

CLÁUDIO BASBAUM

EFEITO TÓPICO DA PROGESTERONA SOBRE O ENDOMÉTRIO:
ASPECTOS HISTOLÓGICOS

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do título de Doutor em Ciências

CAMPINAS

1976

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

MAGNÍFICO REITOR:

Prof.Dr. Zeferino Vaz

COORDENADOR GERAL DA UNICAMP:

Prof.Dr. Paulo Gomes Romeo

COORDENADOR GERAL DAS FACULDADES:

Prof.Dr. Rogério Cezar de Cerqueira Leite

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DIRETOR DA FACULDADE:

Prof.Dr. José Aristodemo Pinotti

DIRETOR ASSOCIADO:

Prof. Dr. John Cook Lane

CHEFES DOS DEPARTAMENTOS E PROFESSORES TITULARES:

Prof.Dr. Armando de Aguiar Pupo

Prof.Dr. Aureliano Baptista da Fonseca

Prof.Dr. Bernardo Beiguelman

Prof.Dr. Décio Silveira Pinto de Moura

Prof.Dr. Gottfried Koberle

Prof.Dr. José Aristodemo Pinotti

Prof.Dr. José Lopes de Faria

Prof.Dr. José Martins Filho

Prof.Dr. Luiz Sergio Leonardi

Prof.Dr. Manuel Pereira

Prof.Dr. Nubor Orlando Facure

Prof.Dr. Oswaldo Vital Brazil

Prof.Dr. Reginaldo Zaccara de Campos

Prof.Dr. Silvio dos Santos Carvalhal
Prof.Dr. Vicente Amato Neto

PROFESSORES EMÉRITOS

Prof.Dr. Antonio Augusto de Almeida
Prof.Dr. Gabriel Oliveira da Silva Porto

À minha mãe

que ao lado de meu saudoso pai sempre deu
amizade e compreensão

À Helô

que mesmo nas horas difíceis
me deu seu apoio

Aos meus filhos

para que venho tentando dar
o melhor exemplo

À memória de meu pai,
maior amigo que
partiu tão cedo

Injusto seria não fazer uma homenagem a todos aqueles que de várias maneiras contribuíram para que fosse possível alcançar mais esta etapa de minha vida profissional.

Agradeço:

Ao Prof. Dr. Zeferino Vaz, Magnífico Reitor da UNICAMP e ao Prof. Dr. José A. Pinotti, Diretor da Faculdade de Ciências Médicas pela oportunidade concedida em apresentar esta tese.

Ao Prof. Dr. José A. Pinotti, velho amigo e orientador desta tese, que me deu a mão desde os primeiros momentos de minha formação médica. Seu exemplo e entusiasmo foram a razão direta para esta realização.

Aos Drs. Reynaldo Neves de Figueiredo e Hélio Ceballos, respectivamente Superintendente do IAMSPE e Diretor do Hospital do Servidor Público "Francisco Morato de Oliveira" pelas facilidades concedidas para a obtenção do nosso material de pesquisa.

Ao bom amigo, Prof. Dr. Geraldo Rodrigues de Lima, minha especial gratidão pelo constante estímulo, apoio irrestrito e dedicada atenção, sem o que não teria sido possível a realização deste trabalho.

Ao amigo e competente anátomo-patologista, L. C. Mattosinho França, pela inestimável colaboração na leitura das preparações e realização das fotomicrografias, indispensáveis à apresentação de nosso material.

Ao Prof. Dr. Otávio Germek, que gentilmente efetuou a análise estatística deste trabalho

Aos colegas do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HSPE que direta ou indiretamente nos auxiliaram, em particular, aos Drs. Hartmut Grabert, Rogério B. Sawaya, Antonio Carlos de Moura Cunha, Cornélio V. Frota, Elver Colombo e Sidney Lacroza Garcia.

Aos colegas do Setor de Reprodução Humana do HSPE, Drs. Same Jorge Goes e Iguacy Wulkan pela bondade que tiveram em substituir minhas atividades durante meu afastamento.

Ao amigo Prof. Dr. Jorge S. Souen pelos conselhos prestados.

À Sra. Nair Rodrigues de Lima que com amizade, carinho e paciência muito nos ajudou.

À Srta. Sonia Maria P. Parlatori pelo auxílio na bibliografia.

À Srta. Maria do Carmo Neves pela dedicação no cuidadoso trabalho de datilografia, revisão e montagem desta tese.

À Srta. Iracema Yamashiro pela ajuda diária prestada durante to
do o tempo de elaboração do nosso texto.

Ao amigo Meca pelo criativo trabalho fotográfico.

Ao Carlos Alberto Reis pela ajuda no serviço xerográfico.

E a todos aqueles que com seu estímulo propiciaram o desenvolvime
mento desta pesquisa.

CONTEÚDO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	1
2. PROPOSIÇÃO	8
3. MATERIAL E MÉTODO	10
1. Glândulas	21
2. Estroma	22
3. Inflamação	22
4. Fibrose	22
5. Hiperplasia adenomatosa	22
4. ANÁLISE DOS RESULTADOS	39
A. Grupo I	39
B. Grupo II	54
5. COMENTÁRIOS	58
6. CONCLUSÕES	70
7. RESUMO	71
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

1. INTRODUÇÃO

Ao atingir a maturidade sexual o organismo feminino começa a apresentar, de forma periódica, hemorragias endometriais.

A mulher com plena capacidade reprodutiva, passa por duas fases anatômicas e fisiológicas distintas, em cada ciclo menstrual. A primeira dominada pelos estrogênios, e a segunda, pela progesterona.

De fato, inúmeras modificações morfológicas e funcionais ocorrem no folículo vazio após a postura ovular, permitindo-o se transformar no assim chamado corpo lúteo, cuja primeira descrição se deve a Regner de Graaf (1672); este o chamou de "substância glandulosa que hernia para fora do testículo feminino". Prenant (1898), morfologista puro, publicou importante estudo histológico do corpo lúteo, considerando-o como glândula de secreção interna, conceito novo para aquela época. Pouco mais tarde reconheceu Fraenkel (1901), de forma pioneira, a primordial importância do corpo lúteo na manutenção da prenhez, ao realizar experiências em coelhas.

Estes dados, considerados revolucionários, motivaram grandes polêmicas entre os clínicos, até que seu mecanismo foi bem elucidado por dois biólogos franceses, Bouin e Ancel (1910).

Estes descreveram, pela primeira vez, os estadios da evolução histológica do endométrio de coelhas sob a influência do corpo lúteo. Interpretaram este processo como fenômeno preparatório à nidação do ovo; demonstraram ainda que a destruição experimental daquela estrutura provocava o desmoronamento da mucosa uterina, esclarecendo assim o seu significado funcional.

Isolaram Corner e Allen (1929) do corpo lúteo uma substância ativa que administrada a coelhas castradas, imediatamente após o coito, provocava não somente as modificações endometriais descritas por Bouin e Ancel (1910), mas também assegurava a evolução normal da prenhez. A este extrato ativo crudeo-se o nome de progestina.

