

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Endométrio na terapia hormonal pós-menopausa: ensaio clínico randomizado comparando estradiol em baixa dose associado ao sistema intrauterino com levonorgestrel ou à drospirenona.

Autora: Luiza Schvartzman

Porto Alegre, 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Endométrio na terapia hormonal pós-menopausa: ensaio clínico randomizado comparando estradiol em baixa dose associado ao sistema intrauterino com levonorgestrel ou à drospirenona.

Autora: Luiza Schvartzman

Orientadora: Prof. Dra Maria Celeste Osório Wender

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, 2008.

CIP - Catalogação na Publicação

Schwartzman, Luiza

Endométrio na terapia hormonal pós-menopausa: ensaio clínico randomizado comparando estradiol em baixa dose associado ao sistema intrauterino com levonorgestrel ou à drospirenona. / Luiza Schwartzman. -- 2008.

48 f.

Orientadora: Maria Celeste Osório Wender.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Menopausa. 2. Terapia Hormonal. 3. Endométrio. 4. Levonorgestrel. 5. Drospirenona. I. Osório Wender, Maria Celeste, orient. II. Título.

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2008

FICHA CATALOGRÁFICA CIP - Catalogação na Publicação

Schvartzman, Luiza

Endométrio na terapia hormonal pós-menopausa: ensaio clínico randomizado comparando estradiol em baixa dose associado ao sistema intrauterino com levonorgestrel ou à drospirenona. / Luiza Schvartzman. -- 2008.

48 f.

Orientadora: Maria Celeste Osório Wender.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Menopausa. 2. Terapia Hormonal. 3. Endométrio. 4. Levonorgestrel. 5. Drospirenona. I. Osório Wender, Maria Celeste, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, exemplos de ética, caráter e amor.

AGRADECIMENTOS

À minha caríssima orientadora Maria Celeste, por seu estímulo e apoio e pela orientação ampla e irrestrita neste e em outros trabalhos, desde os tempos da graduação;

Ao professor Fernando Monteiro de Freitas, pelo estímulo e exemplo;

Ao professor José Antônio Magalhães, por sua disponibilidade em participar deste trabalho;

Ao professor Edison Capp e os demais professores do programa de pós-graduação, pela contribuição contínua;

Aos alunos da FAMED- UFRGS que participaram da pesquisa em momentos diversos, tornando factível a realização do estudo;

Às pacientes participantes;

E à minha família, por quem derramo meu amor incondicional, que sempre e em qualquer circunstância apóia meus projetos.

SUMÁRIO

1.Introdução.....	8
2.Revisão da literatura.....	8
2.1.Climatério e Menopausa.....	8
2.2. Terapia Hormonal.....	9
2.3. Propostas terapêuticas atuais.....	12
3. Justificativa.....	16
4. Objetivos.....	17
5. Referências bibliográficas.....	18
6. Artigo em inglês: <i>Endometrium In Postmenopausal Hormonal Therapy : A Clinical Randomized Trial Comparing Low Dose Estradiol associated to Levonorgestrel Intrauterine System Or Drospirenone</i>	22
7. Considerações finais.....	41
8. Anexos.....	42
8.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	42
8.2 Banco de dados.....	44
8.3 Índice Menopausal de Kupperman.....	48

LISTA DE TABELAS / FIGURAS

1. Tabela 1: Baseline Characteristics of Patients in Both Treatment Groups.....36
2. Tabela 2: Endometrial byopsies- histologic aspects.....37
3. Figura 1 : Vaginal Bleeding, month by month, in Estradiol/ IUD- Levonorgestrel Group.....38
4. Figura 2: Vaginal Bleeding, month by month, in Estradiol/ Drospirenone Group.....39
5. Figura 3: Variation of endometrial thickness in study time in both study groups40

INTRODUÇÃO

A expectativa de vida mundial eleva-se, substancialmente, a cada década, graças à diminuição da mortalidade da população acima de 65 anos, o que se reflete em reestruturação da pirâmide etária mundial. Há previsão de que, no ano de 2050, as nações hoje conhecidas como desenvolvidas serão sociedades retangulares (1).

O envelhecimento da população promove uma reorganização socioeconômica e estimula novas pesquisas não mais exclusivamente para diagnóstico e tratamento de enfermidades comuns desta população como também e principalmente para manutenção de sua qualidade de vida.

O período do climatério pós-menopáusico está relacionado, no século corrente, a mulheres em plena atividade econômica, muitas vezes no auge de sua vida e não mais em estágio final, como ocorria há duas gerações. Essas mulheres desejam alívio dos sintomas climatéricos sem que isso repercuta em riscos aumentados ou ocorrência de efeitos indesejados, como o retorno a sangramentos cíclicos.

REVISÃO DA LITERATURA

Climatério e Menopausa

O período do climatério é definido como uma seqüência de eventos fisiológicos relacionados ao declínio da função ovariana, com alteração de secreções hormonais relacionadas (como dos Hormônios Folículo Estimulante e Luteinizante, inibina) com queda progressiva da secreção de estradiol, que culmina com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais (menopausa).

Para a mulher, o climatério representa, entre outras coisas, a transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva.

Grande parte das mulheres nesse período é acometida por sintomas característicos, sintomas climatéricos, que alteram suas funções cotidianas e promovem desconforto. Dentre tais sintomas, a manifestação mais característica são os sintomas vasomotores - fogachos - que afetam até 80% das mulheres (2). Seu possível mecanismo parece estar relacionado com a diminuição de estrogênio circulante e a conseqüente diminuição de serotonina e aumento da sensibilidade dos receptores hipotalâmicos desse neurotransmissor com seu estímulo resultando em mudanças na regulação térmica e reações autonômicas para diminuir a temperatura corporal (3).

Há, ainda, outros sinais e sintomas relacionados como irritabilidade, ansiedade, depressão, insônia, ressecamento e perda de elasticidade da vagina, incontinência urinária, infecções urinárias de repetição, urgência miccional, alterações de pele (ressecamento, atrofia, diminuição de colágeno local) além do risco aumentado para fraturas osteoporóticas. É difícil diferenciar os sintomas que estão verdadeiramente relacionados com as modificações do período peri-menopáusico daqueles que ocorrem devido ao envelhecimento; os fogachos, os suores noturnos e a secura vaginal estão claramente relacionados à transição menopausal (3).

Terapia Hormonal

A terapia hormonal (TH) – administração de estrogênio isolado ou associado a um progestogênio- desenvolvida a partir da década de 60, é tratamento comprovadamente eficaz para os sintomas climatéricos (2, 4, 5, 6,7) e para a redução de risco de fraturas relacionadas à osteoporose (8) e tem passado por uma série de questionamentos após as publicações de alguns estudos nos últimos anos. Até então, a prescrição de TH era feita em larga escala, mesmo para algumas mulheres oligossintomáticas, com objetivos de prevenção de doenças cardiovasculares e demência, entre outras, o que era balizado por estudos laboratoriais e observacionais então publicados.

Houve, contudo, uma alteração na postura de médicos e de pacientes após a publicação e repercussão de alguns estudos, destacando-se o *Women's Health Initiative-WHI* (9, 10, 11,12) e o *Million Women Study* (13). A TH, até então considerada predominantemente

benéfica, passou à ameaçadora, fato que se deve, fundamentalmente, à interpretação de muitos dados dos estudos anteriormente relacionados. Às publicações citadas, seguiu-se um período de diminuição no número de prescrições de terapia hormonal, por receio tanto de médicos (especialistas ou não) e de pacientes e surgiram dúvidas em relação aos dados analisados naqueles estudos e à prescrição (14).

O WHI, ensaio clínico randomizado e controlado, foi desenhado para avaliar o uso de TH em pacientes entre 50 e 79 anos, tendo, as pacientes envolvidas no estudo, uma média etária de 63,3 anos, e sendo destas apenas cerca de 10% pacientes climatéricas sintomáticas. O ensaio teve sua interrupção antecipada no braço que investigava o uso de TH com estrogênios conjugados (EEC) associados a acetato de medroxiprogesterona (AMP) pela combinação do aumento observado no risco de câncer de mama invasivo com a ausência dos efeitos protetores e benéficos esperados (9, 10).

