34.	562	566,8	566,4	565	45,9	45,6	45,7	45,7
35.	583,6	576	577,2	571,2	43,2	43,2	43,5	43,4
36.	600	615,6	610,6	605,6	44,4	43,8	43,9	43,8
37.	515,6	520,8	519,2	517,4	44,7	45,1	44,8	45,1
38.	608,6	600,4	601,6	610,8	48	48,6	48,5	48,6
39.	565,2	554,8	554	547,2	43,4	43,4	43,4	43,7
40.	558	564,6	569	564,6	44,4	44,4	44,6	44,1
41.	532	537	533,2	533,2	42,6	42,8	42,6	42
42.	524,8	517,2	519,4	517,8	43,5	44	43,7	43,6
43.	534,4	549,6	536,6	539,2	43,4	43,3	43,2	43,2
44.	581,8	583,4	580,4	580	43,4	43,8	43,5	43,5
45.	585,2	575,2	570,4	571,2	43	43	42,6	42,8
46.	529,4	542,6	550	541,2	41,8	42,3	42,3	42,1
47.	532,8	539,2	539,2	539,2	42,9	43	43,1	43,1
48.	540,2	543,8	550,2	551,2	46,4	46,5	46,4	46,4
49.	598,6	607,8			43	43,4		
50.	491,8	498,8	504	498,6	46,8	46,4	46,5	46,8
51.	508	508,2	513,2	514	44,4	43,9	44,1	44,1
52.	525,4	518,2	527,4	516,8	46,7	46,5	46,6	46,4
53.	533,2	559,4	544,8	546,8	45,4	44,9	45,8	44,7
54.	504,6	497,6	502,2	502	41,8	42,4	42,1	42
55.	533,4	538,6	533	540,6	45,9	46,4	46	46,4
56.	500	501			46,5	46,2		
57.	585,4	583,6	568,8	573,8	43,5	43,3	43,7	43,5
58.	542,8	541,6	533,7	554,2	43,5	43,8	43,1	43,5

PAQ = paquimetria, KH = ceratometria horizontal, 0= visita 0, 30 = visita 1, 60 = visita 2, 90 = visita 3.

	KV-0	KV-30	KV-60	KV-90
1.	41,2	41,2	41,3	41,1
2.	44,9	44,6		
3.	46,7	46,7		
4.	43,6	44,4	43,9	44,1
5.	47,9	48,6	48,9	48,8
6.	44,4	44,7	45,1	45
7.	44	43,7	43,9	44,1
8.	45,1	44,7	45,1	44,9
9.	43,4	42,7	43,5	43
10.	45	44,7	44,7	44,9
11.	45,7	45,8	45,9	45,6
12.	46,4	46,7	46,9	46,9
13.	46,1	46,2	46,1	46,4
14.	44	44,3	44	43,8
15.	45,7	45,8	45,6	45,3
16.	45,3			
17.	43,1	43,6		
18.	44,7	44,6	44,7	44,5
19.	45,4	45,6	45,4	45,5
20.	45,6	45,2	45,4	45,1
21.	43,9	43,4	43,5	
22.	46,3	45,7	45,5	45
23.	42,2	42,2	42	41,6
24.	45,5	45,5	45,5	45,6
25.	43,5	43,4	43,4	43,2
26.	47,9	47,7	47,6	48,1
27.	49,6	48,9	49,2	49,1
28.	44,1	44,7	44,5	43,9
29.	44,8	44,7	44,5	44,4
30.	44	43,7	44,2	44,2
31.	44,5	45,1	44,9	45,4
32.	46,3	46,1	46,4	46,3
33.	44,4	44,1	44,5	44,5
34.	44,5	44,5	44,5	44,7
35.	44,9	45,3	45,5	45,5
36.	45,6	45,6	45,3	45,6
37.	45,2	45,2	44,8	45,1
38.	48,6	48,9	49,1	49
39.	44,6	43,4	44,5	44,5
40.	43,4	43,9	44,2	44,5
41.	44,1	43,7	43,6	43,5
42.	44,6	44,6	44,5	45
43.	44,4	44,1	43,7	44,4
44.	43,8	44	44,1	43,4
45.	43	43	42,8	43,5
46.	42,8	42,4	42,4	42,4
47.	42,5	42,7	43,2	43,2
48.	47,7	47,6	47,6	47,5
49.	44,6	45,2		
50.	46,7	46	46,4	46,6
51.	45,4	44,9	44,5	45,6
52.	46,7	47	46,4	46,6
53.	45,2	44,9	44,4	45,3
54.	42,9	43,5	43,3	43,4
55.	46,2	46,4	46,3	46
56.	46,4	46,4		
57.	42,9	43	43	43
58.	45	44,3	44,5	44,7

KV = ceratometria vertical, 0= visita 0, 30 = visita 1, 60 = visita 2, 90 = visita 3.