Logo aprofundaram-se os estudos sobre esta substância, culminando em 1934 com o isolamento e o reconhecimento de sua estrutura química, o que foi efetuado por grupos distintos de investigadores (Allen e Wintersteiner, 1934; Butenandt e Westphal, 1934, Hartman e Wettstein, 1934 e Slotta et al., 1934). De comum acordo, decidiram chamá-la de Progesterona (Fig. 1).

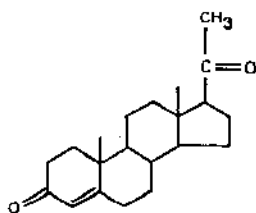


Fig. 1 - Forma estrutural da progesterona.

É, como se sabe, formada por 21 átomos de carbono (Fig. 2) e se deriva do colesterol e da pregnenolona, via delta-4.

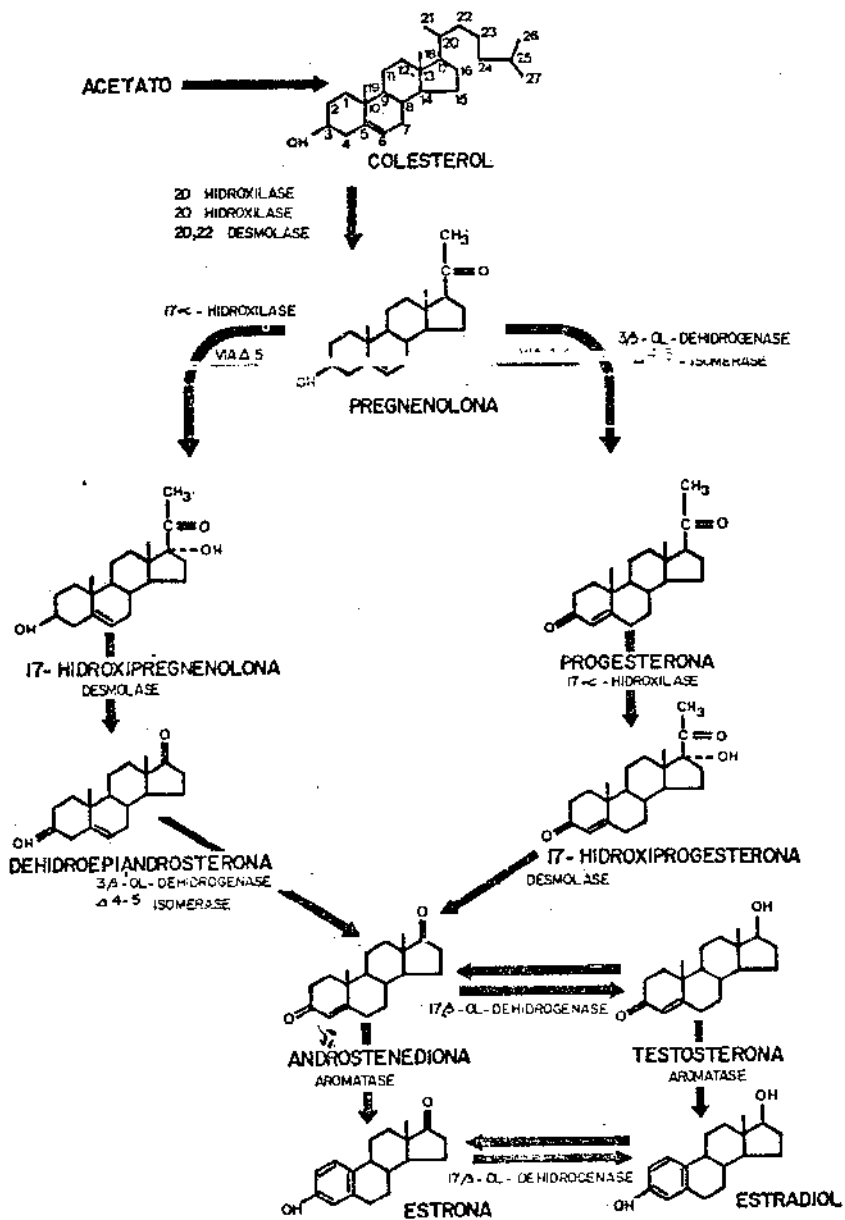


Fig. 2 - Esteroidogênese ovárica.

Exerce ação sobre os tecidos sensibilizados pelos es trogênios. Deposita-se no tecido gorduroso e é metabolizada pelo fígado; elimina-se principalmente pela urina sob forma conjugada com ácido glucurônico (sal sódico de glucuronato de pregnanediol). Este catabolito corresponde a 20% de esteróide plasmático ativo ligado às albuminas na circulação.

A progesterona isolada apresenta-se sob forma de pó cristalino branco ou amarelado, praticamente insolúvel em água; inúteis foram os esforços no sentido de diluir grandes quantidades para que pudesse ser terapêuticamente eficaz.

Tão logo isolada e sintetizada, preconizou-se sua aplicação terapêutica; Makepeace et al. (1937) usando este este róide, obtiveram bloqueio ovulatório em coelhas. Sua aplicação aos seres humanos, entretanto, foi difícil em consequência da rapidez que, como se sabe, é metabolizada pelos tecidos. De fato, requer injeções a curto intervalo de tempo, seu custo é elevado e a via de administração pouco tolerada.

Sua rápida transformação metabólica levou os pesquisadores a procurarem novos preparados sintéticos de efeitos farmacológicos semelhantes, dotados de maior potência, vida mē dia mais longa e eficientes por via oral.

Assim, surgiu a era dos progestogênios de síntese. Inhoffen e Hohlweg (1938) obtiveram a etisterona ao introduzirem

um radical etinil na posição 17 da testosterona, convertendo-a no primeiro progestínico de síntese para uso oral e capaz de produzir boa resposta luteínica em coelhas. Nos seres humanos, entretanto, a dose para tanto requerida se aproximava dos limites da hepatotoxicidade. Djerassi et al. (1954), retirando o radical metila do carbono 19, sintetizaram a noretisterona, composto ativo por via oral e cinco vezes mais potente do que o esteróide primitivo. Sua atividade progestacional e seus efeitos anovulatórios na mulher, ficaram bem estabelecidos com os trabalhos de Rock et al. (1957).

Foram definidos os efeitos biológicos da progesterona sobre o crescimento e a diferenciação do endométrio. As glândulas sofrem dilatação, as células ficam maiores e com vacúolos no seu interior, o estroma modifica-se pelo edema e suas células se apresentam de maior volume, poliédricas e com núcleos pequenos. A vascularização torna-se aumentada e surgem as arteríolas espiraladas. As alterações glandulares foram denominadas de secretórias e, as estromatosas, deciduais. Estes aspectos são bem conhecidos e muito bem caracterizados dentro do ciclo menstrual, como nos foi dado a conhecer por Noyes et al. (1950).

