

*Márcia Magalhães Wygoda  
Roberto Brando Filippo Jr.  
Maria Amélia S. Gomes  
Ruth Clapauch*

*Divisão de Endocrinologia Feminina,  
Setor de Endocrinologia, Serviço de  
Clínica Médica, Hospital da  
Lagoa, Ministério da Saúde,  
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 06/04/99  
Revisado em 20/05/99 e 30/08/99  
Aceito em 10/09/99*

## RESUMO

Acompanhamos 62 mulheres pós-menopausadas, previamente sintomáticas, mensalmente, durante 3 meses após início de terapia de reposição estrogênica (TRE) com 17-beta estradiol em gel percutâneo, na dose de 0,75 a 3,0 mg/dia (meia a duas réguas). Nas com útero, associou-se progesterona natural micronizada, 100 a 200 mg/dia cíclica ou contínua, ou acetato de medroxiprogesterona, 5 mg/dia cíclico. Durante tratamento, todas as pacientes com fogachos ou secura vaginal apresentaram níveis de E2 sérico <53 pg/ml; todas as com mastalgia, edema ou desconforto em membros inferiores apresentaram valores >193 pg/ml. Os sintomas correlacionaram-se significativamente com as dosagens plasmáticas de estradiol ( $p=0,0001$ ) e FSH ( $p=0,001$ ) mas não de LH. As pacientes assintomáticas mostraram dosagens muito variáveis, com sobreposição de valores em relação aos grupos com hipo e hiperestrogenismo clínico; tal fato demonstra a necessidade da verificação laboratorial de suplementação estrogênica adequada em pacientes assintomáticas durante TRE. Em um subgrupo de 22 mulheres, analisaram-se também variações da relação cintura-quadril (RCQ) e do índice de massa corporal (IMC) a cada mês, correlacionando-as ao estado clínico e laboratorial das pacientes. A RCQ caiu significativamente já no primeiro mês de TRE ( $p=0,0008$ ); houve flutuação no segundo mês e estabilização no terceiro. Sua variação não foi capaz de indicar o estado clínico da paciente. O IMC não variou significativamente no período. (**Arq Bras Endocrinol Metab** 1999, 43/5: 336-343)

**Unifermos:** Menopausa; Reposição hormonal; Estradiol; FSH; Relação cintura-quadril

## ABSTRACT

We followed 62 post-menopausal previously symptomatic women monthly during 3 months after percutaneous (0.75 to 3.0 mg/d) 17-beta estradiol percutaneous gel. Those with an intact uterus also received cyclic or continuous natural micronized progesterone, 100-200 mg/d or cyclic medroxyprogesterone acetate, 5 mg/d. During treatment all patients presenting with hot flashes or cruraosis had oestradiol levels <53 pg/ml; all those with breast tenderness, oedema or leg weight had values >193 pg/ml. Symptoms were highly correlated to oestradiol ( $p=0,0001$ ) and FSH levels ( $p=0,001$ ) but not to LH. Assymptomatic patients showed variable hormonal levels, with superposition of values in relation to clinically hypo and hyperestrogenic groups. This points to the need of laboratory proof of adequate estrogen supplementation in assymptomatic patients during ERT. In a 22 patient subgroup, waist-hip ratio (WHR) and body mass index (BMI) monthly variation were also analyzed and correlated with clinical and laboratory status. WHR fell significantly as early as in the first month ( $p=0,0008$ ); mean values fluctuated in the second month and stabilized in the third. The variation could not predict the patient's clinical status. BMI did not change sig-

nificantly during the period. (Arq Bras Endocrinol Metab 1999, 43/5: 336-343)

**Keywords:** Menopause; Hormonal replacement therapy; Oestradiol; FSH; Waist-hip ratio

OS NÍVEIS DE ESTRADIOL NA PÓS-MENOPAUSA oscilam entre 10 e 20 pg/ml (1). Na maioria das mulheres este hipoestrogenismo dá origem a fogachos, secura vaginal e alterações psíquicas, de intensidade variável. Os baixos níveis de estrogênio e progesterona também modificam a distribuição de gordura corporal, favorecendo maior deposição no abdômen (2,3).

A terapia de reposição estrogênica (TRE) tem se revelado benéfica no controle da sintomatologia e na melhora da qualidade de vida. Previne a deposição androgênica da gordura corporal e diminui a relação cintura-quadril (RCQ) (2,4,5), diminuindo o risco de coronariopatia (2,4-8) e prevenindo ou tratando a osteoporose (9-12).

Em dose excessiva, a TRE pode levar a hiperestrogenismo, provocando mastalgia, edema e desconforto em membros inferiores. Nestas pacientes, a qualidade de vida estaria igualmente comprometida e a morbidade, pelo aumento de doença fibrocística de mama, hiperplasia de endométrio, piora de doença varicosa e outras doenças, poderia obscurecer os benefícios do tratamento.

