

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**Avaliação da tolerabilidade, do perfil hormonal e dos efeitos
endometriais secundários à administração vaginal do gel de
allopregnanolona a mulheres na pós-menopausa, em uso de
estrogenioterapia: Estudo fase 2.**

Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro

RIBEIRÃO PRETO

2000

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Avaliação da tolerabilidade, do perfil hormonal e dos efeitos
endometriais secundários à administração vaginal do gel de
allopregnanolona a mulheres na pós-menopausa, em uso de
estrogenioterapia: Estudo fase 2.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Aluna: Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro

Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani

RIBEIRÃO PRETO

2000

Navarro, Paula Andrea de Albuquerque Salles

Avaliação da tolerabilidade, do perfil hormonal e dos efeitos endometriais secundários à administração vaginal do gel de allopregnanolona a mulheres na pós-menopausa, em uso de estrogênio terapia: Estudo fase 2. Ribeirão Preto, 2000.

106 p. : il. ; 29,7 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.
Orientador: Ferriani, Rui Alberto

1. Terapia de Reposição Hormonal; 2. Allopregnanolona; 3. Menopausa; 4. Efeitos Adversos; 5. Endométrio

*"E não há melhor resposta
que o espetáculo da vida:
vê-la desfiar seu fio,
que também se chama vida,
ver a fábrica que ela mesma,
teimosamente, se fabrica,
vê-la brotar como há pouco
em nova vida explodida;
mesmo quando é assim pequena
a explosão, como a ocorrida;
mesmo quando é uma explosão
como a de há pouco, franzina;
mesmo quando é a explosão
de uma vida severina."*

João Cabral de Melo Neto

A meus pais, Wilson e Maria da Graça, pelo incentivo incondicional aos meus sonhos e às minhas ambições, bem como pelo imenso amor e dedicação dispensados ao longo de toda a minha vida.

*“Nosso conhecimento é uma gota.
Nossa ignorância é um oceano.”*

Isaac Newton

Agradecimentos

A todo o **Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, pelas minhas formações acadêmica e profissional e pelas oportunidades que me foram concedidas, e, em especial:

- ♣ ao **Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani**, pela orientação, pelos valiosos conselhos e pelo incentivo ao meu crescimento científico;
- ♣ ao **Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá**, pelas primorosas contribuições e pelo exemplo de dedicação à vida acadêmica;
- ♣ ao **Prof. Dr. Marcos Dias de Moura**, pela convivência amigável, pela disponibilidade e pelos numerosos ensinamentos;
- ♣ à **Profa. Dra. Maria Matheus de Sala**, pela autenticidade, pela sinceridade, pelo apoio e pelo exemplo de incentivo e de dedicação à vida acadêmica;
- ♣ à **Profa. Dra. Rosana Maria Reis**, pela disponibilidade e pelo incentivo;
- ♣ ao **Prof. Dr. Hélio Humberto Angotti Carrara**, pela disponibilidade, pelo incentivo e pelo convívio amigável ao longo de minha formação acadêmica e profissional;
- ♣ ao **Prof. Dr. Miguel Angel Sala Di Mateo**, pelas valiosas sugestões e contribuições como assessor deste trabalho;
- ♣ ao **Dr. Francisco Cândido dos Reis**, pelo exemplo de disciplina e de dedicação profissionais e pelas inúmeras contribuições, conselhos e sugestões;

- ♣ aos **Profs Drs. Amaury Lelis Dal Fabro e Luiz de Souza**, pela colaboração na análise estatística;
- ♣ à **Sra. Maria Bernardete Malerbo**, pela gentileza e pela eficiência com que realizou a revisão das referências bibliográficas;
- ♣ ao amigo e companheiro **Fernando Marcos Gomes**, pelo incentivo, carinho e compreensão, e, por abdicar, obstinadamente, de numerosas horas de convívio em comum, em prol da realização deste trabalho;
- ♣ aos colegas da pós-graduação, pela amizade, pelo companheirismo, e pela torcida pelo sucesso mútuo, especialmente, aos Drs. **Adriano Bueno Tavares, Ana Cristina Gomes Premoli, Evaldo Pereira dos Santos, Fabrício da Silva Costa, Humberto Aranha Guimarães, Letícia C. Reis Pereira, Rodrigo Alves Ferreira e Rodrigo Coelho Franco**;
- ♣ à **Dra. Vívian Ferreira Amaral**, pelo incentivo, pela amizade e pelo apoio nas horas difíceis desta breve trajetória;
- ♣ à **Sra. Ilza Alves Rezende Mazzonato**, pela dedicação e eficiência com que secretaria a pós-graduação da tocoginecologia e pela amizade, carinho e primorosas contribuições;
- ♣ à **Sra. Iara Maria Corrêa**, pelo auxílio, pela compreensão e pelas numerosas colaborações no decorrer desta trajetória;
- ♣ aos funcionários da secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, **Rosane Aparecida Cunha Casula, Electra Greene, Ricardo José da Silva**, pela motivação, torcida e

colaboração, e, em especial, à **Claire Taís Montiani Scandar e Reinaldo Vicente Tavares**, pelo carinho e apoio;