Alterações morfológicas semelhantes, porém não idênticas, são impostas pelos progestogênios sintéticos. Realmente,

Pincus (1965) descreveu as modificações sequenciais típicas do endométrio pelo uso de preparados estroprogestacionais. Dependendo da dose, observa-se no primeiro ou segundo dia, persistência do padrão proliferativo habitual; segue-se o rápido desenvolvimento de uma fase tipicamente secretória, culminando em pouco tempo, com endométrio similar ao visto entre o 19º e 20º dia de um ciclo menstrual padrão. Em continuidade advém um período durante o qual as glândulas endometriais sofrem variados graus involutivos. O edema do estroma é simultâneo e progressivo, culminando frequentemente com aspecto pré-decidual ou pseudo-decidual. Rodrigues de Lima et al. (1968), em nosso meio, empregaram 2 a 4 vezes a dose utilizada por Pincus (1965) e constataram as mesmas alterações, porém de aparecimento mais precoce.

De posse do conhecimento destas alterações endometriais provocadas pelos progestogênios, tanto por via oral como parenteral, passaram os autores a empregá-los na terapêutica dos estados hiperplásticos e do adenocarcinoma endometrial. Assim, Wellenbach e Rakoff (1951), Kistner (1959), Kelley e Baker (1961), Varga e Henriksen (1961), Wentz (1964), Anderson (1965), Bergsjö (1965), Kistner et al. (1965), Steiner et al. (1965), Smith et al. (1966), Wentz (1966), Kistner e Griffiths (1968), Maqueo et al. (1969), Calderon et al. (1969),

Moe (1972), Grabert (1974), Maruffo et al. (1974), Rozier e Underwood (1974) e Tseng e Gurpide (1975), entre outros, o fizeram.

Da mesma forma, como se verá adiante, conhecem-se as modificações impostas pelos progestogênios sintéticos quando empregados localmente sobre o endométrio normal e patológico (Truskett, 1964; Wentz, 1964; Doyle e Clewe, 1968; Hustin, 1970; Scommegna et al., 1970; Martinez-Manautou et al., 1974; Scommegna et al., 1974; Velasco et al., 1974; Martinez-Manautou, 1975; Martinez-Manautou et al., 1975; Wan, 1975; Hagenfeldt e Landgren, 1975a,b; Mall-Haefli et al., 1975).

2. PROPOSIÇÃO

Conhecem-se as alterações morfológicas do endométrio humano provocadas pela administração prolongada de progestogênios sintéticos, tanto por via oral como parenteral; estas noções têm permitido seu emprego na regulação do processo reprodutivo e em algumas patologias do endométrio, como a hiperplasia adenomatosa e o adenocarcinoma endometrial.

Devido ao fato da curta vida média metabólica da progesterona pura necessita-se, para ser terapeuticamente eficaz, de empregar repetidas e elevadas doses por via parenteral; daí pouco se saber sobre as modificações que, sendo usada por longo período de tempo, possa causar sobre o endométrio humano. De forma similar, poucos são os conhecimentos sobre as alterações produzidas pela aplicação local do medicamento.

Propusemo-nos investigar quais os efeitos que se fariam sentir sobre a morfologia do endométrio humano normal, pela ação tópica e contínua da progesterona. Para tanto, e como se verá adiante, nos utilizamos do Progestasert^R, dispositivo que continuamente libera aquele hormônio.

O esteróide, veiculado por um sistema intra-uterino, com microcronoliberação regulada, foi inicialmente usado com

finalidade contraceptiva. Também o usamos com o mesmo propósito, porém, procuramos estudar as modificações histológicas do endométrio em vários intervalos de tempo.

Constatando-se, depois, a importância das alterações glandulares e estromais observadas em nossa primeira série de casos, acudiu-nos a idéia de empregar o mesmo sistema em portadoras de hiperplasia adenomatosa, o que poderia sem dúvida constituir, em casos especiais, nova forma de administrar o medicamento para a eventual cura daquela patologia endometrial.

3. MATERIAL E MÉTODO

Estudaram-se 71 pacientes atendidas, no período compreendido entre 1974 e 1976, no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" de São Paulo. Foram, as pacientes, separadas em dois grupos, a saber:

Grupo I - Compreende 64 pacientes normais, eumenorrêicas e férteis que procuraram o Serviço para a contracepção.

Devido a patologias clínicas associadas, tinham contra-indicação para o uso de contraceptivos orais. Como alternativa indicou-se o dispositivo intra-uterino; nenhuma paciente apresentava patologia genital que impedisse o seu uso. Para tanto, a título de experimentação, usamos um novo modelo, que logo adiante descreveremos.

Grupo II - Compreende 7 pacientes que apresentaram sangramento uterino após a menopausa. O exame morfológico do endométrio obtido por curetagem uterina revelou o diagnóstico de hiperplasia adenomatosa. As pacientes de números 1 e 6, referiam o uso de estriol* sendo que a última citada, havia suspenso a droga há 6 meses; as de números 4 e 5 tomavam há

* "Ovestrion", Laboratório Organon do Brasil.

longo tempo injeções mensais de benzoato de estradiol*. Os casos de nº 2, 3 e 7 não haviam recebido qualquer medicação hormonal.

Nenhuma delas, quer na anamnese, quer no exame ginecológico, apresentava patologia orgânica detetável.

Em todas indicou-se histerectomia total abdominal e o exame clínico pré-operatório acusou ausência de adequadas condições cirúrgicas. Por isso, programou-se usar agentes progesteracionais, objetivando o tratamento clínico da moléstia. Aplicou-se, então, o dispositivo liberador local de progesterona.

Após anotar os dados anamnésticos habituais, realizava-se minucioso exame ginecológico, colhia-se material para a citologia oncótica cêrvico-vaginal e, por fim, a colposcopia.

O dispositivo intra-uterino, como se disse, foi o "Progestasert^R" (Uterine Progesterone System-UPS**, conforme mostra a Foto 1.

* "Benzognoestril", Laboratório Sarsa.

** Alza Corporation - Palo Alto - Califórnia (Representada no Brasil por Recofarma S.A. Indústria Química e Farmacêutica.

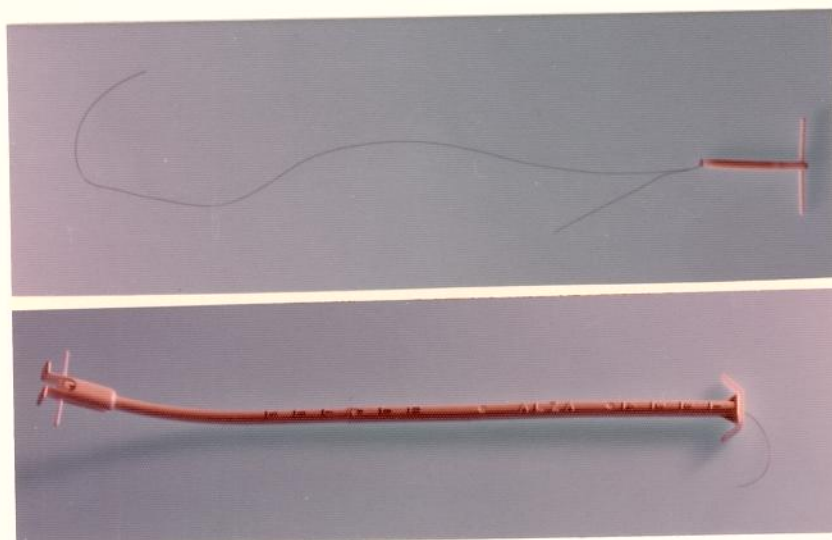


Foto 1 - Progestasert.