No WHI, o risco relativo para câncer de mama entre as usuárias de EEC e AMP foi de 1,24. Entretanto, quando considerado o uso da TH prévio à inclusão das pacientes ao estudo, o risco aumentado para câncer de mama foi visto apenas nos grupos de usuárias prévias da terapia hormonal, o que sugere que exposição à TH por períodos menores não estaria relacionada a aumento nesse risco. Vale observar, novamente, que a faixa etária analisada nesse estudo fica entre 50 e 79 anos e que seus resultados não podem ser extrapolados para pacientes saudáveis e em pós-menopausa precoce (15).

Ainda no WHI, o uso isolado de terapia estrogênica (nas pacientes submetidas a histerectomia prévia) não esteve relacionado a risco aumentado de câncer de mama (RR0,77; 0,59-1,01) após exposição média de 6 a 8 anos (11), o que sugere que o uso do progestogênio associado ao estrogênio naquelas pacientes com útero possa ter sido um fator diferencial no potencial de ocorrência deste evento adverso. Vale salientar, contudo, que 40% das mulheres do grupo que recebeu apenas estrogênios tinham sido previamente submetidas a ooforectomia bilateral, contra apenas 0,3% das pacientes que receberam TH combinada.

O Million Women Study (MWS), estudo observacional, coletou informações a respeito de diversos regimes de TH em mulheres entre 50 e 64 anos que participavam do programa de rastreamento para câncer de mama no Reino Unido. Como conclusão, o estudo informou que todos os regimes estudados denotaram aumento no risco para câncer de mama, independente

da rota de administração, risco aumentado, inclusive, a partir do primeiro ano de tratamento. Este aumento precoce do risco para neoplasia mamária parece estar relacionado à aceleração de crescimento tumoral e não à mitogênese (13).

Apesar das críticas em relação à metodologia empregada no WHI e em alguns outros estudos (mulheres assintomáticas, idade média de 63 anos na randomização – cerca de 13 anos pós-menopausa-, presença de fatores de risco coronariano em parcela da amostra, emprego de uma exclusiva TH, com só um tipo de hormônio, única via de administração e doses fixas), seus resultados provocaram uma análise risco-benefício do uso da TH.

Vários artigos publicados posteriormente às divulgações de resultados do WHI e do MWS criticam, além de sua metodologia, a análise dos dados e mantêm a recomendação da prescrição de Terapia Hormonal para mulheres mais jovens que as então estudadas, saudáveis, com sintomas climatéricos e com regimes de baixas doses (2,15).

Uma reavaliação da indicação da TH com seus riscos e benefícios está sendo feita constantemente em reuniões de especialistas em climatério/ menopausa na Europa e nos Estados Unidos, principalmente (4, 5, 6, 7, 8, 16). Participando desses painéis, encontram-se expoentes do tema incluindo vários investigadores/ participantes de grandes e controversos estudos publicados, inclusive do WHI. É consenso para a Sociedade Européia de Menopausa e Andropausa, para a Sociedade Norte-americana de Menopausa e para o Comitê Executivo da Sociedade Internacional de Menopausa que a TH deve ser prescrita a mulheres climatéricas sintomáticas, em período precoce. Consenso também que a TH não deve ser administrada com o objetivo de prevenção de doença coronariana ou demência, ao menos enquanto não surgem novas evidências.

Outro fator consensual é que a associação de um progestogênio ao estrogênio no curso de uma TH se faz necessária com o objetivo de conferir proteção endometrial a uma estimulação estrogênica sem oposição, o que elevaria o risco de ocorrência de hiperplasia e carcinoma endometrial (17). Os painéis e outros estudos sugerem a necessidade de melhor investigação de novos progestogênios e de novas vias de administração.

O esquema tradicional de TH (cíclico, em que o progestogênio é utilizado de dez a quatorze dias ao mês e o estrogênio, diariamente) provoca na maioria das mulheres pós-menopáusicas, um sangramento de privação ao final do período do progestogênio. Pela

ocorrência deste sangramento, o esquema contínuo foi proposto (uso diário e ininterrupto de estrogênio e progestogênio), mantendo em amenorréia até 70% das mulheres nos primeiros ciclos, e aumentando progressivamente os índices de amenorréia (18).

Propostas terapêuticas atuais

As baixas dosagens de estrogênio em TH proporcionam alívio sintomático adequado, com melhora significativa dos sintomas urogenitais e vasomotores e com preservação de densidade mineral óssea. Além disso, as baixas doses estrogênicas apresentam menor quantidade e intensidade de efeitos indesejados como mastalgia e sangramento vaginal (7,19). Ainda, com a utilização de baixas doses estrogênicas, o risco de tromboembolismo venoso diminui, quando comparado às maiores doses (20).

O *Nurses' Health Study*, estudo observacional com 121.700 mulheres, mostrou uma elevação significativa na incidência de AVC em usuárias de 0,625 mg de estrogênios conjugados (RR 1,35), efeito não observado na dose de 0,3 mg - RR 0,54, fato que também corrobora na escolha das baixas doses (21).

Novas maneiras de uso do progestogênio vêm sendo propostas, com objetivo de minimizar seus efeitos negativos, aproveitando fundamentalmente seu efeito protetor endometrial. A utilização de baixas doses de estrogênio, associada ao uso intermitente de progestogênios e outras vias de administração desses últimos parecem alternativas possíveis e adequadas.

Sistema Intra-Uterino com Levonorgestrel:

A administração de progestogênios por via intra-uterina pode proporcionar a proteção endometrial com menor ação sistêmica.

O sistema intrauterino com levonorgestrel teve, primariamente, indicação como método contraceptivo. Ele libera uma dose de 10 ou 20 microgramas de levonorgestrel dependendo do dispositivo estudado (no Brasil, apenas o segundo está comercialmente disponível) diretamente no endométrio, com absorção sistêmica menor que a ocorrida na apresentação oral (22).

Seu emprego na pós-menopausa foi estudado por Raudaskoski *et al* (23) em 1995, em estudo com duração de um ano, no qual foram comparadas respostas sintomáticas e endometriais (n=40) de vinte pacientes recebendo valerato de estradiol (2mg/d) combinado com acetato de noretisterona (1mg/d) de forma contínua e vinte pacientes em esquema terapêutico combinado de estradiol transdérmico (50µg/d) associado a SIU- LNG (com liberação de 20µg/d) . Em ambos os regimes, houve melhora sintomática. Ocorrência de sangramento/spotting foi mais comum nos primeiros três meses no grupo com SIU-LNG (13 pacientes, contra 2 no outro grupo); ao final dos 12 meses, apenas 3 pacientes apresentaram sangramento, todas do grupo SIU-LNG. Em cada grupo, duas pacientes abandonaram o estudo devido ao sangramento apresentado. Não houve diferença na espessura endometrial medida por ultra-sonografia transvaginal entre as mulheres dos dois grupos. Atrofia endometrial foi um achado comum na avaliação das biópsias endometriais entre as pacientes do grupo de terapêutica oral; efeitos relacionados ao uso de progestogênio (nas glândulas epiteliais e células estromais) foram mais comuns em usuárias do SIU-LNG (6 pacientes) .

Em 1997, um dos vários estudos desenvolvidos na Finlândia (24), com duração de doze meses, avaliou a terapia estrogênica percutânea (1,5mg/d, gel estradiol) na pós-menopausa associada a SIU-LNG (n=16), progesterona natural -100mg/d- por via oral 25dias/mês (n=14) ou progesterona natural por via vaginal -100 ou 200mg/d- 25dias/mês (n=10). Esse estudo, que tinha um amostra inicial de 60 pacientes (20 pacientes por grupo), demonstrou melhora nos sintomas climatéricos em todos os tratamentos propostos, e taxa de amenorréia superior no grupo SIU-LNG (80%), quando comparado aos demais (67% e 53%, respectivamente no grupo de administração oral e vaginal de progesterona).