Manter níveis estrogênicos adequados durante TRE, maiores que 60 pg/ml e menores que os que ocasionem hiperestrogenismo clínico, é fundamental para o controle da sintomatologia e prevenção de perda óssea (13). Contudo, dosagens de estradiol, LH e FSH são dispendiosas e nem sempre disponíveis. Podem não ser confiáveis por sofrer influência do tipo de hormônio utilizado, sua farmacocinética, forma de aplicação e de possíveis picos endógenos de gonadotrofinas.

Este estudo tem como objetivo verificar que parâmetros são adequados para monitorização ambulatorial do início da TRE, quando se realiza o ajuste da dose, através da correlação de sintomas clínicos de hipo ou hiperestrogenismo com as dosagens de E2, LH, FSH, bem como com a modificação observada na RCQ e no IMC após tratamento.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudadas 62 mulheres em menopausa natural (pelo menos um ano de amenorréia) ou cirúrgica, que nunca tivessem feito terapia de reposição hormonal (TRH) ou tivessem cessado seu uso há pelo menos 6 meses. A grande maioria (88,3%) das pacientes era de raça branca. A tabela 1 fornece os dados clínicos para o total da amostra.

Tabela 1. Variáveis do total da amostra (n=62)

	média	DP	mediana	mínimo	máximo
Idade (anos)	52,35	7,74	51	32	78
Peso (Kg)	64,28	12,44	61,55	47,1	103,3
Tempo Menopausa (meses)	55,7	60,15	36	4	312
Início menopausa (anos)	47,47	5,48	48	28	60

Todas as pacientes apresentavam hipoestrogenismo clínico basal, traduzido por fogachos ou secura vaginal de qualquer intensidade, acompanhados ou não por alterações psíquicas. Antes do tratamento, a paciente quantificava a intensidade dos sintomas em escala de 0 a 10. Solicitava-se dosagem de LH, FSH e E2 ou exame citológico vaginal para confirmar o hipoestrogenismo, além dos exames habituais pré-tratamento.

A TRH foi iniciada usando-se gel de 17-beta estradiol percutâneo na dose de 1,5 mg/dia (equivalente a uma régua ou 2,5 g do gel) ao deitar, de forma contínua. Orientava-se a espalhar o gel pelo abdômen, glúteos e face interna das coxas. As pacientes histerectomizadas (n=20) utilizaram apenas estrogênio. Nas demais foi associada progesterona natural micronizada, 200 mg/dia de forma cíclica durante 14 dias por mês (n=36), progesterona micronizada, 100 mg/dia continuamente (n=4) ou acetato de medroxiprogesterona, 5 mg/dia cíclico durante 14 dias por mês (n=2).

As pacientes eram acompanhadas mensalmente durante 3 meses. Ao final do primeiro mês questionava-se, por anamnese dirigida, se a paciente continuava a apresentar fogachos, secura vaginal ou alteração psíquica e em que intensidade. Se os dois primeiros sintomas persistissem, aumentava-se a dose do gel de acordo com a intensidade da queixa. Por exemplo, se o fogacho continuava pontuado como 10, passava-se a dose de gel para duas réguas. Se havia diminuído de 10 na avaliação basal para 2, aumentava-se a dose de gel para 1 régua e 1/4.

Se, ao contrário, a paciente negava os sintomas acima mas à anamnese dirigida referia mastalgia, edema ou desconforto em membros inferiores, quantificados em escala de 0 a 10, a dose de gel era diminuída proporcionalmente.

Nas pacientes sem queixas, a dose de gel era mantida, assim como nas que referiam apenas alterações psíquicas não associadas a qualquer outro sintoma.

Solicitou-se dosagem de LH, FSH e estradiol para coleta durante o segundo mês de tratamento, na fase estrogênica das que usavam progesterona cíclica. Nesta ocasião, a distribuição das pacientes em relação à dose de gel empregada era: 1/2 régua, n=9; 3/4 régua,

n=1; 1 régua, n=40; 1 régua e  $1/4$ , n=1; 1 régua e  $1/2$ , n=5 e 2 régua, n=6 pacientes.

Na consulta, ao final do segundo mês, questionava-se novamente durante o período da realização da dosagem hormonal, a presença de fogachos, secura vaginal, alteração psíquica, mastalgia, edema ou desconforto em membros inferiores e em que intensidade. O reconhecimento de qualquer nível de um ou mais destes sintomas, mesmo que mínimo ou ocasional, era então valorizado e o sintoma considerado presente. Nesta ocasião as pacientes foram classificadas em 3 grupos:

**Grupo 1- Hiperestrogenismo clínico** (mastalgia ou desconforto em membros inferiores ou edema);

**Grupo 2- Hipoestrogenismo clínico** (fogachos de qualquer grau ou secura vaginal associados ou não a alterações psíquicas). Quando apenas este sintoma estava presente, não se considerava que a paciente apresentasse hipoestrogenismo;

**Grupo 3- Assintomáticas.**

As dosagens hormonais foram correlacionadas aos sintomas isolados. Valores médios e desvio padrão de estradiol, LH e FSH foram determinados em cada grupo.