- ♣ à **Sra. Maria Albina Vercese Bortoliero**, pela realização das dosagens hormonais e pela amizade e carinho com que trata a todos;
- ♣ ao apoio da equipe de funcionárias do **Centro Médico Comunitário da Vila Lobato**, especialmente à enfermeira **Vera Cristina Bittar Vieira**;
- ♣ às **Dras. Maristela Carbol Patta e Maria Célia Mendes**, pelo auxílio no recrutamento das pacientes;
- ♣ às **pacientes**, pelo carinho e pela cooperação, sem a qual não seria possível a realização deste trabalho;

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo auxílio financeiro concedido.

SUMÁRIO

RESUMO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1.	O Climatério	2
1.2.	A Terapia de Reposição Estrogênica (TRE)	3
1.3.	O Papel dos Progestágenos na Terapia de Reposição Hormonal (TRH)	7
1.4.	Os Efeitos Adversos e a Aderência à TRH	8
1.5.	A Allopregnanolona	12
1.5.1.	Dados sobre a Allopregnanolona	12
1.5.2.	Hipóteses e Racionalidade do Estudo	14
1.6.	Administração Vaginal de Progesterona	18
1.6.1	O Efeito da “Primeira Passagem Uterina”	18
1.6.2	O Gel de Allopregnanolona	20
2	OBJETIVOS	23
3	PACIENTES E MÉTODOS	25
3.1.	Pacientes	26
3.2.	Métodos	29
3.2.1.	Coleta de Sangue e Dosagens Hormonais	33
3.2.2.	Análise Histológica das Biópsias de Endométrio	34
3.2.3.	Droga de Estudo	35
3.2.4.	Efeitos Adversos	35
3.3.	Análise Estatística	37

4.	RESULTADOS	39
4.1.	Tolerabilidade.....	40
4.2.	Sangramento Genital por Deprivação Hormonal.....	41
4.3.	Histologia Endometrial.....	44
4.4.	Dosagens Hormonais.....	51
5.	DISCUSSÃO	56
6.	CONCLUSÕES	76
7.	ANEXOS	78
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

SUMMARY

RESUMO

Objetivos: Avaliar a tolerabilidade e obter dados preliminares referentes aos efeitos endometriais da allopregnanolona, administrada sob a forma de gel, por via vaginal, a pacientes na pós-menopausa em uso de estrogênio-terapia oral, ao longo de 2 ciclos de tratamento, assim como obter dados preliminares do efeito da droga de estudo, nos níveis séricos de gonadotrofinas, estradiol e progesterona.

Pacientes e métodos: Foram incluídas no presente estudo 13 pacientes na pós-menopausa, divididas em 2 grupos: *grupo 1*: primeiras 7 pacientes incluídas no estudo (mediana de idade = 52 anos; mediana de tempo de amenorréia = 2 anos) e *grupo 2*: 6 últimas pacientes (mediana de idade = 55,5 anos; mediana de tempo de amenorréia = 4,3 anos). Todas as pacientes foram submetidas a 2 ciclos consecutivos de tratamento, cada qual com 28 dias de duração, utilizando 2 mg ao dia de valerato de estradiol, por via oral, continuamente, associado ao gel de allopregnanolona a 8%, por via vaginal, nos 10 últimos dias de um único ciclo (*grupo 1*) ou dos 2 ciclos (*grupo 2*). Todas as pacientes foram avaliadas quanto à caracterização dos efeitos adversos e sangramento genital. Coleta de sangue para dosagens hormonais e biópsias de endométrio foram realizadas no 28^o e no 56^o dia de tratamento, nas pacientes do grupo 1 e, apenas, no 56^o, nas do grupo 2.

Resultados: A taxa de aderência ao tratamento foi de 100% nas pacientes de ambos os grupos. A mastalgia foi o efeito adverso mais freqüente (4 casos), seguido pela cefaléia e pela dor abdominal (2 casos cada), todos estes relacionados ao uso do valerato de estradiol. Uma paciente referiu prurido vulvar durante o uso do gel de allopregnanolona.