Uma coorte prospectiva (25) avaliou o uso de SIU-LNG em 39 pacientes pós-menopáusicas, durante um ano, recebendo terapêutica estrogênica oral (valerato de estradiol, 2mg/d) ou transdérmica (17β estradiol, 50µg/d). Após esse período, houve seguimento de até cinco anos, em número menor de pacientes, com uso de terapêuticas estrogênicas diversas. No período inicial do estudo (primeiro ano), o diagnóstico histológico dominante foi de endométrio não-proliferativo e a taxa de amenorréia foi de 64%. A maior espessura endometrial encontrada (ultra-sonografia transvaginal) foi de 3,6mm. Ao final do seguimento de 5 anos, 26 das 29 mulheres acompanhadas estavam em amenorréia.

Um ensaio clínico randomizado com duração de um ano (26) comparou, entre outros fatores, a eficácia na proteção endometrial entre mulheres pós-menopáusicas (n=163) recebendo valerato de estradiol (2mg/d) em combinação com acetato de medroxiprogesterona por via oral (5mg/d, 14 dias ao mês) ou com SIU-LNG em duas apresentações com liberação de 10 ou 20µg/d de levonorgestrel. Os índices de amenorréia nos três meses finais do estudo foram superiores no grupo de usuárias do SIU-LNG 20µg/d (90.9%, contra 75.6% no grupo com SIU-LNG 10µg/d e 13.3% com AMP esquema cíclico). A espessura endometrial medida por ultra-sonografia aumentou em todos os grupos estudados, permanecendo dentro dos limites apropriados, sem variações significativas entre os 3 grupos. As biópsias endometriais finais demonstraram atrofia induzida por progestina na maioria das pacientes usuárias do SIU-LNG (97.9% no grupo 10µg/d e 96.4% no grupo 20µg/d) e em 26% das usuárias de AMP. Dessas últimas, 18% apresentaram endométrio de padrão proliferativo.

Antoniou (27) avaliou a resposta sintomática e endometrial na pós-menopausa de dois diferentes esquemas terapêuticos, em 56 mulheres: anel vaginal com 2mg de 17β estradiol – trocado a cada 3 meses- associado a supositório vaginal de progesterona (100mg) –colocados diariamente a primeira semana de cada mês (n=28) *versus* 17β estradiol transdérmico (50µ/d) associado a SIU-LNG ,colocado após um mês de terapia estrogênica isolada (n=28). As medidas de espessura endometrial em ambos os grupos não teve alteração significativa ao longo do tratamento, persistindo dentro dos limites da normalidade, com médias de 2.6 e 2.8mm respectivamente no primeiro e segundo grupos. As taxas de amenorréia até o sexto mês foram maiores no primeiro grupo (87% contra 60% no segundo grupo), porém, a diferença desapareceu após esse período.

Drospirenona

O efeito dos progestogênios usados em terapia hormonal deve-se a ligações das moléculas com receptores de progesterona e também a ligações com receptores diversos como de estrogênio, androgênio, glicocorticóide e mineralocorticóide. Enquanto a ligação com

receptores de progesterona tem ação protetora no endométrio, as demais ligações, dos diferentes progestogênios, têm repercussões diversas conforme sua ligação (28).

Alguns progestogênios de administração oral vêm sendo estudados no emprego da terapia hormonal. A drospirenona é um progestogênio sintético que se aproxima bastante da progesterona natural (28,29,30), tendo sua estrutura molecular derivada da 17- α espirolactona. Devido a essa estrutura, a drospirenona apresenta propriedades antiandrogênicas e atividade anti-aldosterona (pela alta afinidade com receptores de aldosterona), o que resulta em potencial redução de alguns possíveis para-efeitos da terapêutica estrogênica, como o ganho de peso e aumento da pressão sanguínea (31,32,33).

Em estudo multicêntrico com duração de treze meses avaliando a segurança do uso da drospirenona em 1142 pacientes (783 foram incluídas na análise /casos válidos) pós-menopáusicas (31), houve comparação de 5 diferentes regimes terapêuticos : estradiol isolado (1mg/d), estradiol associado a 0.5, 1.0, 2.0 ou 3.0mg drospirenona/dia . Observou-se, através de medida de espessura endometrial por ultra-sonografia e de histologia endometrial, uma significativa proteção para as pacientes usuárias de terapêutica combinada (estradiol/drospirenona) em todas as dosagens e um índice de aumento de espessura endometrial ($p<0,001$) e de hiperplasia endometrial (4.6%; $p=0.06$) superiores no grupo de usuárias de estradiol isolado.

Schürmann (32), em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo com duração de 16 semanas, avaliou 163 mulheres pós-menopáusicas divididas em 4 diferentes grupos, três deles recebendo 1mg/d estradiol associado a 1mg/d, 2mg/d ou 3mg/d de drospirenona e um grupo recebendo placebo. Melhora sintomática foi observada em todas as pacientes dos grupos tratamento com diferença significativa quando em comparação ao grupo placebo ($p\leq 0.001$). As taxas de sangramento vaginal foram de cerca de 1.6 a 2.2 dias/semana entre a quarta e quinta semanas nos grupos tratamento, diminuindo para 0.2 a 1.7 ao longo do restante do estudo. O grupo placebo persistiu com índices de sangramento abaixo de 0.3dias/semana durante todo o estudo.

A utilização da drospirenona combinada à terapêutica estrogênica (estradiol), parece ter um impacto positivo nas taxas de colesterol e triglicérides (31), bem como na diminuição de níveis pressóricos em pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (34). Esse

último benefício foi observado nas doses de drospirenona de 2 e de 3 mg/ dia, associados ao estradiol 1mg/d, em pacientes com HAS leve ou moderada.

Um estudo de 2006 (35) comparou os esquemas acima (2 e de 3 mg/ dia, associados ao estradiol 1mg/d) com o tratamento com estradiol isolado , o uso de placebo e a associação de estradiol 1mg/d com drospirenona 1mg/d em pacientes pós-menopáusicas com hipertensão graus 1 e 2 durante oito semanas, demonstrando redução nas medidas de pressão arterial nos esquemas combinados (DRSP/E2) com 2 e 3 mg de drospirenona.

Em 2007 foi publicado um estudo de avaliação de eficácia na utilização do esquema terapêutico contínuo DRSP 2mg/d associado E2 1mg/d em mulheres coreanas pós-menopáusicas (36). Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego contra placebo com duração de 4 meses, que demonstrou a eficácia da terapêutica proposta no alívio sintomático. Inicialmente, o estudo demonstra um aumento nas taxas de sangramento (com cerca de 60% de amenorréia no segundo mês) no grupo tratamento, as quais decresceram ao longo do tempo, chegando a índices de amenorréia de até 86%.

A eficácia comprovada do uso de drospirenona na proteção endometrial contrapondo os efeitos da terapêutica estrogênica isolada, sem que haja prejuízo no alívio sintomático e os potenciais benefícios clínicos anteriormente citados fazem com que a associação de drospirenona/ estradiol seja, também, uma opção terapêutica favorável.

JUSTIFICATIVA

A sintomatologia climatérica é relevante em grande parte das mulheres, inibindo algumas de suas atividades habituais e causando constantes transtornos.

Apesar das grandes polêmicas que surgiram com estudos recentes, é consenso que a terapia hormonal, quando corretamente proposta e administrada por tempo controlado, traz benefícios relevantes às pacientes pós-menopáusicas recentes com climatério sintomático.

Novos esquemas terapêuticos têm sido propostos na literatura especializada priorizando as baixas doses.

Os regimes terapêuticos utilizados neste estudo ainda não foram avaliados em mulheres no nosso meio e não há, ainda, estudo comparando os dois regimes propostos.