Se nesta consulta, após o segundo mês, ainda haviam sintomas e/ou as dosagens não eram consideradas satisfatórias, a dose do gel era novamente ajustada até que a paciente estivesse assintomática e fossem atingidos, idealmente, níveis de E2 entre 60 e 100 pg/ml.

Não foram incluídas pacientes portadoras de qualquer condição que pudesse levar à retenção hídrica como insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva ou hipotireoidismo; também não estudamos pacientes com doença varicosa importante que pudesse por si só levar a desconforto em membros inferiores. Pacientes com história de tromboflebite ou câncer dependente de estrogênio, inclusive em mãe e/ou irmãs, não foram encaminhadas para TRE.

Nenhuma paciente usava ou veio a usar cremes vaginais contendo estrogênio. Nenhuma utilizava ou veio a utilizar antidepressivo ou ansiolítico. Foi afastada história anterior de depressão maior.

Doença fibrocística mamária (DFM) foi questionada na história prévia; este, porém, não foi um critério de exclusão, pois o objetivo era analisar se as pacientes apresentariam mais mastalgia que as demais durante o tratamento.

Em um subgrupo de 22 pacientes com menopausa natural há pelo menos 1 ano ou cirúrgica há pelo menos 6 meses, nunca submetidas a reposição hormonal, foi também estudada a modificação da RCQ e do IMC pós TRH. Na avaliação basal e a cada mês durante 3 meses a cintura foi medida (por fita métrica

graduada em cm) na altura da cicatriz umbelical e o quadril na altura das cristas ilíacas, com a paciente de pé, pelo mesmo observador; o IMC foi calculado mensalmente através da fórmula: peso (em kg) dividido por altura (em m<sup>2</sup>). Suas variações foram correlacionadas ao estado clínico e laboratorial da paciente a cada mês. Foram excluídas pacientes com IMC basal >40, que poderia falsear a RCQ e pediu-se para que as pacientes não executassem nenhuma mudança alimentar ou de atividade física durante o estudo.

As dosagens hormonais foram realizadas no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE).

Os métodos e valores de referência de cada hormônio para a menopausa foram os seguintes:

LH (por quimioluminescência /ACS-180, Chiron - LD=0,07U/l): Valores de referência em mulheres pós-menopausa: 15 a 64 U/l e em menopausa tratada: <17 U/l;

FSH (por quimioluminescência /ACS-180, Chiron - LD=0,30 U/l): pós-menopausa: 31 a 134 U/l

ESTRADIOL (por quimioluminescência /Chiron - LD=10,0 pg/ml): pós-menopausa: <31 pg/ml; menopausa tratada: >45 pg/ml

A análise estatística foi realizada pelos testes de *Mann-Whitney* (para comparações de médias entre dois grupos); *análise da variância de Kruskal-Wallis* (para comparação entre três grupos) com o correspondente teste de comparações múltiplas; *teste de postos sinalizados de Wilcoxon* (para comparação entre antes e após TRH); *teste exato de Fisher* (para comparações de proporções); *coeficiente de correlação de Spearman* (para medir o grau de associação entre duas variáveis numéricas). O critério de determinação de significância foi o nível de 5%.

## RESULTADOS

Na avaliação basal a prevalência de fogachos foi de 93,4% e de secura vaginal de 75,4%; alterações psíquicas foram referidas por 67,2% das pacientes.

No segundo mês de tratamento, época da dosagem hormonal, oito pacientes referiam sintomas de *hiperestrogenismo clínico* (grupo 1): 11,3% do total da amostra se queixava de desconforto em membros inferiores, 9,7% de mastalgia e 12,9% de edema. Apenas 19,4% das pacientes permaneciam com fogachos e 17,7% com secura vaginal (grupo 2 - *hipoestrogenismo clínico*, n=12); 21% ainda relatavam alterações psíquicas. A grande maioria, 41 pacientes (cerca de 70% da amostra) estava assintomática (grupo 3). Uma paciente, simultaneamente com edema e secura vaginal, não foi enquadrada em nenhum grupo.

A dose média de gel de estradiol utilizada foi de 1,59 mg (pouco mais que uma régua), equivalente a 53,2 mcg de 17-beta estradiol em adesivo.

No grupo 1, *hiperestrogenismo clínico*, a dose média de estradiol foi de 1,59 mg/dia. Quatro das oito pacientes eram hysterectomizadas, três usavam progesterona natural, 200 mg/dia e uma usava 5 mg/dia de medroxiprogesterona, todas de forma cíclica durante 14 dias por mês.

No grupo 2, *hipoestrogenismo clínico*, a dose média de estradiol foi de 1,43 mg/dia. Três das 12 pacientes eram hysterectomizadas, uma usava progesterona natural, 100 mg/dia contínua, sete usavam 200 mg/dia cíclica e uma usava 5 mg/dia de medroxiprogesterona cíclica 14 dias no mês.

Nas 41 mulheres *assintomáticas*, a dose média de gel usada foi de 1,63 mg/dia; 13 eram hysterectomizadas, três usavam progesterona natural, 100 mg/dia contínua e 25 usavam 200 mg/dia cíclica durante 14 dias por mês.