Todos os efeitos adversos foram leves e não interferiram na utilização das medicações prescritas. Não houve diferença significativa ($P = 1,0$) entre as proporções de sangramento genital por privação hormonal após um (23,1%) ou dois ciclos de utilização da allopregnanolona (33,3%). Não encontramos diferença significativa ($P = 0,27$) entre as proporções de endométrio secretor e proliferativo após um (57,1% e 42,9%, respectivamente) ou dois ciclos (16,7% e 66,6%) de uso da allopregnanolona. Contudo há uma aparente redução da percentagem de endométrio secretor após 2 meses de utilização da allopregnanolona, quando comparada a um único ciclo de uso desta droga. Não houve diferença estatisticamente significante entre os níveis séricos de FSH, LH, estradiol ou progesterona após um ciclo com valerato de estradiol exclusivamente, quando comparados a um ou dois ciclos de uso da allopregnanolona.

Conclusões: Observamos boa tolerabilidade à administração vaginal do gel de allopregnanolona a mulheres na pós-menopausa, em uso de estrogênio terapia oral com valerato de estradiol, refletida pela baixa incidência de efeitos adversos e pela boa aceitabilidade à terapêutica. Aparentemente, a allopregnanolona não interfere nos níveis séricos de gonadotrofinas, estradiol e progesterona. Estudos com maiores casuística e tempo de seguimento são necessários para se determinar os efeitos endometriais desta nova droga, e, conseqüentemente, da sua possível utilização futura, nos diversos esquemas de terapia de reposição hormonal vigentes.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the tolerability and to obtain preliminary data regarding the endometrial effects of allopregnanolone, administered in the form of a gel by the vaginal route to postmenopausal women on oral estrogen therapy, along two cycles of treatment, and to obtain preliminary data about the effect of the drug under study on serum gonadotropin, estradiol and progesterone levels.

Patients and methods: Thirteen postmenopausal women were divided into 2 groups: *group 1*: the first 7 patients admitted to the study (median age = 52 years; median time of amenorrhea = 2 years), and *group 2*: last 6 patients (median age = 55.5 years; median time of amenorrhea = 4.3 years). All patients were submitted to 2 consecutive treatment cycles of 28 days each continuously taking 2 mg estradiol valerate a day by the oral route in combination with 8% allopregnanolone gel by the vaginal route during the last 10 days of a single cycle (*group 1*) or of 2 cycles (*group 2*). All patients were evaluated in terms of adverse effects and genital bleeding. Blood samples were collected for hormonal measurements and endometrial biopsies were taken on the 28th and 56th days of treatment in group 1 patients and only on the 56th day in group 2 patients.

Results: The rate of compliance with treatment was 100% for the patients of both groups. Mastalgia was the most frequent adverse effect (4 cases), followed by headache and by abdominal pain (2 cases each), all of them related to the use of estradiol valerate. One patient reported vaginal pruritus during the use of the allopregnanolone gel by the vaginal route. All adverse effects were mild and none of them interfered with the use of the prescribed medications. There was no significant difference ($P = 1.0$) between the

proportions of genital bleeding due to hormonal deprivation after one (23.1%) or two cycles of allopregnanolone (33.3%). Also, no significant difference ($P = 0.27$) was found between the proportions of secretory and proliferative endometrium after one (57.1% and 42.9%, respectively) or two cycles (16.7% and 66.6%) of allopregnanolone. However, there was an apparent reduction in the percentage of secretory endometrium after 2 months of allopregnanolone compared to a single cycle of this drug. There was no significant difference between serum FSH, LH, estradiol or progesterone levels after one cycle with estradiol valerate exclusively, compared to one or two cycles of allopregnanolone.

Conclusions: We observed good tolerability of vaginal administration of allopregnanolone gel to menopausal women on oral estrogen treatment with estradiol valerate, as shown by the low incidence of adverse effects and by the good acceptability of treatment. Apparently allopregnanolone does not interfere with serum gonadotrophin, estradiol or progesterone levels. Studies on a larger series and with a longer follow-up time are needed to determine the endometrial effects of this new drug and consequently the possibility of its future use in the different schemes of hormonal replacement therapy currently available.

As referências bibliográficas foram normatizadas de acordo com:
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical
Journals.” *Ann Intern Med* 1997;126:36-47.

As abreviaturas dos periódicos seguem o *Index Medicus*, 2000.