	LH-0	LH-30	LH-60	LH-90	FSH-0	FSH-30	FSH-60	FSH-90
1.	21,9	4,2	10	18,8	47,9	18,2	29,3	28,6
2.	38,6	40,9			73,7	78,6		
3.	25,4				50,5			
4.	28	0,9	3,6	<0,6	80,2	7,1	11,7	5,1
5.	35,1	31,1	40,9	29,7	89,2	81,9	84,7	84,9
6.	31,2	4,7	<0,6	<0,6	83,2	7,5	1,5	<1,0
7.	26,9	22,5	30,6	24,2	57	54,1	57	54,4
8.	20,9	22,9	23,4	30,1	66,4	77,3	79,4	73,5
9.	26,1	35,5	42,8	42,8	67,5	71,4	83,6	83,6
10.	43,1	30	18,2	28,2	95,4	44,7	34,8	37,5
11.	23,3	6,1	1,9	1,3	56,4	24,8	10,2	10,8
12.	41,5	28,4	1,4	2,9	78,1	69,8	5,8	5,6
13.								
14.	26,5	29,5	34,8	34,8	80,5	76,9	78	78
15.	24,3	3,9	1,4	3,6	56,4	16,6	8,7	10,9
16.								
17.	14	14			45	45,1		
18.	37,8	<0,6	<0,6	<0,6	101	3,2	1,2	2,7
19.	32,8	2,3	1,1	1,2	41,6	7,3	8,2	8
20.	26,5	21,5	23,9	27,8	64	59,9	60,3	66,1
21.	36,3	19,6	6,6		133	61,6	14,2	
22.	28,6	14,2	3	26,8	66,8	18,9	15,4	55,9
23.	37,8	36,7	36,7	37,4	71,5	66,4	66	64,9
24.	23,2	20	21,9	22,2	68,6	62,2	58,7	61,4
25.	28,4	5,8	3,7	3,6	52,8	17,4	12,3	12,6
26.	26,4	4,1	3,8	0,7	53,5	11,9	5,4	4,4
27.	20,8	21,3	23,6	24,4	38,8	41,9	40	43,8
28.	19,5	19,3	20,2	20,8	46,1	47,9	46,5	41,6
29.	21,7	19,9	13,8	21	51,2	52,4	46,4	51,9
30.	29,8	2,5	1,1	3,3	96,8	10,6	6,5	11,8
31.	38	3,5	<0,6	<0,6	70,7	8,3	2,2	1,2
32.	32,9	3,4	0,7	0,6	78	11	4,4	3,5
33.	32	35,2	35,5	32	80,3	87,3	83,4	87,8
34.	17,3	17,7	15,9	16	46,4	42,6	42,3	43,7
35.	51,8	27,1	7	9,3	91,1	35,7	20,8	19,1
36.	36,3	2,6	5,3	<0,6	77,3	5,1	21,2	2,6
37.	55,4	22			138,2	39,4		
38.	39,2	27,7	28,5	39,1	98,4	74,9	69,6	50,5
39.	24,6	4,1	3,2	2,3	40,7	15,2	7,9	10,4
40.	27,8	7,7	1,7	1,2	70,2	18,9	9	6,5
41.	28,8	31,3	29,6	30,2	68,2	66,2	62,2	60,4
42.	30,5	29,8	24,3	31,1	58,3	57	48,2	55,6
43.	33,7	31,2	42,1	41,7	59,3	44,7	49,6	44,9
44.	56,7	3,1	25,5	25,5	137	15,4	86,5	86,5
45.	55,7	62,3	63,8	58,8	120	119,1	112,5	117,9
46.	45,4	4,7	1,9	4,3	72,5	17,5	11,1	16,7
47.	46,6	3,5	6,7	6,7	114,7	16,8	15,6	16,2
48.	14,3	8,8	4,4	4,4	33,3	8,6	5,7	5,7
49.	45,8	45,9			80,4	75,9		
50.	28,5	24,7	26,8	26,8	54,7	51,5	53,9	55,7
51.	38,4	43,8	26	36,9	71,4	71,1	62,3	72,5
52.	41,1	47,8	48,3	38	106	108,6	106,5	100
53.	49,6	12,7	21,9	21,9	99,9	44,9	39,1	39,1
54.	42,6	21,5	1,2	1,2	124,3	42	9,6	9,6
55.	15	1,5	<0,6	1,4	43,5	5,2	2,7	8
56.	35,3	48,2			82	85,2		
57.	24,1	10,9	8,8	7	56,6	25,6	23,3	25,1
58.	19,2	6,5	2,4	<0,6	39,4	16,7	3,5	1,6

LH = hormônio luteinizante, FSH= hormônio folículo estimulante, 0= visita 0, 30 = visita 1, 60 = visita 2, 90 = visita 3.