Todos os dispositivos foram aplicados durante o fluxo menstrual (3º ao 5º dia). Feita antissepsia prévia rigorosa por embrocção e tamponamento da cavidade vaginal com cloreto de benzalconio a 1:1000, pinçou-se o lábio anterior do colo a fim de retificar o eixo uterino. Após histerometria, introduziu-se o sistema liberador obedecendo a técnica clássica (Fig. 3).

Trata-se de um aparelho em forma de T, com um braço vertical medindo 3,6 cm de comprimento e 3 mm de espessura, e o ramo horizontal, 3,1 e 1,5 cm, respectivamente. A secção vertical é oca e representa o reservatório do esteróide.

Na base do dispositivo há uma cauda que indica sua presença e serve para remoção.

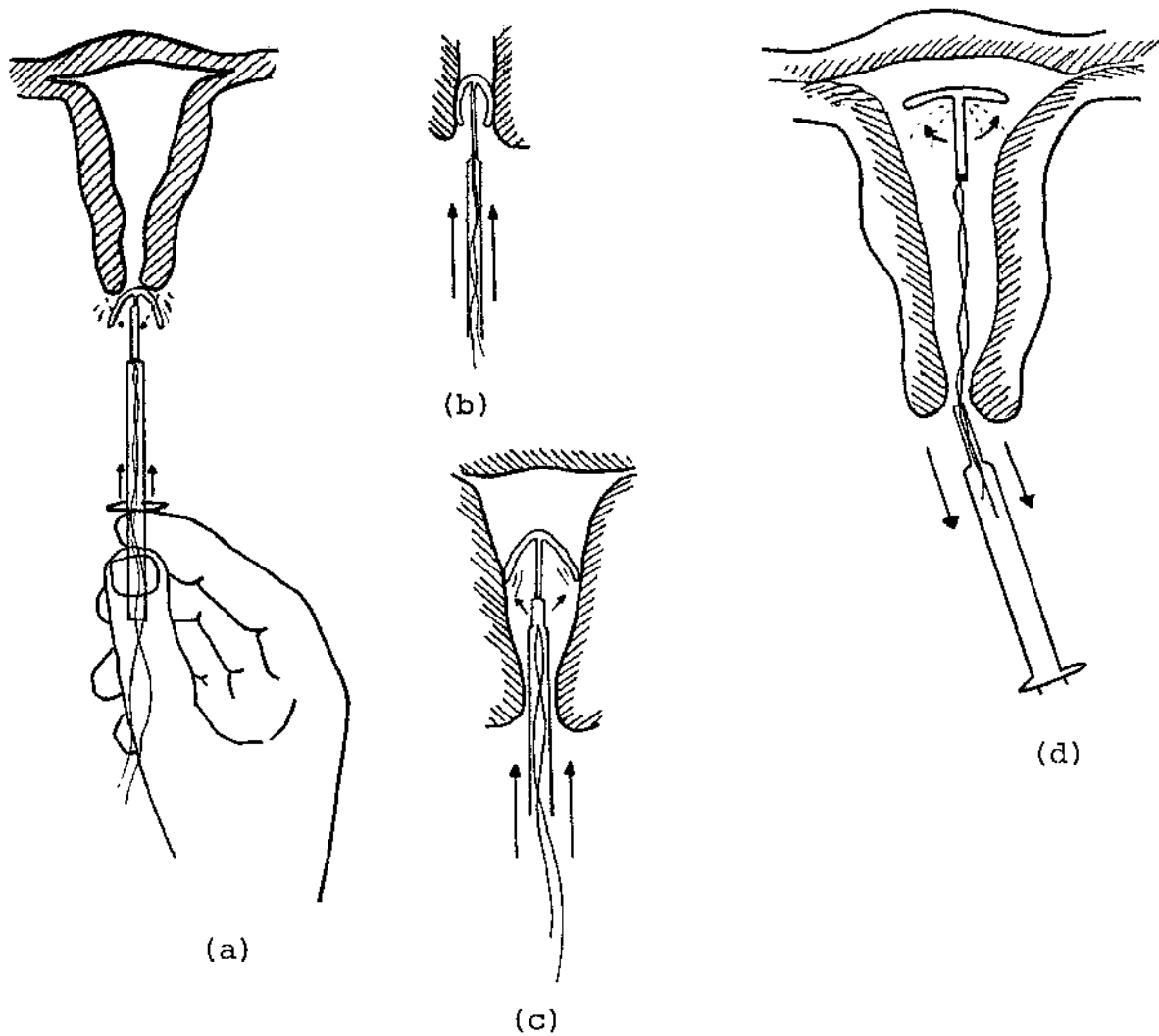


Fig. 3- Técnica de introdução do dispositivo.

As pacientes do Grupo I foram examinadas clinicamente após 30 e 180 dias. Ao fim de 12 meses todos os dispositivos foram retirados. Nessa ocasião fazia-se biopsia do endométrio, independentemente da fase do ciclo menstrual, com o propósito de estudar as características histológicas daquele tecido.

Realizaram-se 64 biopsias; 24 na fase proliferativa (subgrupo IA), 36 no período dito secretório (subgrupo IB) e, por fim, em 4 pacientes amenorréicas (subgrupo IC). Nessas, o fragmento tissular foi obtido entre 3 e 7 meses após o último fluxo menstrual.

No tocante às portadoras de hiperplasia adenomatosa (Grupo II) aplicou-se o "Progestasert" entre 1 e 8 meses após a curetagem diagnóstica. Nos casos de nº 3 e 5 realizou-se uma biopsia de controle, no momento da introdução. Além destas coletas prévias, todos os casos foram acompanhados por biopsias seriadas (de uma a seis), a intervalos de tempo que variaram de 1 a 6 meses, exceto o caso nº 4, cujo primeiro controle fêz-se 11 meses após a inserção do dispositivo.

As biopsias foram executadas mercê da cureta de Novak, em geral na face anterior do útero; às vezes eram percorridas outras áreas, quando a quantidade de tecido era escassa.

Todo material coletado era fixado em solução de formol a 10% e incluído em parafina. As secções de corte tinham, em média, 5 micra de espessura. A técnica de coloração utilizada foi a da hematoxilina-eosina. A leitura foi feita através de microscopia óptica, com aparelho Zeiss, empregando-se aumentos de 100 a 400 vezes.

A idade das pacientes do Grupo I estava compreendida entre 22 e 44 anos, com média de 34; 53 eram brancas, 7 pardas ou negras e, por fim, 4 amarelas.

Eram todas eumenorréicas ou apresentavam ocasionais e discretas alterações do ciclo, que nos permitiram classificá-las como tal.