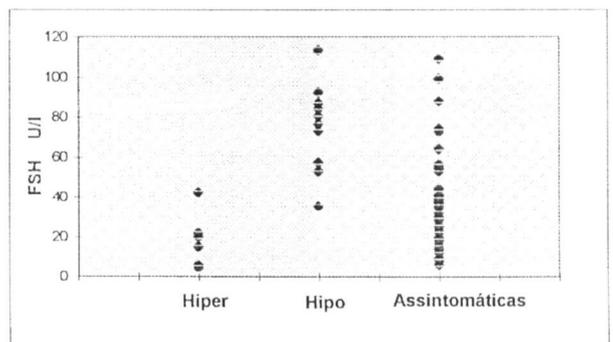
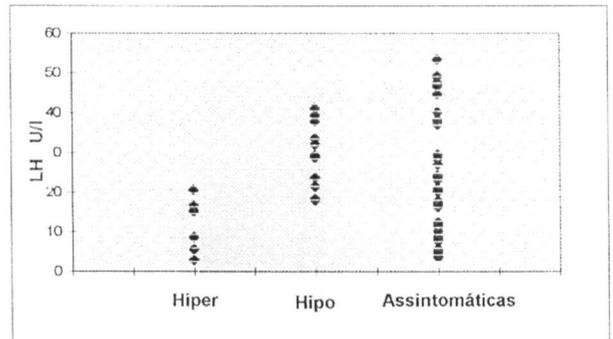
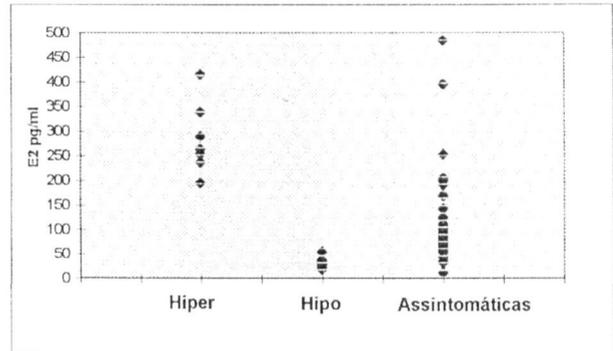
Apenas quatro mulheres relataram história anterior de DFM, o que comprometeu a análise de mastalgia pós TRE em pacientes com antecedentes desta patologia.

Os gráficos 1, 2 e 3 mostram a distribuição, valores médios e desvio padrão de E2, FSH e LH de cada grupo. Observamos existir diferença altamente significativa no E2 ( $p=0,0001$ ) e no FSH ( $p=0,001$ ) entre os grupos, mas não no LH ( $p=0,13$ ). No grupo com *hiperestrogenismo clínico* todos os valores de E2 encontravam-se acima de 193 pg/ml; já todas as pacientes com *hipoestrogenismo clínico* apresentavam níveis de E2 abaixo de 53 pg/ml. As pacientes assintomáticas apresentaram grande variação nas dosagens, com E2 médio de 114,6 pg/ml. Os valores médios de FSH no grupo com *hiperestrogenismo* eram de 22,4 U/l; no de *hipoestrogenismo* a média era de 66 U/l; as *assintomáticas* apresentaram valores médios de 37,2. Os níveis médios de LH não diferiram significativamente.

As dosagens de E2 e FSH mostraram também correlação significativa com sintomas isolados de *hiper* ou *hipoestrogenismo* (tabela 2); já o LH foi significativamente diferente apenas para desconforto em membros inferiores ( $p=0,049$ ).

No subgrupo de pacientes em que foi estudado RCQ e IMC, a idade variou de 32 a 69 anos, com média de 52,9 anos. As médias basais de IMC e de RCQ foram de  $27,34 \pm 4,02$  e  $0,911 \pm 0,07$ , respectivamente. As duas variáveis mostraram estar associadas ( $r=0,43$ ;  $p=0,044$ ): quanto maior o IMC maior o RCQ esperado. Houve correlação significativa entre RCQ basal e idade da paciente ( $r=0,41$ ;  $p=0,05$ ) e o tempo de menopausa ( $r=0,42$ ;  $p=0,049$ ).

Gráficos 1, 2 e 3: Distribuição dos valores de E2, LH e FSH entre os 3 grupos de pacientes



A variação da RCQ média foi significativa ( $p=0,049$ ) ao longo dos quatro momentos da avaliação (gráfico 4), sendo altamente significativa a queda da RCQ basal para o primeiro e terceiro meses ( $p=0,0008$ ). No segundo mês, observamos aumento discreto da RCQ em relação ao primeiro, caindo novamente e chegando à valores de  $0,88 \pm 0,05$  ao final do estudo. O IMC médio aos 3 meses de TRH passou a  $27,49 \pm 4,26$ , não havendo diferença significativa em relação ao basal.