	E-0	E-30	E-60	E-90	PG-0	PG-30	PG-60	PG-90
1.	<13	56,1	41,9	19,8	0,4	<0,3	<0,3	<0,3
2.	<13	28,3			0,4	0,4		
3.	<13				0,4			
4.	<13	116	73,9	123	0,3	<0,3	0,3	0,3
5.	<13	<13	21,4	<13	0,3	0,3	<0,3	<0,3
6.	<13	87,4	87	70,8	<0,3	<0,3	0,3	0,3
7.	<13	<13	<13	<13	0,3	0,4	0,4	0,3
8.	<13	<13	<13	<13	0,4	0,4	0,4	0,4
9.	<13	<13	<13	<13	<0,3	<0,3	0,3	0,3
10.	<13	20,3	39,1	58,3	<0,3	0,3	<0,3	0,5
11.	<13	<13	98,1	76,6	<0,3	0,4	0,3	0,4
12.	<13	<13	151	240	0,4	<0,3	<0,3	0,3
13.								
14.	<13	14	<13	<13	<0,3	0,3	0,3	0,3
15.	<13	21,1	47,7	39,1	0,3	0,3	0,4	0,4
16.								
17.	<13	<13			0,4	0,4		
18.	<13	129	102	48,7	0,3	<0,3	0,3	0,3
19.	73,4	135	93,3	80	0,3	0,5	0,6	0,5
20.	<13	13,4	<13	16,2	0,4	0,5	0,5	0,3
21.	<13	29,3	188		0,3	<0,3	0,5	
22.	<13	121	96,1	<13	<0,3	0,4	0,4	0,3
23.	13,1	13,6	13,3	13,3	<0,3	0,4	0,4	0,4
24.	<13	<13	<13	<13	0,3	<0,3	0,4	0,3
25.	<13	70,6	45,1	48,3	0,3	<0,3	0,4	<0,3
26.	<13	21,6	64,2	68	0,3	0,4	0,3	0,3
27.	<13	13,7	16,8	<13	0,5	0,4	0,4	0,3
28.	<13	<13	<13	<13	0,4	0,3	0,3	0,3
29.	<13	<13	13,2	<13	<0,3	0,4	0,3	0,3
30.	<13	55,9	79,5	67,4	0,4	0,5	0,4	0,5
31.	<13	126	167	141	0,3	0,3	0,3	<0,3
32.	<13	76,4	98,9	97,4	0,4	0,5	0,4	0,6
33.	<13	<13	13,6	<13	0,3	<0,3	0,3	0,3
34.	<13	<13	15,2	<13	0,4	0,4	0,3	0,3
35.	<13	56,2	68,7	31,5	0,3	0,3	0,4	0,3
36.	<13	121	<13	155,9	0,3	0,3	0,3	<0,3
37.	13,2	115,8			0,3	<0,3		
38.	<13	21	<13	103,1?	<0,3	<0,3	0,4	<0,3
39.	<13	59,6	114,3	56,3	<0,3	0,3	0,3	<0,3
40.	15,5	115	153,4	142,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
41.	14,8	13,7	15,4	20,7	<0,3	<0,3	<0,3	0,3
42.	<13	<13	<13	14,1	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
43.	15,4	14,7	13,2	27,1	<0,3	0,4	0,3	<0,3
44.	<13	63,2	<13	<13	0,4	0,4	0,5	0,4
45.	<13	15,4	<13	<13	0,5	0,5	0,4	0,4
46.	<13	62,6	74,8	68,7	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
47.	<13	71,4	48,3	60	0,3	<0,3	0,4	0,4
48.	<13	120,1	153	153	<0,3	0,3	<0,3	<0,3
49.	<13	<13			0,3	0,4		
50.	19,2	<13	<13	<13	0,3	0,3	<0,3	<0,3
51.	23	30,6	29,3	20,3	0,8	0,7	0,7	0,6
52.	<13	<13	<13	<13	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
53.	14,2	13,7	22,8	22,8	0,3	0,4	1,4	0,4
54.	24,2	143,5	170,6	170	0,3	<0,3	0,7	0,7
55.	<13	186,6	168	29,4	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
56.	<13	<13			<0,3	0,3		
57.	<13	92,2	97,3	41,8	0,4	<0,3	<0,3	0,4
58.	<13	<13	78,4	66,5	0,3	0,3	<0,3	0,4

E = estradiol, PG= progesterona, 0= visita 0, 30 = visita 1, 60 = visita 2, 90 = visita 3.