O número de gestações prévias foi de 1 a 11 (média de 6); o de partos variou de 0 a 9 (média de 4,5); 2,5 abortamentos foi média por paciente, muitos deles intencionais, com finalidade de limitação do plano familiar.

No Quadro 1 encontram-se as indicações que justificaram o uso do dispositivo intra-uterino como método contraceptivo e, como se percebe, obedeceram sempre a motivos de ordem médica. As mais frequentes foram: hipertensão arterial, diabete clínico ou gestacional, varizes de membros inferiores, disritmia cerebral, displasia mamária, passado trombo-embólico,

QUADRO 1

Indicações diversas para o uso do dispositivo nas pacientes do Grupo I

Indicações (Moléstias)	Grupo I Número de Pacientes	
Hipertensão arterial		6
Hipertensão arterial	Diabete gestacional	3
Hipertensão arterial	Varizes dos membros inferiores	8
Hipertensão gestacional	Displasia mamária	3
Hipertensão arterial	Convulsão com ACO*	
Varizes dos membros inferiores		1
Hipertensão arterial	Diabete Icterícia idiopática	1
Hipertensão arterial	Enxaqueca com ACO	1
Hipertensão arterial	Pielonefrite bilateral	
Refluxo vesico uretral		1
Hipertensão arterial	Hepato-esplenomegalia	1
Hipertensão arterial	Varizes dos membros inferiores	
Cloasma com ACO		1
Hipertensão arterial	Nefrite Ganho ponderal excessivo com ACO	1
Hipertensão arterial	Disritmia cerebral	2
Hipertensão arterial	Varizes dos membros inferiores	
Tromboflebite do membro inferior		1
Varizes dos membros inferiores	Enxaqueca com ACO	2
Varizes dos membros inferiores		6
Varizes dos membros inferiores	Intolerância ao ACO	2

continua

continuação

Indicações (Moléstias)	Grupo I Número de Pacientes	
Varizes dos membros inferiores	Gravidez com micro- dose contínua 3 cesáreas anteriores	1
Diabete gestacional		2
Disritmia cerebral		2
Disritmia cerebral	Displasia mamária	1
Intolerância acentuada aos ACO		3
Icterícia com ACO		1
Enxaqueca com ACO		2
Cefaléia com ACO	Displasia mamária	3
Displasia mamária		6
Embolia pulmonar	Trombose pélvica	1
Trombose cerebral puerperal		1
Miastenia grave		1
	TOTAL :	64

* ACO = Anticoncepcional oral

estória de abortamento intencional e efeitos adversos à anti-concepção oral, tais como enxaqueca, icterícia, cefaléia e intolerância gástrica.

As pacientes do Grupo I, tiveram os dispositivos aplicados no período compreendido entre abril de 1974 e abril de 1975. Mantiveram-no por 12 a 13 meses, exceto as pacientes nº 1 e 54, nos quais aqueles aparelhos foram retirados após 7 meses, devido à amenorréia e por auto-solicitação; no caso nº 39 foi extraído no 10º mês, em consequência de processo inflamatório pélvico.

O Quadro 2 aponta as qualificações das pacientes do Grupo II. Todas pertenciam à raça branca e a idade variou entre 48 e 63 anos, com média de 55; a média da paridade foi 3 e, apenas a paciente nº 5, contava 5 abortamentos prévios.

Neste quadro acham-se também relacionadas as indicações para o uso do dispositivo, que em verdade, constituíram a contra-indicação para a cirurgia. Em sua maioria foram representadas por hipertensão arterial ou cardiopatia hipertensiva, diabete e obesidade, em geral associados. No mesmo quadro consta ainda o tempo decorrido entre o diagnóstico e a introdução do sistema liberador assim como o tempo de uso no momento em que foram executadas as biopsias seriadas.

QUADRO 2

Idade, tempo de menopausa, indicações para uso do dispositivo, tempo decorrido entre o diagnóstico e a introdução, e tempo de uso no momento das biopsias, referentes às pacientes do Grupo II

Caso Nº	Idade	Tempo de Menopausa (anos)	Indicação para uso do dispositivo	Tempo decorrido entre o diagnóstico e a introdução (meses)	Tempo de uso no momento das biopsias
1	55	5	Cardiopatia hipertensiva. Coronariopatia. Diabete	2 1/2	4 meses 8 meses 12 meses (Curetagem de prova)
2	59	10	Hipertensão arterial. Diabete. Obesidade.	1 1/2	5 meses 11 meses 13 meses (Retirado)
3	62	25	Cardiopatia hipertensiva. Diabete. Obesidade.	1 1/2	BE* na introdução 4 meses 5 meses 6 meses 8 meses
4	59	10	Hipertensão arterial. Mal asmático	8	BE na introdução 11 meses 12 meses continua

continuação

Caso Nº	Idade	Tempo de Menopausa (anos)	Indicação para uso do dispositivo	Tempo decorrido entre o diagnóstico e a introdução (meses)	Tempo de uso no momento das biopsias
5	63	12	Hipertensão arterial descompensada. Obesidade	6	BE na introdução 1 mês 2 meses 3 meses 4 meses 6 meses 8 meses
6	48	5	Cardiopatia hipertensiva. Obesidade	1	BE na introdução 1 1/2 mês 2 1/2 meses
7	54	2 1/2	Hipertensão arterial. Obesidade	1 1/2	1 mês

* BE = Biopsia do Endométrio.

Para a análise dos dados histológicos consideramos as características das glândulas (proliferativa, secretora, mista, suprimida); aspecto do estroma (compacto, frouxo, decidual); presença ou ausência de inflamação e se aguda ou crônica; presença ou ausência de fibrose; presença ou ausência de hiperplasia. Para cada item, a fim de se ter melhor noção quantitativa, utilizamos as expressões escasso e abundante como, com minudência, passamos a descrever.

1. GLÂNDULAS

Proliferativas: de pequeno calibre, com células cilíndricas de citoplasma basofílico, pseudo-estratificação nuclear e atividade mitótica presente.

Secretoras: de trajeto sinuoso, luzes amplas, núcleos mediais ou basais, ausência de mitoses, vacúolos de secreção supra e/ou infranucleares.

Mistas: onde havia a combinação de aspectos proliferativos e secretores na mesma unidade.

Suprimidas: de calibre variável em geral reduzido e exauridas de secreção; células cubóides ou achatadas com citoplasma eosinofílico sem vacuolização; núcleos ocupando toda a altura do corpo celular, sem apresentar atividade mitótica.

2. ESTROMA

Compacto: formado por células fusiformes, citoplasma escasso e polar, presença de atividade mitótica, núcleo alongado, escasso espaço intercelular.

Frouxo: constituído por células estreladas de citoplasma acidofílico pouco abundante, núcleos alongados ou arredondados, atividade mitótica ausente e abundante espaço intercelular.

Decidual: formado por células poligonais de citoplasma acidofílico abundante, núcleos centrais arredondados, atividade mitótica ausente e escasso espaço intercelular.

3. INFLAMAÇÃO

Aguda: quando presentes estavam focos de necrose e exsudação de neutrófilos.