OBJETIVOS

O objetivo deste ensaio clínico é comparar uma associação estroprogestativa de baixa-dose (estradiol 1mg/d e drospirenona 2mg/d) à associação do estradiol 1 mg/d oral e sistema intrauterino de levonorgestrel em pacientes no período climatérico pós-menopáusico, em relação à:

- espessura endometrial via ultra-sonografia pélvica transvaginal
- avaliação histeroscópica do padrão endometrial,
- histologia endometrial à biópsia de endométrio
- avaliação do padrão de sangramento uterino (escala visual).

Além desses parâmetros, perfil lipídico, IMC, níveis pressóricos e densidade mamária à mamografia também foram avaliados e serão, posteriormente, analisados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speroff L, Fritz MA: Menopause and Perimenopausal transition In: Speroff L, Fritz MA: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 2005, 7th edition. USA, Lippincott Williams & Wilkins. Pages 621- 688
2. Hickey M , Davis , Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? The Lancet, 2005; 366 (9483); 409-421.
3. Speroff L, Barnhart KT, Gonzalez J: The menopause: A signal for the future In: Treatment of the Postmenopausal Women: Basic and Clinical Aspects. 2007, third edition. USA, Lippincott Williams & Wilkins. Pages 1-16.
4. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause Related Symptoms Ann Intern Med, Jun 2005; 142: 1003 - **1013**.
5. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond – Position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. Maturitas 2004; 48 :27-31.
6. Climateric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy Maturitas 2004; 48 : 19-25.
7. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584-602.
8. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006; 13: 340-367.
9. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.

10. *Women's Health Initiative (WHI)* Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253
11. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy . *JAMA* 2004 ; 291: 1701- 1712.
12. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women with Hysterectomy . *JAMA* 2006 ; 295: 1647- 1657.
13. Beral V . Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
14. Bush TM, Bonomi AE et al. How the Women's Health Initiative (WHI) Influenced Physicians' Practice and Attitudes. *Society of General Internal Medicine* 2007; 22 :1311-1316.
15. Ostrzenski A, Ostrenzenska KM. WHI clinical trial revisit: Imprecise scientific methodology disqualifies the study's outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1599- 1604.
16. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. The EMAS 2006/2007 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007; 56: 227-229.
17. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following oestrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Institute* 1999; 91: 1131–1137.
18. Archer, DF. Endometrial bleeding during hormone therapy: The effect of progestogens. *Maturitas* 2007; 57:71-76
19. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *Jama*, 2004 ; 291(13):1610-20.
20. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous

thrombosis. *Jama*. 2004 Oct 6;292(13):1581-7

21. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000 Dec 19;133(12):933-41.
22. Varma R, Sinha D, Gupta J: Non-contraceptive use of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)- A systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 9-28.
23. Raudaskoski TH, Lahti EI, Kauppila AJ, Apaja-Sarkkinen MA, Laatikainen TJ. Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (1 PT1): 114-119.
24. Suvanto-Lukkonen E, Sundström H, Penttinen J, Läärä E, Pramila S, Kauppila A. Percutaneous estradiol gel with an intrauterine levonorgestrel releasing device or natural progesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*, 1997; 26: 211-217.
25. Varila E , Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy . *Fertil Steril*, 2001; 76: 969- 973.
26. T Raudaskoski, J Tapanainen, E Tomás et al. Intrauterine 10µg and 20µg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response *BJOG* 2002; 109 (2):136-44.
27. Antoniou G, Kalogirou D, Karakitsos P, Antoniou D, Kalogirou O, Giannikos L. Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints versus estradiol-releasing vaginal ring with a vaginal progesterone suppository: clinical and endometrial responses. *Maturitas*, 1997; 26:103-111.
28. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor

- antagonism. *Maturitas* 2006; 55: 297-307.
29. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzeimer KH . The novel progestin drospirenone and its natural counter part progesterone: biochemical profile and anti-androgenic potential. *Contraception* 1996; 54: 243-51.
 30. Krattenmacher R . Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38.
 31. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716-727.
 32. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climateric symptoms in postmenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climateric* 2004; 7:189-196.
 33. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climateric* 2007; 10 Suppl 1: 3-10.
 34. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17 beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979-84.
 35. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects os a New Hormone Therapy , Drospirenone and 17 β estradiol, in Postmenopausal Women With Hypertension. *Hypertension*, 2006 ;48(2):246-53.
 36. Lee BS, Kang BM, Yoon BK *et al.* efficacy and tolerability of estradiol 1mg and drospirenone 2mg in postmenopausal korean women: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*, 2007; 57: 361-369.

ENDOMETRIUM IN POSTMENOPAUSAL HORMONAL THERAPY: A CLINICAL RANDOMIZED TRIAL COMPARING LOW DOSE ESTRADIOL IN ASSOCIATION WITH LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM OR WITH DROSPIRENONE.

L Schwartzman¹, JA Magalhães^{1,2,3}, FM Freitas^{2,3}, V Philipsen², C Pereira³, J Azevedo³, F Vigo², MCO Wender^{1,2,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, ² Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ³ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondence to:

Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11^o andar - sala 1125

CEP: 90 035-903 - Porto Alegre, RS

FAX: 0055 51 3359.8148

E-mail: mceleste@ufrgs.br

Abstract

Objective: Hormonal Therapy has efficacy on relieving menopause symptoms, but some remaining questions as the best dose and the ideal progestin administration route persist. The objective of this study is to compare endometrial effects of two types of hormonal therapy.

Methods: During a 1-year randomized trial, we assessed the efficacy and endometrial effects of the LNG-IUS compared to drospirenone (2mg/d), both in association with oral low dose estradiol (1mg/d). Patients were randomized to each group and the initial screening included transvaginal ultrasound and hysteroscopy with endometrial biopsy. Women kept menstrual calendars and reported any adverse effects; they were evaluated every three months and their endometrium were reassessed after 12 months.

Results: Of 34 women eligible, 15 in the LNG-IUS/estradiol group and 13 in the drospirenone/estradiol have completed the 12-month assessment. None of them reported any major adverse effect. By the end of the twelfth month, no patient reported vaginal bleeding. Patients of the LNG-IUS/estradiol group had mean (\pm SD) baseline endometrial thickness of 4.43mm (\pm 1.86) and final thickness of 5.00mm (\pm 1.85). The DRSP/estradiol group presented initial mean endometrial thickness of 4.29mm (\pm 2.41) and final of 4.77 mm (\pm 1.78). There was no significant statistical difference on endometrial thickness between the two groups through the study time. Hysteroscopic appearance and histologic results of both groups were similar.

Conclusions: Endometrial thickness, bleeding occurrence, hysteroscopic and histologic evaluation of both groups remained in appropriate limits for postmenopausal women ongoing hormonal therapy. Our results suggest good endometrial protection in both HT regimens.

Key words: Hormonal Therapy, postmenopausal, Endometrium, Drospirenone, Levonorgestrel

Introduction

Hormonal therapy (HT) is an effective treatment to improve menopause-related symptoms (1, 2, 3) and to reduce risks of osteoporosis related fractures in postmenopausal women (6). Following Women's Health Initiative (WHI) trials (7, 8, 9,10) and Million Women Study (MWS) publication (11), HT had a major impact on its recommendation. Dissemination of the results changed physicians' practice and patients' beliefs (12, 13).

A continuous evaluation of HT's indication, with consideration for the therapeutic benefit-risk ratio is a constant theme at specialists' boards (4,5,14). According to European Menopause and Andropause Society publication and North American Menopause Society position statement, HT should be prescribed to symptomatic peri and postmenopausal women, as early as possible.

Progestin administration with estrogen therapy is needed in women with intact uterus to avoid endometrial hyperplasia or neoplasia (15,16). According to WHI data, unopposed estrogenic therapy (in patients that have undergone hysterectomy before their study inclusion) was not related to increased breast cancer risk (RR 0.77; 0.59-1.01) after six to eight years (average) treatment, implying that progestogen administration (medroxyprogesterone acetate) in association with estrogen in those women could have been responsible for the slight increase in breast cancer risk.