8 Referências [1]

[1] De acordo com:

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 Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

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

Affinito P, Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Sammartino A, Tommaselli GA, Bifulco G, Loffredo A, Loffredo M, Nappi C. Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause. *Menopause*. 2003;10:482-7.

Altintas O, Caglar Y, Yuksel N, Demirci A, Karabas L. The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow. *Ophthalmologica*. 2004;218:120-9.

Arimoto A, Shimizu K, Shoji N, Enomoto K, Kohara, M. Underestimation of intraocular pressure in eyes after laser in situ keratomileusis. *Jpn J Ophthalmol*. 2002;46:645-9.

Armaly MF. On the distribuition of applanation pressure.I.Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1965;73:11-8.

Armaly MF. Age and sex correction of applanation pressure. *Arch Ophthalmol*. 1967;78:480-4.

Arnal JF, Gourdy P, Elhage R, Garmy-Susini B, Delmas E, Brouchet L, Castano C, Barreira Y, Couloumiers JC, Prats H, Prats AC, Bayard F. Estrogens and atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:113-7.

Avasthi P, Luthra MC. Effect of sex hormones on intraocular pressure. *Int Surgery*. 1967;48:350-4.

Bagnoli VR, Fonseca AM. Etiopatogenia do climatério. In: Sampaio NAP, Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA, ed. *Síndromes climatéricas*. Série pós-graduação em ginecologia 2. São Paulo: Atheneu; 1999. 2, p.9-14.

Barret-Connor E. Heart disease in women. *Fertil Steril.* 1994;62:127S-32S.

Becker B. The decline in aqueous secretion and outflow facility with age. *Am J Ophthalmol.* 1958;46:731-6.

Becker B, Christensen RE. Beta hypophamine (vasopressin). Its effect upon intraocular pressure and aqueous flow in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1956;56:1-9.

Becker B, Friedenwld JS. Clinical aqueous outflow. *Arch Ophthalmol.* 1953;50:557-71.

Bengtsson B. Some factors affecting the distribuition of intraocular pressure in a population. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1972;50:33-46.

Bohm A, Kohlhaas M, Lerche RC, Bischoff B, Richard G. Measuring intraocular pressure in keratoconus. Effect of the changed biomechanics. *Ophthalmologe*. 1997;94:771-4.

Bramsen T, Klauber A, Bjerre P. Central corneal thickness and intraocular pressure in pacients with acromegaly. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1980;58:971-4.

Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:85-9.

Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108:1779-88.

Brinton RD. Impact of estrogen therapy on Alzheimer's disease: a fork in the road? *CNS Drugs.* 2004;18:405-22.

Brooser G. Effect of ACTH upon ocular tension. *Szemeszet*. 1956;93:75-84.

Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol*. 1975;59:717-20.

Caramazza R, Anselmi P, Meduri R. Le modificazione índotte da una associazione estrogeno-progestinica sulla dinamica dell'umor acqueonel glaucoma semplice. *Ann Ottal.* 1968;94:299-321.

Carel RS, Korczyn AD, Rock M, Goya I. Association between ocular pressure and certain health parameters. *Ophthalmology*. 1984;91:311-4.

Chatterjee A, Shah S, Bessant DA, Naroo SA, Doyle SJ. Reduction in intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy. Correlation with pretreatment myopia. *Ophthalmology*. 1997;104:355-9.

Constant MA, Becker B. Experimental tonography. II. The effects of vasopressin, chlorpromazine, and phentolamine methane-sulfonate. *Arch Ophthalmol.* 1956;56:19-25.

Cotton P. Constellation of risks and processes seen in search of Alzheimer's clues. *JAMA*. 1984;271:89-91.

Cranney A, Wells GA. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Geriatr Med.* 2003;19:361-70.

Dalton K. Influence of menstruation on glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1967;51:692-5.

David R, Zangwill LM, Tessler Z, Yassur Y. The correlation between intraocular pressure and refractive status. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1812-5.

David R, Zangwill LM, Stone D, Yassur Y. Epidemilogy of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:766-71.

De Roetth JR A. Effect of changes in osmotic pressure of blood on aqueous humor dynamics. *Arch Ophthalmol*. 1954;52:571-82.

Degregorio MW, Taras TL. Hormone replacement therapy and breast cancer: revisiting the issues. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 1998;38:738-44; quiz 44-6.

Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000;44:367-408.

Drance SM. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma: Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1963;70:302-11.