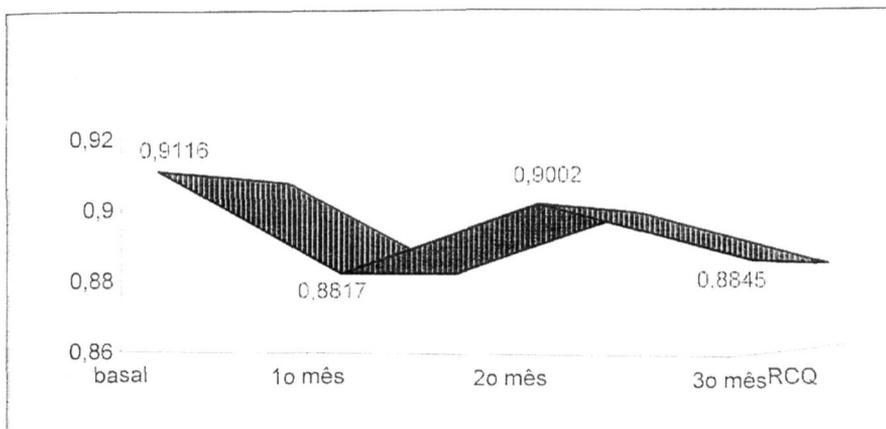
Na avaliação basal todas as pacientes apresentavam hipoestrogenismo, tendo evoluído no primeiro mês para hiper ou normoestrogenismo ou mantendo-se ainda em hipoestrogenismo. Não observamos diferença significativa da variação da RCQ ( $p=0,74$ ) entre os três grupos. Do primeiro para o segundo

Tabela 2: Dosagem hormonal x sintoma isolado

	n	E2 pg/ml				LH mUI/ml				FSH mUI/ml			
		média	DP	mediana	p	média	DP	mediana	p	média	DP	mediana	p
Com fogachos	12	35,56	20,41	29,75		25,32	12	26,05		66,9	28,1	74,7	
Sem fogachos	50	137,32	106,9	96,29	0,0001*	19,79	14	16,28	0,1	34,66	23,9	28,49	0,001*
Com secreta vaginal	11	39,55	38,86	28,5		26,52	11	28,6		67,98	29,92	76,5	
Sem secreta vaginal	51	134,46	106,6	92,58	0,0001*	19,64	14	16,36	0,065	35,06	23,71	29,76	0,002*
Com alt psicicas	13	85,77	85,76	31		22,9	11	21,29		62,49	30,32	72,9	
Sem alt psicicas	49	126,07	108	85	0,06	20,54	14	17,7	0,48	35,17	24,23	28,79	0,004*
Com desconforto MMI	7	283,2	72,68	261,78		11,94	6,5	15		17,53	12,64	14,85	
Sem desconforto MMI	55	96,54	87,81	82,77	0,0001*	22	14	20,5	0,049*	43	27,76	38,41	0,006*
Com mastalgia	6	286,83	78,94	270,45		12,51	6,9	15,1		17,98	13,79	17,22	
Sem mastalgia	56	99,49	89,76	82,88	0,0004*	21,76	14	20,25	0,09	43,36	27,77	37,77	0,015*
Com edema	8	237,98	117,5	244		15,16	8,6	15,45		23,69	17,96	20,97	
Sem edema	54	99,79	90,58	82,88	0,003*	21,71	14	20,25	0,2	43,45	28,11	37,77	0,048*

\*p<0,05

Gráfico 4. Variação da RCQ



mês houve mudanças de estado clínico das pacientes, mas novamente não foi observada diferença significativa da variação da RCQ entre os grupos ( $p=0,99$ ). Do segundo para o terceiro mês não foi possível realizar o teste pois ao final todas as pacientes já se encontravam assintomáticas.

## DISCUSSÃO

### Sintomas clínicos

Em nossa casuística, a presença de sintomas clínicos pós tratamento pôde sinalizar eficazmente se valores plasmáticos baixos ou altos de E2 seriam esperados; tal não seria possível em pacientes assintomáticas pré-tratamento.

Sintomas vasomotores ocorrem em 65 e 75% das mulheres na pós-menopausa, sendo que 80% permanecem com essas queixas por mais de um ano (14).

As queixas de secreta vaginal aumentam de 16% em mulheres menstruando regularmente aos 39 anos, para 40 a 45% em mulheres após a menopausa (15). O percentual de 93,4% de fogachos e 75,4% de secreta vaginal pré-tratamento em nosso grupo deve-se a seleção de pacientes sintomáticas e a considerarmos qualquer intensidade como sintoma presente.

A redução da sintomatologia foi rápida, já no primeiro mês, de acordo com outros trabalhos (16). Após tratamento, fogachos ou secreta vaginal de qualquer intensidade mostraram ser altamente indicativos de que o nível de E2 estava abaixo do necessário, já que todas as pacientes com estas queixas apresentaram estradiol menor que 53 pg/ml. Também foram altamente correlacionados aos níveis de FSH, mas não de LH. Isto demonstra a importância de se obter anu-

lação total de sintomas, mesmo que mínimos e tolerados pela paciente, como indicativa de reposição estrogênica adequada.