The sequential combined therapy promotes monthly bleeding in almost all postmenopausal women. The use of continuous combined therapy has been developed to reduce endometrial bleeding, with amenorrhea rates of 40 to 70% during the first cycle, increasing these rates with continued use (16).

Estrogenic therapy in low doses provides proper symptomatic relief and maintenance of bone mineral density. Low doses therapy also presents lowest side-effects, as breast tenderness and vaginal bleeding (5,17) and lowest risk of venous thromboembolism when compared to usual dosages (18).

Review publications and statements suggest the importance of new progestogens investigation and new administration routes evaluation.

Levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS) was primary developed as a contraception method. In Brazil, the commercially approved IUS releases 20µg of levonorgestrel per day, with low systemic absorption, when compared with levels achieved with therapeutic oral doses (19). There are few prospective studies evaluating the LNG-IUS use in HT and the endometrium response, mostly associated to conventional estrogenic doses (20-22).

Drospirenone (DRSP) is a synthetic progestogen with a pharmacological profile wich closely mimics that of the endogenous progesterone (25,26), and derives from spiro lactone. Several studies has demonstrated the safety and efficacy of the continuous combined HT 17 β-estradiol (E2) 1mg and DRSP 2mg for the treatment of climateric symptoms (25, 27,28,29), some of them comparing the effects of differents drospirenone doses. This association has some anti-androgenic and anti-aldosterone properties (23,24).

The present study was designed to assess the endometrial effects (bleeding patterns, endometrial thickness, hysteroscopic pattern and endometrial histology) in postmenopausal women using hormonal therapy with low dose estradiol and two different progestogens: Intrauterine levonorgestrel releasing system *versus* oral drospirenone.

Materials and Methods

This randomized clinical trial was performed in Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Patients

The study population consisted of postmenopausal women from Menopause Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, enrolled from november 2005 until September 2007.

Inclusion criteria: postmenopausal women -amenorrhea for at least 12 months or six months of amenorrhea and high levels of FSH (>40 UI); intact uterus; climacteric symptoms (hot flushes, sweating, anxiety, irritability among others); willing to take hormonal therapy; less than 10 years of amenorrhea; less than 65 years old; no use of HT in the past six months; normal mammogram and Pap smear in last 12 months.

Exclusion criteria: Personal history of breast or endometrial cancer; presence or history of any malignant neoplasia; coronary disease; uncontrolled systemic hypertension; venous thrombosis history; renal failure; hepatic failure.

Thirty four patients fulfilled the inclusion/exclusion criteria and were included in the study.

Study Protocol

After signature of the informed consent form, patients underwent to a complete anamnesis with climacteric symptoms evaluation (Kupperman index) and physical examination with height and weight measurements, blood pressure evaluation. Blood was collected for lipid profile and glucose level measurement and a mammogram completed the initial routine.

Transvaginal ultrasound (for endometrial thickness measurement) was performed at the Hospital's Gynecology and Obstetrics Service by the same operator, with the same equipment (Aloka, SSD – 1700), with a transvaginal, convex, electronic 5 MHZ probe.

The patients were then submitted to a hysteroscopy and endometrial sampling (using a Pippele device). Hysteroscopy was carried out as an outpatient procedure with a type II Hamou microcolpohysteroscope (Storz).

Eligible women were randomly assigned to receive one of each treatment below:
Group 1 (n=17): Estradiol 1 mg/day p.o. in association with levonorgestrel intrauterine system (releasing 20µg levonorgestrel per day);
Group 2 (n= 17): Estradiol 1mg/day p.o. combined with drospirenone 2mg/day p.o.

Patients who were assigned for G1 had the LNG-IUS placed by the time of the hysteroscopy. Bleeding diary was provided and explained to participating women. In this diary, patients registered presence of vaginal bleeding and classified it as light/ spotting, moderate or severe.

Patients returned by the end of 1, 3, 6, 9 and 12 months (day one = hysteroscopy day), when the Kupperman index was filled and weight and blood pressure were measured. The

bleeding diary was checked. Glucose and lipid profile were repeated after 6 and 12 months. Transvaginal ultrasound, Pap smear, hysteroscopy and the endometrial sampling during hysteroscopy were repeated at the end of the twelfth month of treatment.

Statistical Analysis

The databank comparisons among groups were calculated for quantitative variables as mean \pm SD (Standard Deviation). All categorical variables were described in percentages. Quantitative data were compared within groups through Student's *t* test for independent samples and ANOVA for repeated measures. All data was processed and analyzed with the aid of EXCEL 2000, SPSS for Windows v. 14.0. Data were considered to be significant at $p < 0.05$.

Ethical Aspects

All patients who accepted to participate signed an informed consent form. The study was approved by the Ethical Committee of Hospital de Clínicas of Porto Alegre (project 05-262).

Results

Fifteen patients from LNG- IUS/ estradiol group (G1) and thirteen patients from DRSP/estradiol group (G2) completed the twelve months assay.

Breast cancer was diagnosed in one patient from LNG- IUS/ estradiol group after six months of hormonal therapy; HT was suspended and the patient was properly headed to HCPA's Mastology Service. Our other losses were mostly related to personal decision from each of five patients in different study time: two of them had familiar issues, one has moved out for a distant city and two of them did not show for follow up appointments nor answered to our phone contacts.

Mean age of the patients in group one was 52.53 (44-59) years, and 53.15 (43-60) in group 2; there was no significant statistical difference between the two groups ($p= 0,455$).

There were no significant statistical difference between the two groups on the age at menopause, body mass index, initial systolic and diastolic blood pressures, number of hot flushes *per* day, Kupperman's index values and all the aspects reported in Table 1.

Measures of endometrial thickness, evaluated by transvaginal ultrasound, were similar in both groups, with mean values of 4.43cm (\pm 1.86) and 4.29 cm (\pm 2.41) in groups one and two respectively ($p=0.863$).

In both study groups, the number of daily hot flushes decreased and there was symptomatic improvement in other aspects evaluated from Kupperman Index, with no difference between groups.

Vaginal bleeding was reported at the first month of treatment by eight patients from G1 (53.3%), from whom five classified the bleeding as light/spotting and 3 as moderate. In group 2, only one patient (7.7%) reported bleeding and classified as spotting.

There was a progressive (not linear) reducing in bleeding reports with time (almost all of them light/spotting) and, by the end of the twelfth month, no patient reported this effect. (Figure 1 and Figure 2)

Mean endometrial thickness in LNG-IUS/ estradiol group was (\pm SD) initially 4.43mm (\pm 1.86) and final measures were 5.00 (\pm 1.85). In DRSP/estradiol group, those values were 4.29 mm (\pm 2.41) for the initial mean and 4.77mm (\pm 1.78) for final. There was no significant statistical difference between the two groups on endometrial thickness through time ($p= 0.922$) and endometrial thickness behavior was similar in the two studied groups groups ($p= 0.263$).
Figure 3

The hysteroscopic evaluations performed at the beginning of the study showed atrophic endometrium in almost all of the patients. In five patients (2 in DRSP group and 3 in LGN-IUS group) endometrial polyps were diagnosed at hysteroscopic examination, and two of them were confirmed by biopsy. This patients has initial endometrial thickness of 4 to 7 mm and, by the end of the study, those endometrial thickness were 4 to 8 mm.

After twelve months, the hysteroscopies results persisted of atrophic endometrium in most of the patients. Two patients from the group one presented different endometrial aspect (proliferative), what was not confirmed by pathologist tissue evaluation.

Only three of the 34 patients were submitted to general anesthesia for the hysteroscopy due to vaginal atrophy and partial cervical stenosis. By the end of the study, after a year of hormonal therapy, there was no necessity for anesthesia.

Endometrial biopsies were analyzed by blinded pathologists and atrophic endometrium was the most comun result for the initial biopsies. By the end of the study, atrophic endometrium was also the most comun result but, in eight patients (7 from LNG-IUS/ estradiol group) effects of hormonal therapy with estromal decidualization and inative glands were diagnosed, as showed in Table 2.