Duch S, Serra A, Castanera J, Abos R, Quintana M. Tonometry after laser in situ keratomileusis treatment. *J Glaucoma*. 2001;10:261-5.

Edelman IS. Mechanism of action of steroid hormones. *J Steroid Biochem.* 1975;6:147-59.

Ehlers N. Proceedings: Corneal thickness and intraocular pressure. *Exp Eye Res*. 1975;20:179.

Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1975;53:34-43.

Elman J, Caprioli J, Sears M, Mead A, Rubin P. Chorionic gonadotropin decreases intraocular pressure and aqueous humor flow in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:197-200.

European Menopause Society. European consensus development conference on menopause. *Human. Reprod.* 1996;11:975-9.

Feldman F, Bain J, Matuk AR. Daily assessment of ocular and hormonal variables throughout the menstrual cycle. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:1835-8.

Fick A. Ueber Messung des Druckes im Auge. *Arch f Gesammte Phisiologie die Menschen und Thiere.* 1888;42:86.

Fonseca AM. Climatério compensado. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*. São Paulo: Roca; 1987.

Fonseca AM, Cardoso EB, Bagnoli VR, Pinotti JA, Gennari MB, Penteado SRL. Avaliação da impressão pessoal de mulheres sobre o tratamento cirúrgico e hormonal ao qual foram submetidas, bem como ao ulterior desempenho sexual e bem estar geral. In: Simpósio Internacional de Ginecologia Endócrina e Climatério. I Tutorial de Ultra-sonografia na mulher climatérica. São Paulo; 2003.

Gharagozloo NZ, Brubaker RF. The correlation between serum progesterone and aqueous dynamics during the menstrual cycle. *Acta Ophthalmologica*. 1991;69:791-5.

Goldmann H, Schmidt T. Uber Applanations - Tonometrie. *Ophthalmologica*. 1957;134:221-42.

Green K, Phillips CL, Cheeks L, Slagle T. Aqueous humor flow rate and intraocular pressure during and after pregnancy. *Ophthalmic Res.* 1988;20:353-7.

Guaschino S, Grimaldi E, Sartore A, Mugittu R, Mangino F, Bortoli P, Pensiero S, Vinciguerra A, Perissutti P. Visual function in menopause: the role of hormone replacement therapy. *Menopause*. 2003;10:53-7.

Guyton AC, Hall JE. Female physiology before pregnancy; and the female hormones. In: Guyton AC, Hall JE, eds. *Textbook of medical phisiology*. 9. Philadelphia: Saunders; 1996. 1, p.1017-32.

Haas JS, Nootens RH. Glaucoma secundary to benign adrenal adenoma. *Am J Ophthalmol.* 1974;78:497-500.

Halbe HW, Fonseca AM. Síndrome do climatério. In: Halbe HW, ed. *Tratado de Ginecologia.* São Paulo: Roca; 2000. 2, p.1519-57.

Halbe HW, Fonseca AM. Síndrome do climatério. In: Halbe HW, ed. *Tratado de Ginecologia.* São Paulo: Roca; 1987. p.1519-55.

Halbe HW, Fonseca AM, Assis JS, Arie MHA, Elias DS, Melo NR, Bagnoli VR. Aspectos epidemiológicos e clínicos em 1319 pacientes climatéricas. *Rev. Ginecol. Obstet.* 1990;1:182.

Harris-Yitzhak M, Harris A, Ben-Refael Z, Zarfati D, Garzozi HJ, Martin BJ. Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:623-8.

Hauser GA. Evaluation der klimakterischen Beschwerden (Menopause rating scale). *Z. Gynakol.* 1994;116:16-23.

Helal Jr. J. Contribuição ao estudo da pressão intra-ocular: picos de pressão intra-ocular na curva diária de pressão e na prova de sobrecarga hídrica. *Rev Bras Oftalmol.* 1988;XLVII:7-12.

Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *B.M.C. Ophthalmol*. 2004;4,:4.

Holladay JT, Allison ME, Prager TC. Goldmann applanation tonometry in pacients with regular corneal astigmatism. *Am J Ophthalmol.* 1983;96:90-3.

Honjo H, Iwasa K, Fushiki S, Hosoda T, Tatsumi H, Mihara M, Hirasugi Y, Oida M, Kariya K, Kikuchi N, Kawata M. Estrogen and non-feminizing estrogen for Alzheimer's disease. *Endocr J.* 2003;50:361-7.

Houle RE, Grant WM. Alcohol, vasopressin, and intraocular pressure. *Invest Ophthalmol*. 1967;6:145.

Howard GM, English FP. Occurrence of glaucoma in acromegalics. *Arch Ophthalmol*. 1965;73:765-8.