Sintomas psíquicos como irritabilidade, depressão e ansiedade na pós-menopausa foram descritos por Ditkoff (17). O uso de estrogênios melhora tais sintomas, além de agir nos transtornos cognitivos da menopausa (18). Na casuística atual 67,2% das pacientes apresentavam queixas psíquicas pré tratamento e 21% persistiam com elas na época da dosagem: os percentuais são semelhantes aos de outros sintomas de hipostrogenismo. No entanto não houve correlação entre presença ou não de sintomas psíquicos na época da dosagem e níveis de E2, mas houve correlação com o FSH. Como o próprio processo da menopausa pode em certas mulheres acarretar uma crise, percebida como perda da feminilidade e envelhecimento, muitas vezes associada a fatores externos, optamos por não valorizar sintomas psíquicos isolados como indicativos de hipostrogenismo clínico.

Os sintomas de *hiperestrogenismo* aqui analisados foram altamente correlacionados à evidência laboratorial de reposição exagerada: as dosagens de E2 em pacientes com mastalgia ou desconforto em membros inferiores ou edema encontraram-se acima de 193 pg/ml. Houve também correlação significativa com os níveis de FSH, enquanto que o LH somente se correlacionou com a queixa de desconforto em membros inferiores. A pesquisa sistemática do mais leve grau destas queixas em mulheres submetidas à TRH pode nos indicar dose excessiva de estrogênio, permitindo uma correção rápida baseada apenas na anamnese.

No grupo *assintomático* após TRE, cerca de 30% das pacientes mostraram valores de E2 sobrepostos aos dos outros grupos: 6 pacientes tinham níveis de estradiol plasmático <53 pg/ml enquanto outras 6 apresentavam valores acima de 200 pg/ml, com FSH compatíveis.

Parece haver pacientes menos sensíveis às variações hormonais e nestas, assintomáticas, é necessário solicitar dosagem para verificar se níveis ideais de estradiol plasmático estão sendo atingidos, especialmente quando se objetiva também o tratamento da osteoporose. Recentemente, Vihtamäki (19) publicou um estudo em que 32 mulheres finlandesas aumentavam sua dose de estradiol percutâneo a cada 2 semanas de acordo com a persistência dos sintomas de menopausa, até que se sentissem confortáveis. Ao final era realizada dosagem hormonal sendo considerados adequados níveis de E2 entre 60 e 100 pg/ml. Só 29% das pacientes assintomáticas apresentaram estes valores. Em nosso estudo, a avaliação era feita pelo médico, que valorizava

sintomas mesmo que leves e não causadores de desconforto à paciente. O médico também questionava sistematicamente sintomas de hiperestrogenismo. O rigor na pesquisa de sintomas e critérios diferentes do que seriam níveis toleráveis de estradiol podem ter contribuído para interpretações diferentes em relação ao nosso estudo. Cerca de 70% de nossas pacientes assintomáticas apresentavam valores de estradiol não sobrepostos aos demais grupos, isto é, entre 53 a 193 pg/ml. Se todavia tivéssemos utilizado a faixa de 60 a 100 pg/ml como objetivo já no segundo mês de tratamento, apenas 35% de nossas pacientes estariam adequadas, comparáveis aos 29% obtidos por Vihtamäki.

Não foi nosso objetivo analisar a eficácia da reposição de progestágenos, já que as pacientes usavam preparações diferentes em esquemas distintos. No grupo de *hiperestrogenismo* havia maior percentual de histerectomizadas (50%) em uso apenas de estrogênio. Em contrapartida, no de *hipostrogenismo*, 9 em 12 mulheres (75%) usavam progesterona. Se a progesterona estivesse induzindo sintomas de edema, mastalgia ou desconforto em MMII a composição dos grupos seria o contrário, ou seja, as com hiperestrogenismo deveriam estar usando mais progesterona que as com hipostrogenismo. Utilizamos progesterona em dose mínima visando prevenção de hiperplasia endometrial, preferencialmente progesterona natural, de forma cíclica. Nestas doses e esquemas a progesterona não pareceu interferir na sintomatologia clínica. O uso de doses maiores ou de outros progestágenos sintéticos no entanto poderia ter interferido.

### Dosagens hormonais

A dosagem de estradiol se mostrou fidedigna na monitorização do tratamento. Sua principal utilidade foi nas pacientes que se tornaram assintomáticas, buscando verificar se os níveis plasmáticos ideais estavam realmente sendo atingidos.

As pacientes utilizavam gel cutâneo, que mantém níveis estáveis de estradiol; o mesmo não ocorre com os adesivos. Já as drogas orais não se metabolizam totalmente em estradiol, gerando outros hormônios menos ativos como a estrona e dificultando a monitorização. O fato de termos correlacionado sintomas em uso de um medicamento que mantém estáveis as concentrações plasmáticas de estradiol nos propicia um modelo fiel (19); podemos extrapolar estes dados para analisar sintomas com outras preparações não tão estáveis. Os sintomas aí tenderiam a ser mais intermitentes, mas se correlacionariam com a dosagem de E2 naquele momento.