Breast tenderness and vaginal bleeding were the most comun adverse effects reported during this trial. The complaints had similar prevalence in both sudied groups, decreasing through the time.

Discussion

Hormonal therapy benefits in relieving climacteric symptoms is already proved and all issues that came out after those big clinical assays and other studies related above in this text promote a search for new therapies with risks and non-desired effects as low as possible.

Our 21th century climacteric patient is almost always a social, sexual and economic active woman, whitch keeps looking for life quality and longevity. The properly use of hormonal therapy brings to this patient not only symptomatic relieve but also the possibility of keeping her daily activities.

Continuous combined hormonal therapy has the benefit of lower bleeding rates when compared to sequential therapy, despite the continuous progestogen exposure.

In our study, we observed a small bleeding rate, with progressive decreasing, as described in current literature (16,19). In 2005 article, Archer (29) showed similar results with estradiol/ drospirenone combined therapy. Raudaskoski (20), in his comparative study, had a greater incidence of bleeding/ spotting at the first trimester in LNG-IUS (13 patients, *versus* 2 patients in oral therapeutic group), and, by the end of the study, only three patients (all from

the LNG-IUS group) presented any bleeding. Other previously described studies showed increasingly high amenorrheic rates in LNG-IUS' combined therapy (21,22).

Endometrial thickness assessment by transvaginal ultrasound, always performed by the same physician, at the same place, offered an accurate and proper evaluation of endometrial behavior. In accordance with previously reported studies (20,22), endometrial thickness did not significantly differ between groups nor by the time of evaluation and kept in proper limits for postmenopausal women undergoing HT.

This data was also correlated with hysteroscopic evaluation and endometrial biopsy, what contributed for the clinical and ultrasonographic impression of a great endometrial response. Atrophic endometrium was our most comun histologic finding after treatment (64,3% of all patients), and effects of hormonal therapy with estromal decidualization and inative glands were diagnosed in 32,1% of all patients, and in 46,7% in the LNG-IUS group, as seen before, in a Radaskoski study (20) .

The DRSP/ estradiol combination, with well proved endometrial protection and blood pressure and other anti-aldosterone potential benefits, is a good alternative therapeutic option for those classical HT prescriptions, with endometrial protection and small bleeding index, as shown in this assay. We had different responses in body mass index and blood pressure measures, what will be showed elsewhere.

Low-dose levonorgestrel intrauterine devices (20,30,31,32) are being devoloped. These devices are smaller than the one we used in this study and release 10 or 14µg/day of levonorgestrel. They seem to provide endometrial protection just as the 20µg/day LNG-IUS that is avabile for use in Brazil.

Our results suggest, just as available literature, great endometrial protection in both regimens with well tolerated vaginal bleeding and progressive decreasing of this effect. Low estrogen doses associated with lowest progestin doses are often being studied in peri-menopausal women, and should be more studied in postmenopausal specific group for more physicians will be able to prescribe those therapies to their own patients.

Acknowledgement

Authors declare that there was no money received neither political nor economic influence of any characteristic. Study medications were donated by Schering do Brasil.

References

1. Hickey M , Davis , Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *The Lancet*, 2005; 366 (9483); 409-421.
2. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause Related Symptoms *Ann Intern Med*, Jun 2005; 142: 1003 - **1013**.
3. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond – Position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. *Maturitas*, 2004; 48: 27-31.
4. Climateric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy *Maturitas* 48 (2004) 19-25.
5. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584-602.
6. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 340-367.
7. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
8. *Women’s Health Initiative (WHI)* Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women’s Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253

9. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy . JAMA 2004; 291: 1701- 1712.
10. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women with Hysterectomy . JAMA 2006 ; 295: 1647- 1657.
11. Beral V. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27.
12. Bush TM, Bonomi AE et al: How the Women's Health Initiative (WHI) Influenced Physicians' Practice and Attitudes. Society of General Internal Medicine 2007;22 :1311-1316
13. Lobo RA: Appropriate use of hormones should alleviate concerns of cardiovascular and breast cancer risk. Maturitas 2005; 51: 98-109.
14. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO: The EMAS 2006/2007 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone therapy. Maturitas 2007; 56: 227-229
15. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following oestrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Institute 1999; 91: 1131–1137.
16. Archer DF. Endometrial bleeding during hormone therapy: The effect of progestogens. Maturitas 2007; 57:71-76.
17. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. Jama. 2004 Apr 7;291(13):1610-20
18. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. Jama. 2004 Oct 6;292(13):1581-7
19. Varma R, Sinha D, Gupta J. Non-contraceptive use of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)- A systematic enquiry and overview. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 125: 9-28
20. Raudaskoski TH, Lahti EI, Kauppila AJ, Apaja-Sarkkinen MA, Laatikainen TJ.

Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (1 PT1): 114-119.

21. Varila E , Wahlström T , Rauramo I A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy . *Fertil Steril*, 2001; 76: 969- 973.
22. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E et al. Intrauterine 10µg and 20µg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response *BJOG* 2002; 109 (2):136-44.
23. Inki P. Long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contracep* 2007; 75 (S161-S166).
24. Hampton NRE, Rees MCP, Lowe DG, Rauramo I, Barlow D, Guillebaud J. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. *Hum Rep*, 2005; 20 (9): 2653-2660.
25. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas* 2006; 55: 297-307.
26. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38
27. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemir KH . The novel progestin drospirenone and its natural counter part progesterone: biochemical profile and anti-androgenic potential. *Contraception* 1996; 54: 243-51
28. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004; 7:189-196.
29. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M et al. Long-term safety of drospirenone – estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial.

Menopause 2005; 12: 716-727.

30. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a New Hormone Therapy, Drospirenone and 17 β estradiol, in Postmenopausal Women With Hypertension. Hypertension, 2006 ;48(2):246-53.
31. Wildemeersch D, Schacht E, Wildemeersch P. Performance and acceptability of intrauterine release of levonorgestrel with a miniature delivery system for hormonal substitution therapy, contraception and treatment in peri and postmenopausal women. Maturitas 2003; 44: 237-245.
32. Wildemeersch D, Schacht E, Wildemeersch P, Calleweert K, Pylyser K, De Wever N. Endometrial safety with a low-dose intrauterine levonorgestrel-releasing system after 3 years of estrogen substitution therapy. Maturitas 2004; 48: 65-70.
33. Wildemeersch D, Pylyser K, De Weber N, Pauwels P, Tjalma W. Endometrial safety after 5 years of continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel delivery for postmenopausal hormone substitution. Maturitas 2007; 57 :205-209.

TABLES / FIGURES

Table 1: Baseline Characteristics of Patients in Both Treatment Groups.....	36
Table 2: Endometrial byopsies- histologic aspects.....	37
Figure 1 : Vaginal Bleeding, month by month, in Estradiol/ IUD- Levonorgestrel Group.....	38
Figure 2: Vaginal Bleeding, month by month, in Estradiol/ Drospirenone Group.....	39
Figure 3: Variation of endometrial thickness in study time in both study groups	40

Table 1. Baseline characteristics

	Group	Mean	Std. Deviation	Sig.
Age (years)	1	52,53	4,438	
	2	53,15	4,018	,703
Time since menopause (months)	1	51,60	43,141	
	2	44,23	41,620	,651
IMC	1	27,347	3,9181	
	2	28,977	3,9844	,286
SBP (mm Hg)	1	122,13	10,730	
	2	130,46	21,866	,203
DBP (mmHg)	1	75,73	8,207	
	2	83,08	13,775	,093
KUPPERMAN Index	1	27,47	9,768	
	2	28,38	6,923	,780
Hot Flushes	1	6,80	4,161	
	2	10,46	7,264	,108
HDL (mg/dl)	1	66,87	17,691	
	2	59,08	10,523	,177
Triglycerides (mg/dl)	1	147,47	87,498	
	2	138,38	68,813	,765
Plasma Glucose (mg/dl)	1	90,27	5,311	
	2	87,92	6,157	,289
endometrial thickness (mm)	1	4,43	1,860	
	2	4,29	2,411	,863