Crônica: quando haviam linfócitos e plasmócitos.

4. FIBROSE: quando existiam fibroblastos intercalados com quantidades variáveis de fibras colágenas.

5. HIPERPLASIA ADENOMATOSA: glândulas com calibres variados, brotamentos externos, distribuídos em arranjo compacto, com

escasso estroma intercelular. Células epiteliais cilíndricas com citoplasma pálido, eosinofílico sem vacuolização, núcleos pseudo-estratificados e pleomórficos com cromatina moderadamente densa, e presença de mitoses. As células do estroma tem citoplasma escasso.

No Quadro 3 encontram-se as legendas utilizadas como roteiro para as descrições histológicas e a apresentação de dois exemplos hipotéticos, para orientar o leitor.

No Quadro 4 apresentamos os resultados da descrição histológica de cada caso do Grupo I e a fase do ciclo no momento da biopsia; ao lado, anotamos os números das respectivas preparações. Utilizamos um sistema de sinais (+) para permitir melhor noção de conjunto.

No Quadro 5 constam, em separado, os resultados histológicos dos endométrios (Fórmulas Sintéticas) das pacientes biopsiadas na primeira fase do ciclo (subgrupo IA).

O Quadro 6, por sua vez, exhibe os mesmos achados, agora referentes às pacientes do subgrupo IB (biopsias praticadas na segunda metade do ciclo).

Para comparar os resultados, entre os dois subgrupos, empregou-se o teste do χ^2 .

QUADRO 3

Roteiro de descrição histológica (legendas)

GLÂNDULAS	1- Proliferativas
	2- Com secreção
	3- Mistas
	4- Atróficas
	Itens A- Escassa
	B- Abundante
ESTROMA	1- Compacto
	2- Frouxo
	3- Decidual
	Itens A- Escasso
	B- Abundante
INFLAMAÇÃO	0- Ausente
	1- Presente
	Itens A- Aguda
	B- Crônica
FIBROSE	0- Ausente
	1- Presente
	Itens A- Escassa
	B- Abundante
HIPERPLASIA	Y- Presente
ADENOMATOSA	(-) Ausente

Exemplos: 1A- 1B- 1B- 1A- Y
 4A- 2A- 0- 0- (-)

QUADRO 4

Tabela geral de descrição histológica (Grupo I)

Caso Nº	Lâmina Nº	Ciclo (Dia)	Glândulas						Estroma					Inflamação				Fibrose																			
			Proliferativas		Com secreção		Mistas		Suprimidas		Escassa		Abundante		Compacto		Frouxo		Decidual		Escasso		Abundante		Absente		Presente		Amiada		Crônica		Absente		Presente		Escassa
			1	2	3	4	A	B	1	2	3	A	B	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
1	S75- 989	amenor rêia 6 meses				x	x				x		x		x								x		x												
2	S75-2321	46♀		x				x							x										x											x	
3	S75-2328	4♀				x	x							x										x													
4	S75-2351	13♀		x			x								x									x													
5	S75-2407	18♀		x				x							x									x													
6	S75-2424	6♀		x			x								x									x													
7	S75-2527	27♀		x				x							x									x													
8	S75-2958	22♀				x	x								x									x		x											
9	S75-2593	33♀		x				x							x									x		x											
10	S75-2643	14♀	x							x					x									x												x	
11	S75-2661	11♀		x				x							x									x													
12	S75-2721	46♀		x				x			x				x									x													
13	S75-2720	21♀		x			x				x				x									x													
14	S75-2755	12♀		x			x				x				x									x													
15	S75-2792	2♀		x			x				x				x									x													
16	S75-2791	amenor rêia 3 meses				x	x				x				x		x							x		x											
17	S75-2885	11♀		x			x				x				x									x													
18	S75-3010	35♀		x				x							x									x													
19	S75-3090	11♀				x	x								x									x													
20	S75-3180	49♀		x			x								x									x													
21	S75-3194	10♀		x			x								x		x							x													
22	S75-3239	33♀		x			x								x									x													
23	S75-3238	27♀		x			x								x									x		x											
24	S75-3256	11♀		x			x								x									x													
25	S75-3347	14♀				x	x			x					x									x													
26	S75-3349	14♀		x			x								x									x		x											
27	S75-3571	18♀		x			x								x									x		x											
28	S75-3572	15♀		x			x								x									x		x											
29	S75-3585	20♀				x	x								x									x		x											
Soma parcial			1	21	2	5	22	6	2	3	24	16	13	19	10	2	8	23	6	4	2																

continua

continuação

Caso Nº	Lâmina Nº	Ciclo (Dia)	Glândulas					Estroma					Inflamação			Fibrose					
			1 Proliferativas	2 Com secreção	3 Mistas	4 Suprimidas	5 Escassa	6 Abundantes	1 Compacto	2 Frouxo	3 Decidual	4 Escasso	5 Abundante	0 Ausente	1 Presente	2 Aguda	3 Crônica	0 Ausente	1 Presente	2 Escassa	3 Abundante
30	875-3630	319				x	x			x			x					x			
31	875-3638	229				x	x			x			x					x			
32	875-3637	179				x	x			x			x					x			
33	875-3721	239		x						x	x			x				x			
34	875-3848	149		x			x			x	x			x				x			
35	875-4303	329				x	x			x				x				x			
36	875-4455	389		x			x			x				x				x			
37	875-4510	309		x						x	x			x				x			
38	875-4591	39				x	x			x				x				x			
39	875-4806	179			x		x			x	x			x				x			
40	875-4891	99	x							x				x				x			
41	875-5084	259		x			x			x	x			x				x			
42	875-5103	59				x	x			x				x				x			
43	875-5170	209			x		x			x				x				x			
44	875-5183	329				x	x			x	x			x				x			
45	875-5225	159		x			x			x	x			x				x			
46	875-5275	59				x	x			x				x				x			
47	875-5416	49		x			x			x	x			x				x			
48	875-5575	99			x		x			x				x				x			
49	875-5582	229		x			x			x				x				x			
50	875-5664	89		x			x			x	x			x				x			
51	875-5707	199				x	x			x				x				x			
52	875-5706	amenor rêia 6 meses				x	x			x				x				x			
53	875-5778	389		x			x			x	x			x				x			
54	875-5849	amenor rêia 7 meses		x			x			x				x				x			
55	875-5838	29			x		x			x				x				x			
56	875-5886	229				x	x			x				x				x			
Soma parcial			1	11	4	11	24	2	4	1	22	10	17	14	13	4	9	20	7	7	0