Hulsman CA, Westendorp IC, Ramrattan RS, Wolfs RC, Witterman JC, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PT. Is open-angle glaucoma associated with early menopause? *Am J Epidemiol.* 2001;154:138-44.

Imbert A. Théories ophthalmotonometres. *Arch Ophthalmol.* 1885;5:358.

Imre J. The influence of the endocrine system on intraocular tension. *Endocrinology*. 1922;6:213-7.

Imre J. Pregnancy and the eye, their endocrinological relations. XV Concilium *Ophthalmology Egypte.* 1937;3:213-26.

Jaszmann LJB. Epidemiology of the climacteric syndrome. In: Campbel S., ed. *Management of the menopause e postmenopausal years.* Lancaster: MTP Press; 1976.

Jensen AA, Higginbotham EJ, Guzinski GM, Davis IL, Ellish NJ. A survey of ocular complaints in postmenopausal women. *J Assoc Acad Minor Phys.* 2000;11:44-9.

Kashgarian M, Packer H, Deutsch AR, Deweese MW, Lewis PM. The frequency distribution of intraocular pressure by age and sex groups. *JAMA.* 1966;197:611-4.

Kass MA, Sears ML. Hormonal regulation of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 1977;22:153-72.

Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye study. *Invest Ophthalmol.* 1992;33:2224-8.

Knopp RH, Walden CE, Wahl PW, Hoover JJ, Warnick GR, Albers JJ, Ogilvie JT, Hazzard WR. Oral contraceptive and postmenopausal estrogen effects on lipoprotein triglyceride and colesterol in a adult female population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:1123-32.

Kohler PO, Ross GT, Odel WD. Metabolic clearence and production rates of human luteinizing hormone in pre and post-menopausal women. *J Clin Invest.* 1968;47:38.

Krasnovid TA. A new hypothesis on the mechanism of diurnal variations in intraocular tension. *Oftalmol ZH.* 1966;21:185-94.

Krauss H. Acromegaly and glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1961;17:64-9.

Kupperman HS, Wetchler SB, Blatt MHG. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc.* 1959;171:1627.

Kypke W, Hermannspann U. Glaucoma, physical activities and sports. *Klin Monatsbl Augenheidkld.* 1974;164:321-7.

Lang Y, Lang N, Ben-Ami M, Garzozi H. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on the human eye. *Harefuah*. 2002;141:287-91, 313, 2.

Lee BL, Wilson MR. Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) commentary. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14:74-7.

Leighton DA, Phillips CI. Effect of moderate exercise on ocular tension. *Br J Ophthalmol*. 1970;5:599-605.

Lemay A. The relevance of Women's Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24:683-8.

Lempert P, Cooper KH, Culver JF, Tredici TJ. The effect of exercise on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1967;63:1673-6.

Levi L, Schwartz B. Decrease of ocular pressure with oral metyapone: a double-masked crossover trial. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:777-81.

Leydhecker W. The water-drinking test. *Br J Ophthalmol.* 1950;34:457-79.

Linner E. Adrenocortical steroids and aqueous humour dynamics. *Doc Ophthalmol*. 1959;13:210-24.

Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet. Ginecol.* 1990;75:18S-25S.

Mankowitz A. *Menopausa: Tempo de renascimento*. São Paulo: Edições Paulinas; 1987.

Mark HH. Corneal curvature in applanation tonometry. *Am J Ophthalmol.* 1973;76:223-4.

Medeiros FA. Correlação entre os picos pressóricos da curva tensional diária e do teste de sobrecarga hídrica. *Rev Bras Oftalmol.* 2001;60:418-23.

Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:131-7.

Mehra KS, Roy PN, Khare BB. Tobacco smoking and glaucoma. *Ann Ophthalmol*. 1976;8:462-4.

Metka M, Enzelsberger H, Knogler W, Schurz B, Aichmair H. Ophthalmic complaints as a climacteric symptom. *Maturitas*. 1991;14:3-8.

Meyer EJ. Influence of norethynodrel with mestranol on intraocular pressure in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1966a;75:157-61.

Meyer EJ. Influence of norethynodrel with mestranol on intraocular pressure in glaucoma: II. A controlled double-blind study. *Arch Ophthalmol*. 1966b;75:771-3.

Miller D. The relationship between diurnal tension variation and the water-drinking test. *Am J Ophthalmol.* 1964;58;243-7.

Mishima S. Corneal thickness. *Surv Ophthalmol.* 1968;13:57-96.

Morad Y, Sharon E, Hefetz L, Nemet P. Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;125:164-8.

Munaut C, Lambert V, Noel A, Frankenne F, Deprez M, Foidart JM, Rakic JM. Presence of oestrogen receptor type beta in human retina. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:877-82.