O FSH, apesar de regulado pela inibina, mostrou redução significativa sem contudo atingir níveis da vida reprodutiva, permitindo diferenciação entre os três grupos de pacientes.

A dosagem de LH não mostrou ser um bom parâmetro de acompanhamento da TRH. Não houve diferença significativa entre a ausência e presença de sintomas e LH, exceção feita ao desconforto em membros inferiores. Devido ao tamanho da amostra e à menor variação dos níveis de LH entre os grupos, a diferença pode não ter atingido significância. A pulsatilidade das gonadotrofinas em mulheres na pós-menopausa, com pulsos de LH de maior frequência e menor amplitude que os de FSH (20), inclusive havendo secreção de cadeias alfa de gonadotrofinas e de gonadotrofina coriônica (21), também poderia ser responsável por este resultado; o fato de algumas pacientes estarem em uso de progesterona poderia potencializar a liberação de LH e em menor grau de FSH durante reposição de estradiol. A progesterona aumentaria e prolongaria o *feedback* positivo do estradiol sobre o LH (22).

### Relação cintura-quadril e índice de massa corporal

Uns dos objetivos do estudo era verificar o comportamento da RCQ pós tratamento e se sua variação poderia indicar o estado clínico da paciente. Observamos queda significativa da RCQ já no primeiro mês de TRH, seguida de aumento no segundo e novamente uma queda ao final de 90 dias. A variação do IMC no mesmo período mas não mostrou associação significativa. Portanto, o aumento da RCQ no segundo mês não pôde ser explicado por aumento no IMC. Provavelmente este fenômeno foi devido a flutuações aleatórias da medida, apesar de realizada mesmo observador, ou ainda a um processo de acomodação do organismo ao tratamento. A possibilidade de excesso de estrogênio no segundo mês de tratamento (correção de dose a maior pela sintomatologia) parece improvável devido ao pequeno poder discriminatório observado da variação da RCQ nos diferentes estados clínicos das pacientes.

Apesar da queda acentuada da RCQ no primeiro mês, não observamos variação significativa entre os grupos em hipo, hiper ou normoestrogenismo clínico. Não foi possível, portanto, utilizar a variação da RCQ como monitorização do estado clínico da paciente. A ação da progesterona, estimulando a lipase femoral de forma a contribuir junto com o estrogênio para maior deposição de tecido adiposo em membros que em tronco (2), pode ter influenciado esta análise, pois havia pacientes

em uso ou não de progesterona. Estudos posteriores com estrogênio isolado ou com o mesmo esquema de estrogênio e progesterona devem ser feitos para determinar se a variação da RCQ pode servir como parâmetro do estado clínico da paciente em TRH.

Mesmo nas pacientes ainda em hipoestrogenismo pós tratamento houve queda da RCQ basal. Isto sugere que níveis baixos de estrogênio, menores que 53 pg/ml, mas maiores que os anteriores, podem diminuir a RCQ e potencialmente também beneficiar a paciente do ponto de vista cardiovascular.

A maioria dos estudos em que se acompanha a RCQ analisa grupo controle e pacientes em TRH após períodos de um a quinze anos (2,23-26). Observamos redução da RCQ bastante precoce, já no primeiro mês. Mesmo ocorrendo flutuação no decorrer do tratamento, a RCQ média do terceiro mês foi semelhante à do primeiro, levando a crer que a modificação da gordura corporal é um evento imediato e relativamente estável após TRH; Gambacciani (4) demonstrou que após 6 meses de reposição já não há mais alterações na RCQ. O estudo do Rancho São Bernardo (23), com seguimento de quinze anos, não logrou demonstrar redução na RCQ em relação ao grupo controle. Neste estudo, porém, a população alvo era mais idosa, de 65 até 94 anos, e parte do grupo de tratamento fez TRH intermitente, sugerindo que assim como a redução na RCQ é rápida, o retorno à deposição andróide de gordura com o cessar da terapia também possa ser.

Concordando com nossos achados, os estudos sobre IMC após TRH mostram estabilização ou menor ganho de peso que o grupo controle. Gambacciani (4), após 1 ano de acompanhamento, observou aumento da gordura corporal, especialmente troncular, no grupo controle enquanto o grupo que recebeu TRH manteve peso e teve maior acúmulo de gordura em membros inferiores. Luoto (24), em 1658 mulheres finlandesas pós menopausa, observou menor ganho de peso nas usuárias de TRH. Colombel (25) comparou ganho de peso em 3 anos em 875 mulheres pós-menopausa que receberam placebo, estrogênios conjugados ou estrogênios + progesterona. O grupo placebo foi o que mais aumentou de peso, seguido do grupo de tratamento combinado; o grupo de menor aumento havia recebido só estrogênios ( $p=0,03$ ).