continua

continuação

Caso Nº	Lâmina Nº	Ciclo (Dia)	Glândulas					Estroma				Inflamação			Fibrose									
			1 Proliferativas	2 Com secreção	3 Mistas	4 Suprimidas	5 Escassa	6 Abundantes	1 Compacto	2 Frouxo	3 Decidual	4 Escasso	5 Abundante	0 Ausente	1 Presente	2 Aguda	3 Crônica	0 Ausente	1 Presente	2 Escassa	3 Abundante			
57	S75-5885	269	x			x			x	x		x						x						
58	S75-5925	179	x			x			x	x		x						x						
59	S75-5932	179			x	x			x	x		x						x						
60	S75-5933	299	x				x		x	x		x						x						
61	S75-6191	19	x			x			x	x		x	x					x						
62	S75-6708	169	x			x			x	x		x						x						
63	S76-2274	119	x						x	x		x						x						
64	S75-2571	159	x			x			x	x		x	x					x						
Soma parcial			1	6	0	1	6	1	0	0	8	3	5	6	2	1	1	8	0	0	0			
			1	2	3	4	A	B	1	2	3	A	B	0	1	A	B	0	1	A	B			
			1	21	2	5	22	6	2	3	24	16	13	19	10	2	8	23	6	4	2			
			1	11	4	11	24	2	4	1	22	10	17	14	13	4	9	20	7	7	0			
			1	6	0	1	6	1	0	0	8	3	5	8	2	1	1	8	0	0	0			
			Total			3	38	6	17	52	9	6	4	54	29	35	39	25	7	18	51	13	11	2

QUADRO 5

Fórmulas sintéticas de descrição histológica. Pacientes do subgrupo IA

Caso Nº	Fórmulas			
	Glândulas	Estroma	Inflamação	Fibrose
3	4A	3B	O	O
4	2A	3A	1B	O
6	2A	3A	O	O
10	1A	1A	1B	1B
11	2B	3A	O	O
14	2A	3A	1B	O
15	2A	3A	O	O
17	2A	2A	O	O
19	3A	3A	O	O
21	2A	3A	1A	O
24	2A	3A	O	O
25	3A	1B	O	O
26	2A	3B	1B	O
34	2A	3A	O	1A
38	4A	3B	1A	O
40	1A	1B	O	O
42	4A	3B	O	O
46	4A	3B	O	O
47	2A	3A	1A	O
48	3A	1B	O	O
50	2A	3A	1A	O
55	4A	3B	O	O
62	2A	3B	1B	O
63	1A	3A	O	O

QUADRO 6

Fórmulas sintéticas de descrição histológica. Pacientes do subgrupo IB

Caso Nº	Fórmulas			
	Glândulas	Estroma	Inflamação	Fibrose
2	2A	3A	1B	1B
5	2B	3A	0	0
7	2B	3B	0	0
8	4A	3B	1B	1A
9	2B	3A	0	0
12	2B	2B	0	0
13	2A	2B	0	0
18	2B	3B	0	0
20	2A	3A	0	0
22	2A	2B	0	0
23	2A	3A	0	1A
27	2A	3B	0	0
28	2A	3A	0	0
29	4A	3B	1B	0
30	4A	3B	1B	0
31	4A	3B	1B	0
32	4A	3B	1B	0
33	2B	3A	0	0
35	4A	3B	1B	1A
36	2A	3B	0	0
37	2B	3A	0	0
39	3A	3A	0	0
41	2A	3A	1B	1A
43	3A	1B	0	0
44	4A	3B	1A	0

continua

continuação

Caso Nº	Glândulas	Fórmulas		
		Estroma	Inflamação	Fibrose
45	2A	3A	0	0
49	2A	1B	1B	1A
51	4A	3B	0	0
53	2A	3A	1B	1A
56	4A	3B	1B	1A
57	2A	3A	0	0
58	2A	3B	0	0
59	4A	3B	0	0
60	2B	3A	0	0
62	2A	3B	0	0
64	2A	3B	1A	0

No Quadro 7 encontram-se os resultados morfológicos dos endométrios das pacientes amenorrêicas (subgrupo IC).

Para melhor esclarecimento, consignou-se no Quadro 8 em números absolutos e percentuais a sùmula dos resultados globais de todas as pacientes do Grupo I.

No Quadro 9 encontram-se os dados histològicos das pacientes do Grupo II, anotados ao lado dos números das respectivas lâminas.

O Quadro 10 aponta as fórmulas sintéticas de descrição histològica referentes às várias biopsias seriadas.

Finalmente, no Quadro 11 cotejamos a qualificação histològica dos endométrios das pacientes do Grupo I nos vários momentos da biopsia em números absolutos e seus respectivos percentuais.

QUADRO 7

Fórmulas sintéticas de descrição histológica. Pacientes do subgrupo IC

Caso Nº	Fórmulas			
	Glândulas	Estroma	Inflamação	Fibrose
1	4A	3B	1B	1A
16	4A	3B	1A	1A
52	4A	3B	1B	0
54	2A	2A	1B	1A

QUADRO 8

Súmula dos resultados. Números absolutos e percentuais (Grupo I)

	Números absolutos	%
Glândulas		
Proliferativas	3	4,7
Com secreção	38	59,4
Mistas	5	9,3
Suprimidas	<u>18</u>	<u>26,6</u>
Total	64	100,0
Estroma		
Compacto	6	9,3
Frouxo	4	6,3
Decidual	<u>54</u>	<u>84,4</u>
Total	64	100,0
Inflamação		
Aguda	7	10,9
Crônica	18	28,1
Ausente	<u>39</u>	<u>61,0</u>
Total	64	100,0
Fibrose		
Escassa	11	17,1
Abundante	2	3,1
Ausente	<u>51</u>	<u>79,8</u>
Total	64	100,0

QUADRO 9
Tabela geral de descrição histológica (Grupo II)

Caso Nº	Lâmina Nº	Glândulas					Estroma				Inflamação			Fibrose			Hiperplasia					
		Proliferativas	Com secreção	Mistas	Suprimidas	Escassa	Abundante	Compacto	Frouxo	Decidual	Escasso	Abundante	Ausente	Presente	Aguda	Crônica	Ausente	Presente	Escassa	Abundante	Presente	Ausente
1	S74-349AB	x				x	x					x									x	
	S74-4414		x			x	x				x	x						x	x		x	
	S74-7062		x			x		x			x	x									x	x
	S75-2793	x				x			x		x	x						x	x			x
2	S74-6122	x					x			x		x									x	
	S75-2532				x	x			x				x									x
	S75-6805				x	x			x			x										x
	S76- 555				x	x			x			x										x
3	S75-1967	x					x			x		x									x	
	S75-2882	x					x			x		x									x	
	S75-5282			x	x				x			x										x
	S75-6876			x	x				x			x										x
4	S74-5576	x				x	x			x		x									x	
	S76-2736			x	x				x			x										x
	S76-3166			x	x				x			x										x
	S74-6775AB	x				x	x			x		x										x

continua

continuação

Caso Nº	Lâmina Nº	Glândulas					Estroma				Inflamação			Fibrose			Hiperplasia			
		1 Proliferativas	2 Com secreção	3 Migrações	4 Endométrias	5 Escassa	6 Abundante	1 Compacto	2 Frouxo	3 Decidual	4 Escasso	5 Abundante	0 Ausente	1 Presente Aguda	2 Crônica	0 Ausente	1 Presente Escassa	2 Abundante	K Presente	(-) Ausente
5	875-2930	x				x	x					x							x	
	875-3569	x				x						x							x	
	875-4458				x	x						x								x
	875-5108				x	x						x				x	x			x
	875-6061				x	x						x				x	x			x
	875-7203				x	x						x				x				x
	876- 613				x	x						x				x	x			x
6	876- 891	x					x					x							x	
	876-2518		x									x								x
	876-3268		x									x								x
7	876-1411	x				x						x							x	
	876-3042				x	x							x							x