Nathanson JA, Mc Kee M. Identification of an extensive system of nitric-oxide-producing cells in the ciliary muscle and outflow pathway of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:1765-72.

Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between age and intraocular pressure in a Japanese population: the influence of central corneal thickness. *Curr Eye Res*. 2002;24:81-5.

Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between intraocular pressure and refractive error adjusting for age and central corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004;24:41-5.

Obal A. Die hormonale Steuerung des Augendruckes. *Dt. Ophth. Ges.* 1950;56:136.

Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histophatologic study of human lacrimal gland.Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology*. 1995;102:678-86.

Ofri R, Shore LS, Kass PH, Horowitz IH. The effect of eleated progesterone levels on intraocular pressure in lions (Panthera Leo). *Res Vet Sci.* 1999;67:121-3.

Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita C K, Farber DB. Estrogen receptor in the human eye: Influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1906-11.

Okon A, Jurowski P, Gos R. The influence of the hormonal replacement therapy on the amount and stability of the tear film among peri- and postmenopausal women. *Klin Oczna.* 2001;103:177-81.

Ourgaud AG, Etienne R. L'exploration fontionelle de l'oeil glaucomateux. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1961;7:1-24.

Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidem.* 1994;140:256-61.

Park HJ, Uhm KB, Hong C. Reduction in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:303-9.

Paterson G, Miller SJH. Hormonal influence in simple glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1963;47:129-37.

Pelit A, Bagis T, Kayaselcuk F, Dursun D, Akova Y, Aydin P. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13:337-42.

Phillips CI, Gore S. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *Br J Ophthalmol.* 1985;69:117-9.

Pintiaux A, Van Den Brule F, Foidart JM, Gaspard U. Hormone replacement therapy one year after the results of the Women's Health Initiative. *Rev Med Liege.* 2003;58:572-5.

Poinoosawmy D, Winder AF. Ocular effects of acute hyperglicaemia. *Br J Ophthalmol*. 1984;68:585-9.

Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Burin JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13:847-54.

Posthumus RG. The use and the possibilities of progesterone in the treatment of glaucoma. *Ophthalmologica*. 1952;124:17-25.

Price FW, Koller DL, Price MO. Central corneal pachymetry in patients undergoing laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology*. 1999;106:2216-20.

Putterman GJ, Sears ML, Bausher L. Intravitreal injection of purified human chorionic gonadotropin lowers intraocular pressure in rabbits. *J Ocul Pharmacol*. 1986;2:121-9.

Qureshi IA. Intraocular pressure: association with menstrual cycle, pregnancy and menopause in apparently healthy women. *Chin J Physiol.* 1995;38:229-34.

Qureshi IA. Ocular hypertensive effect of menopause with and without systemic hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:266-9.

Qureshi IA. Hormonal changes associated with menstrual cycle have no definite influence on ocular pressure. *Proc Natl Sci Counc Repub China*. 1997a;21:49-53.

Qureshi IA. Intraocular pressure: a comparative analysis in two sexes. *Clin Phisiol*. 1997b;17:247-55.

Qureshi IA. Measurements of intraocular pressure throughout the pregnancy in Pakistani women. *Chin Med Sci Journal.* 1997c;12:53-6.

Qureshi IA, Xi XR, Wu XD. Intraocular pressure trends in pregnancy and in the third trimester hypertensive patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:816-9.

Ritch R, Shields MB, Krupin T. *The glaucomas.* St.Louis: Mosby; 1996.

Rocha EM, Wickham LA, Silveira LA. Identification of androgen receptor protein and 5 alfa-redutase m- RNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:76-84.

Roper DL. Applanation tonometry with and without fluorescein. *Am J Ophthalmol*. 1980;90:668-71.

Rozenberg S, Neusy S, Barudy J, Fellemans C, Jahjah L. Estrogen replacement therapy: for whom, why and how?. *Rev Med Brux.* 2002;23:A382-9.

Sarrel PM. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors. *Fertil Steril.* 2002;77(Suppl 4):S63-7.

Sator MO, Akramian J, Joura EA, Nessmann A, Wedrich A, Gruber D, Metka M, Huber JC. Reduction of intraocular pressure in a glaucoma patient undergoing hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1998a;29:93-5.

Sator MO, Joura EA, Frigo P, Kurz C, Metka M, Hommer A, Huber JC. Hormone replacement therapy and intraocular pressure. *Maturitas*. 1997;28:55-8.

Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, Gruber D, Frigo P, Metka M, Hommer A, Huber JC. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998b;105:100-2.

Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. JAMA. 2001;286:2114-9.