Table 2. Endometrial byopsies- histologic aspects

	Group 1 Initial results	Group 1 Final results	Group 2 Initial results	Group 2 Final results
Endometrium histology	N=17	N=15	N=17	N=13
1. Atrophic	15	8	16	10
2. Proliferative	0	0	1	0
3. Polyp	2	0	0	1
4. Effects of hormonal therapy *	0	7	0	2

* Estromal decidualization and inactive glands

Figure 1: Vaginal Bleeding, month by month, in Estradiol/ IUD- Levonorgestrel Group

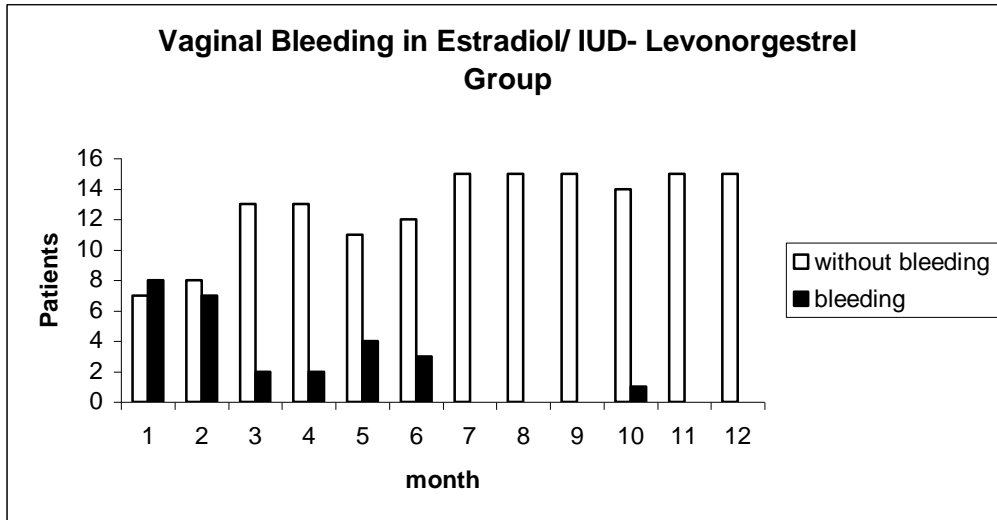


Figure 2: Vaginal Bleeding, month by month, in Estradiol/ Drospirenone Group

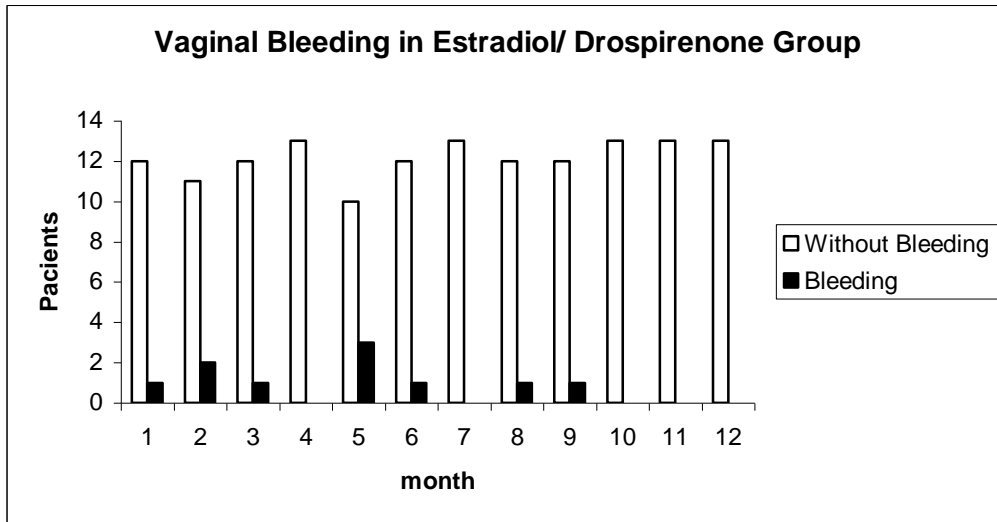
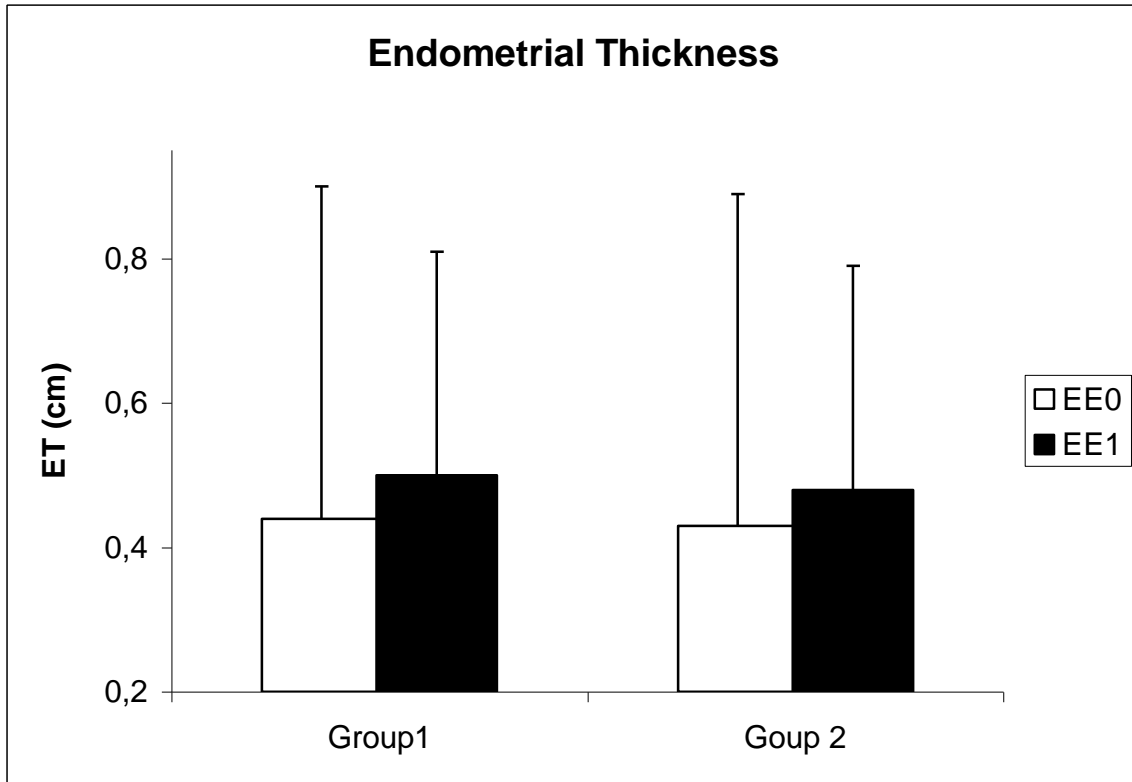


Figure 3. Variation of endometrial thickness in study time in both study groups



Considerações Finais

O presente estudo comparou com sucesso duas combinações terapêuticas hormonais nunca anteriormente comparadas entre si e demonstrou alívio sintomático com proteção endometrial adequada em ambas as combinações.

Alguns dados avaliados ao longo desta pesquisa, como medida de índice de massa corporal ao longo da terapia e perfil lipídico, ainda estão sendo analisados e serão, em breve, publicados.

Estudos com amostras maiores de pacientes serão bem-vindos e, principalmente, estudos com populações bem-definidas (como este), com apenas pacientes pós-menopáusicas, serão mais elucidativos no que se refere a taxas de sangramento e avaliação da espessura endometrial.

Novos dispositivos, menores e com menor liberação sistêmica de levonorgestrel (14µg/d) vêm sendo desenvolvidos, e parecem proporcionar proteção similar ao SIU disponível no mercado nacional, com estudos de eficácia com até 5 anos de uso.