Em conclusão, no presente estudo, em pacientes menopausadas previamente sintomáticas submetidas a TRE com gel cutâneo de estradiol, os níveis séricos de E2 e FSH foram fidedignos em relação às queixas clínicas. Fogachos e secura vaginal (*hipoestrogenismo*) em qualquer grau foram associados a E2 menor que 53 pg/ml; mastalgia, descon-

forto em membros inferiores e edema (*hiperestrogenismo*) mesmo que mínimos foram sempre associados a E2 maior que 193 pg/ml. Os níveis de LH não variaram significativamente em relação à sintomatologia clínica.

A RCQ caiu rapidamente, já no primeiro mês de TRE, mas sua variação não foi capaz de indicar o estado clínico da paciente. O IMC manteve-se estável em 3 meses de TRE.

Anamnese e exame clínico cuidadosos se mostraram suficientes na monitorização quando existem sintomas. Nas pacientes *assintomáticas* houve superposição de valores, indicando a necessidade de realizar dosagem neste grupo de mulheres. Especialmente nestas pacientes, a dosagem de estradiol passa a ser um instrumento útil e valioso na monitorização.

### AGRADECIMENTOS

Ao IEDE, especialmente ao Laboratório de Hormônios e ao Dr. Luiz Gallotti Póvoa. À Rosângela Noé, Prof. Helion Póvoa e Cyrlei Silva pela análise estatística.

### REFERÊNCIAS

- Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Síndrome do climatério. Conceito, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: Rodrigues de Lima G, Baracat EC. **Ginecologia Endócrina**. São Paulo: Atheneu, 1995:253-61.
- Reubinoff BE, et al. Effect of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. **Fertil Steril** 1995;64(5):963-8.
- Comuzzie AG, et al. Genetics and environmental correlation among hormone levels and measures of body fat accumulation and topography. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81(2):597-600.
- Gambacciani M, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(2):414-7.
- Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition change in postmenopausal women. **Am J Obstet Gynecol** 1996;175(6):1594-600.
- Panotogoulos G, et al. Menopause, fat and lean distribution in obese women. **Maturitas** 1996;25:11-9.
- Gupta S, Rymer J. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. **Int J Gynecol Obstet** 1996;52:119-25.
- Hsieh SD, Yoshinaga H. Waist-hip ratio as a simple and useful predictor of coronary heart disease risk factor in women. **Intern Med** 1995;34(12):1147-52.
- Grodstein F, et al. Postmenopause estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. **N Eng J Med** 1996;335(15):453-67.
- Daly E, Vessey MP, Barlow D, Gray A, Mc Pherson K, Roche M. Hormone replacement therapy in a risk benefit perspective. **Maturitas** 1996;23(2):247-59.
- Meirelles RMR. Hormônios e distribuição regional de gordura. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1991;38 (2):100-4.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal woman. **Ann Intern Med** 1992;117:1016-37.
- Baracat EC, Haidor MA, Simões RD, Rodrigues de Lima G. Acompanhamento da Paciente sob Terapêutica de Reposição Hormonal. In: Lemgruber I, Póvoa LC, Carneiro R, eds. **Perimenopausa, Climatério e Senectude**. Revinter Ltda, Rio de Janeiro, 1998:259-61.
- Marinho RM. **Climatério**. Rio de Janeiro: Médsi Editora Médica e científica Ltda, 1995.
- Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change? **Lancet** 1994;343:649.
- Hirvonen E, Lamberg-Allardt C, Lankinen KS, Geurts P, Wilén-Rosenqvist G. Transdermal estradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. **Br J Obstet Gynecol** 1997;104 suppl 16:19-25.
- Ditkoff EC, et al. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. **Obst and Gynec** 1991;78:991-5.
- Coope J. Hormonal and non-hormonal intervention for menopausal symptoms. **Maturitas**, 1996;23:159-68.
- Vihämäki T, Tuimala R. Can climacteric women self-adjust therapeutic estrogen doses using symptoms as markers? **Maturitas** 1998;28:199-203.
- Huerta R, et al. High-frequency FSH and LH pulses in obese menopausal women. **Endocrine** 1997;7(3):281-6.
- Odell WD, Griffin J. Pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin. **N Engl J Med** 1987;317:1686-91.
- Liu JH, Yen SSC. Induction of the mid-cycle gonadotropin surge by ovarian steroids in women: a critical evaluation. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;57:797-802.
- Bjorkelund C, et al. Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. **Int J Obesity** 1996;20:213-9.
- Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. **JAMA** 1996;275 (1):46-9.
- Luoto R, Satu Männistö MSC, Varfaiainen E. Hormone replacement therapy and body size: how much does lifestyle explain? **Am J Obstet Gynecol** 1997;178 (1)part 1:66-73.
- Colombel A, Chartomel B. Weight gain and cardiovascular risk factors in the postmenopausal women. **Eur Soc for Woman Reprod and Embriology** 1997;12 suppl 1:134-45.

### Endereço para correspondência:

Ruth Clapauch  
Av. Armando Lombardi 800 sala 301  
22640-000 Rio de Janeiro, RJ  
e-mail: rclapauch@openlink.com.br