Schottenstein EM. Intraocular pressure and tonometry. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, ed. *The glaucomas.* St.Louis: Mosby; 1996. I, p.407-28.

Schulzer M, Drance SM. Intraocular pressure, systemic blood pressure, and age: a correlation study. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:245-9.

Sedan J, Sedan-Bauby S. A propos de deux cas d'hypertension oculaire après ovatio-histerectomie. *Ophthalmologica*. 1952;123:150-7.

Seeman E. Osteoporosis: trials and tribulations. *Am J Med.* 1997;103:74S-87S; discussion S-9S.

Shapiro A, Shoenfeld Y, Shapiro Y. The effect of standardized submaximal work load on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1978;62:679-81.

Shimmyo M, Ross AJ, Moy A, Mostafavi R. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics, and African Americans. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:603-13.

Shiose Y, Kawase Y. A new approach to stratified normal intraocular pressure in a general population. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:714-21.

Sidler-Huguenin A. Die Spaterfolge der Glaukombehandlung bei 76 privatpatienten von Prof Haab. *Beitr Z Augenheilkd.* 1898;32:1.

Siganos DS, Papastergiou GI, Moedas C. Assessment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after Lasik. *J. Cataract Refract. Surg.* 2004;30:746-51.

Sitruk-Ware R, Utian WH. The menopause and hormonal replacement therapy.Facts and controversies. In: Sitruk-Ware R, Utian R; Wolf H, ed. *The menopause and hormonal replacement therapy.facts and controversies*. Marcel Dekker; 1991. p.V-VI.

Sommer A. Relationship between intraocular pressure and primary open-angle glaucoma among white and black Americans. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1090-5.

Sorrentino C, Affinito P, Mattace Raso F, Loffredo M, Merlino P, Loffredo A, Palomba S, Nappi C. Effect of hormone replacement therapy on postmenopausal ocular function. *Minerva Ginecol.* 1998;50:19-24.

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

Stepanik J. Tonometry results using a corneal applanation 3.53 mm in diameter. *Klin Monatsbl Augenheidkld.* 1984;184:40-1.

Stewart RH, Leblanc R, Becker B. Effects of exercise on aqueous dinamics. *Am J Ophthalmol.* 1970;69:245-8.

Sturdee D, Brincat M. The hot flush. In: Studd J, Malcon I, eds. *The menopause*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1988. p.24-42.

Susanna Jr R, Campagna CM. Sobrecarga hídrica - sua importância no diagnóstico do glaucoma. *Rev Bras Oftalmol.* 1988;47:27-8.

Taitel HF, Kafrissen ME. Norethindrone-A review of therapeutic applications. *Int J Fertil.* 1995;40:207-23.

Toker E, Yenice O, Temel A. Influence of serum levels of sex hormones on intraocular pressure in menopausal women. *J Glaucoma.* 2003; 12:436-40.

Treister G, Mannor S. Intraocular pressure and antiflow facility.Effect of estrogen and combined estrogen-progestin treatment in normal human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1970;83:311-8.

Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001;12:385-90.

Utian WH. Non-hormonal medication. In: Greenblatt RAH, ed. *A modern approach to the perimenopausal years.* Berlim-New York, Walter de Gruyter, 198b.

Vaillant L, Callens A. Hormone replacement treatment and skin aging. *Therapie*. 1996;51:67-70.

Wallace J, Lovel HG. Glaucoma and intraocular pressure in Jamaica. *Am J Ophthalmol*. 1969;67:93-100.

Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 1988;105:258-60.

Wenderlein JM, Mattes S. The "dry eye" phenomenon and ovarian function. Study of 700 women pre- and postmenopausal. *Zentralbl Gynakol.* 1996;118:643-9.

WHI - Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.

Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:592-6.

Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor m RNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:146-53.

Wiegratz I, Kuhl H. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15:277-85.

Wilke K. Episcleral venous pressure and pregnancy. *Acta Ophthalmol.* 1975;125:40-5.

Wirthner D, Cornuz J, Lamy O. Preventing of postmenopausal osteoporosis by hormone replacement therapy? Is the risk acceptable?. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2004;93:315-20.

Wu X, Liu S, Huang P, Wang P. Analysis of intraocular pressure after myopic photorefractive keratectomy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2002;38:603-5.

Zadok D, Tran DB, Twa M, Carpenter M, Schanzlin DJ. Pneumotonometry versus Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:1344-8.

Zhang X, Pan C, LI L, Ding J. Correlations between factors and intraocular pressure following photorefractive keratectomy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1998;34:385-7.

Ziai N, Ory SJ, Khan AR, Brubaker RF. Beta Human Chorionic Gonadotropin, Progesterone and aqueous dynamics during pregnancy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:801-6.