ANEXOS

Anexo I **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

A reposição dos hormônios femininos é importante no período pós-menopáusicos por vários motivos. Os hormônios melhoram os sintomas da menopausa como os “calorões”, nervosismo, tristeza, ressecamento vaginal e dor durante a relação sexual. Além disso, eles protegem a mulher contra a osteoporose. Apesar de todos os benefícios que os hormônios propiciam às mulheres após a menopausa, alguns estudos sugerem que eles possam aumentar a chance de ocorrência do câncer de mama quando utilizados por longo período de tempo.

O presente estudo propõe o uso de terapêuticas já consolidadas em curto período de tempo (1 ano) para alívio sintomático. A comparação será realizada em relação ao progestágeno utilizado e sua via de administração: essa medicação tem efeito de proteger o endométrio (camada interna do útero) contra doenças que possam estar relacionadas com a administração da terapia hormonal com uma única medicação- o estrogênio. A proposta deste estudo é a comparação entre a administração do progestogênio via oral (como comprimidos) ou pela ação local (como um dispositivo intra-uterino/ DIU).

Para que os resultados não sofram interferências, um sorteio definirá qual tratamento cada paciente irá receber.

É fundamental que você saiba que os tratamentos são seguros quando utilizados com acompanhamento médico adequado e por período de tempo limitado e são usados aqui no Brasil e no exterior.

Caso você aceite participar deste estudo, antes de iniciar o tratamento será submetida a uma consulta ginecológica completa, aos exames rotineiros (preventivo do câncer do colo uterino, mamografia, biópsia de endométrio e ecografia pélvica transvaginal e dosagem de gorduras do sangue) e a uma histeroscopia (um exame que permite além de fazer uma coleta de material de dentro do útero, também enxergar com bastante clareza a camada interna do útero).

(endométrio).. Após esta avaliação, você será sorteada para entrar em um dos dois grupos de tratamento.

Você receberá todo o tratamento ao longo do período do estudo e retornará para o Ambulatório algumas vezes para que possamos saber como você está se adaptando ao tratamento. Após alguns meses de uso do tratamento será feita uma nova ecografia transvaginal

A seguir, dependendo da sua adaptação e do tipo de tratamento que você tiver recebido, os tratamentos serão reajustados individualmente, o estudo estará concluído, e o seu atendimento seguirá como de rotina no Ambulatório de Climatério. Caso você tenha qualquer dúvida ou efeito indesejado durante o tratamento, a nossa equipe estará sempre à disposição. Caso você não deseje permanecer no estudo após iniciar o tratamento, nós continuaremos a atendê-la como sempre. É importante que você saiba que todas as informações contidas na sua pasta de atendimento serão mantidas em sigilo, e somente serão utilizadas com objetivo de estudo científico.

Eu, _____ aceito participar deste estudo sobre tratamento da menopausa.

Assinatura da paciente

Pesquisador responsável: Dra. Maria Celeste Osório Wender

Fone para contato 21018103

Data:

Anexo 2 **BANCO DE DADOS**

INICIAIS DA PACIENTE

DATA V0 (VISITA DE AVALIAÇÃO INICIAL) / /

GRUPO ALOCADO: SIU +E2 = 1 DROSPIRENONA + E2 =2

IDADE INCLUSÃO

TEMPO DE MENOPAUSA EM MESES

IDADE MENOPAUSA

NÚMERO TOTAL DE GESTAÇÕES

PARTOS

USO DE TH PRÉVIO 1= NÃO 2= SIM

TEMPO DE TH EM MESES

HAS 1= ausente 2=leve 3= moderada 4=severa

CIRURGIAS GINECOLÓGICAS PRÉVIAS:

1=não 2= ooforectomia unilateral 3= ooforectomia bilateral

4= conização colo uterino 5= cistectomia

6= Ligadura Tubária 7= outras

CIRURGIAS PRÉVIAS NAS MAMAS

1= não 2= mamoplastia redutora 3= nodulectomia benigna

4= colocação de prótese mamária 5= outras

HISTÓRIA FAMILIAR DE CARDIO/VASCULOPATIAS

1= não 2= sim G1 3= sim G2 4= desconhece

HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA:

1=não 2= grau1mat 3=grau2mat 4=grau1pat 5=grau2pat 6= desconhece

TABAGISMO ATUAL 1= não 2= sim

TABAGISMO PASSADO 1= não 2= sim

USO DE ANTIDEPRESSIVO 1=não 2=menacme 3=perimenopausa prévio

4=pós-menopausa prévio 5=presente

USO DE ANTI-HIPERTENSIVO 1= não 2= sim

USO DE ANSIOLÍTICO 1=não 2=menacme 3=perimenopausa prévio

4=pós-menopausa prévio 5=presente

ETILISMO 1=não 2=menacme 3=perimenopausa prévio
4=pós-menopausa prévio 5=presente

ESTATURA CM

IMC 0

IMC1

PESO 0 kg

PAS 0 mmhg

PAD0

P 1

PAS1

PAD1

P2

PAS2

PAD2

P3

PAS3

PAD3

P4

PAS4

PAD4

P5

PAS5

PAD5

KUPPERMAN 0

FOGACHOS 0

KUPPERMAN 1

FOGACHOS 1

KUPPERMAN 2

FOGACHOS 2

KUPPERMAN 3

FOGACHOS 3

KUPPERMAN 4

FOGACHOS 4

KUPPERMAN 5

FOGACHOS 5

CP INICIAL

1= ausência de junção escamo-colunar

2 = presença de junção escamo-colunar

CP FINAL

1= ausência de junção escamo-colunar

2 = presença de junção escamo-colunar

HDL0

LDL 0

TGD0

GLICEMIA0

HDL1

LDL 1

TGD1

GLICEMIA1

HDL2

LDL 2

TGD2

GLICEMIA2

MAMOGRAFIA - BIRADS INICIAL

MAMOGRAFIA BIRADS AOS SEIS MESES

MAMOGRAFIA BIRADS AOS 12 MESES

ESPESSURA ENDOMETRIAL INICIAL

ESPESSURA ENDOMETRIAL FINAL

BIÓPSIA DE ENDOMÉTRIO INICIAL

BIÓPSIA DE ENDOMÉTRIO FINAL

HISTEROSCOPIA INICIAL

1= inconclusiva 2= miomatose 3= proliferativo 4= secretor
5=pólipo 6= outras

HISTEROSCOPIA FINAL

1= inconclusiva 2= miomatose 3= proliferativo 4= secretor
5=pólipo 6= outras

SANGTO	Mês 1	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 2	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 3	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 4	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 5	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 6	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 7	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 8	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 9	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 10	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 11	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	Mês 12	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso
	PÓS-TTO	1= ausente	2= leve	3= moderado	4= intenso

PARA-EFEITOS V1 1= ausente

2= mastalgia

3= n/v

4= sangto

5= ganho de peso

6=cefaléia

7= outros

PARA-EFEITOS V2

PARA-EFEITOS V3

PARA-EFEITOS V4

PARA-EFEITOS V5

INTERRUPÇÃO PREMATURA DO ESTUDO?

1= não

2= para-efeitos

3= alteração mamografia

4= alteração laboratorial

5= alteração pressão arterial

6= desejo da paciente

7= outros

MÊS INTERRUPÇÃO/ FINAL ESTUDO (DE 1 a 13)

Anexo 3

ÍNDICE MENOPAUSAL DE KUPPERMAN

Nome da paciente:

Examinador:

Data:

<i>Tipos de sintomas</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>	<i>Score</i>
Vasomotores	4 (1 a 3 por dia)	8 (4 a 9 por dia)	12 (>10 por dia)	
Parestesia	2	4	6	
Insônia	2	4	6	
Nervosismo	2	4	6	
Tristeza	1	2	3	
Vertigem	1	2	3	
Fraqueza	1	2	3	
Artralgia / Mialgia	1	2	3	
Cefaléia	1	2	3	
Palpitação	1	2	3	
Formigamento	1	2	3	
			TOTAL	

Número de fogachos por dia (média da última semana): _____