QUADRO 10

Fórmulas sintéticas de descrição histológica. Pacientes do Grupo II

Caso Nº		Fórmulas				
		Glân <u>du</u> las	Estro <u>ma</u>	Infla <u>ma</u> ção	Fibro <u>se</u>	Hiperplasia adenomatosa
1	Curetagem	1B	1A	0	0	Y
	1º controle	3A	1A	0	1A	Y
	2º controle	3A	3A	0	0	Y
	3º controle	2A	3B	0	1A	(-)
2	Curetagem	1A	1B	0	0	Y
	1º controle	4A	3A	1B	0	(-)
	2º controle	4A	3A	0	0	(-)
	3º controle	4A	3A	0	0	(-)
3	Curetagem	1A	1B	0	0	Y
	BE* na introdução	1A	1A	0	0	Y
	1º controle	4A	3A	0	0	(-)
	2º controle	4A	3A	0	0	(-)
	3º controle	4A	3A	0	0	(-)
4	Curetagem	1B	1A	0	0	Y
	1º controle	4A	3A	0	0	(-)
	2º controle	2B	3B	0	0	(-)
5	Curetagem	1B	1A	0	0	Y
	BE na introdução	1B	1B	0	0	Y
	1º controle	1B	3A	0	0	Y
	2º controle	4A	3A	0	0	(-)

continua

continuação

Caso Nº		Fórmulas				
		Glându las	Estro ma	Infla mação	Fibro se	Hiperplasia adenomatosa
5	3º controle	4A	3A	0	0	(-)
	4º controle	4A	3A	0	1A	(-)
	5º controle	4A	3A	0	0	(-)
	6º controle	4A	3A	0	1A	(-)
6	Curetagem	1B	1A	0	0	Y
	1º controle	2A	3A	0	0	(-)
	2º controle	2A	3A	0	0	(-)
7	Curetagem	1B	1A	0	0	Y
	1º controle	4A	3B	1A	0	(-)

* Biopsia do Endométrio.

QUADRO 11

Qualificação histológica dos endométrios das pacientes do Grupo I. Números absolutos e percentuais

	1ª Fase		2ª Fase		Amenorréia	
	Números absolutos	%	Números absolutos	%	Números absolutos	%
Glândulas						
Proliferativas	3	12,5	0	0,0	0	0,0
Com secreção	13	54,1	24	66,5	1	25,0
Mistas	3	12,6	2	5,5	0	0,0
Suprimidas	5	20,8	10	28,0	3	75,0
Total	24	100,0	36	100,0	4	100,0
Estroma						
Compacto	4	16,7	2	5,6	0	0,0
Frouxo	1	4,1	2	5,6	1	25,0
Decidual	19	79,2	32	88,8	3	75,0
Total	24	100,0	36	100,0	4	100,0
Inflamação						
Presente	9	37,5	13	36,2	0	0,0
Ausente	15	62,5	23	63,8	4	100,0
Total	24	100,0	36	100,0	4	100,0
Fibrose						
Presente	2	8,3	8	22,2	3	75,0
Ausente	22	91,7	28	77,8	1	25,0
Total	24	100,0	36	100,0	4	100,0

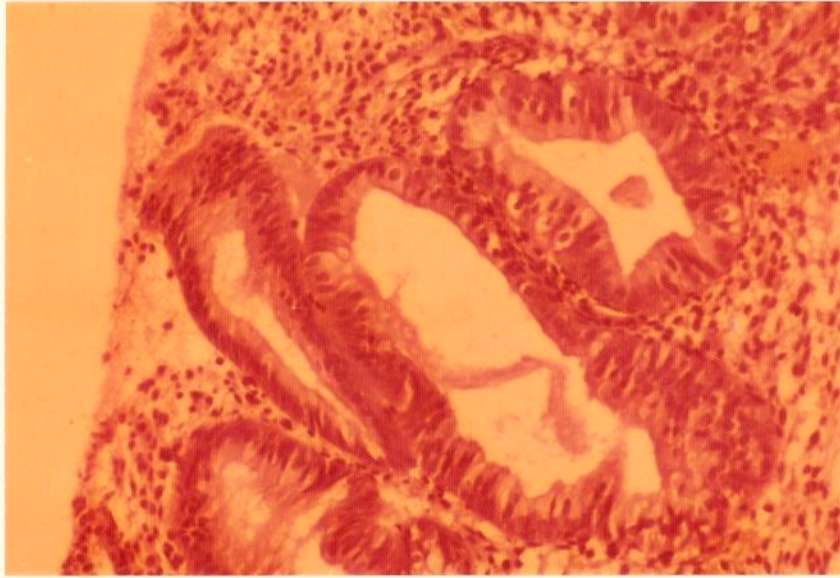
4. ANÁLISE DOS RESULTADOS

A. GRUPO I

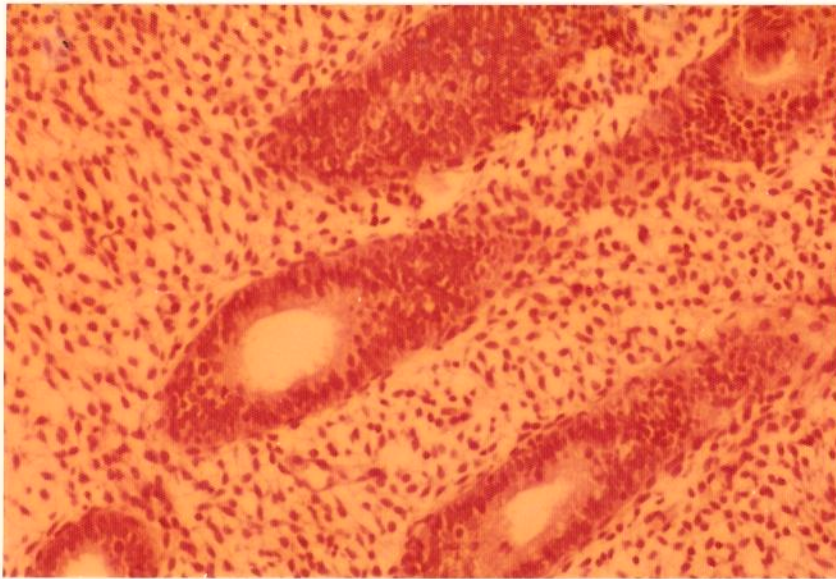
A análise do Quadro 5 demonstra, de forma evidente, os efeitos progesteronais exercidos pelo sistema liberador sobre endométrios obtidos na primeira fase do ciclo. Observa-se que apenas 3 dos 24 casos (12,5%) (10, 40 e 63), exibiram glândulas exclusivamente proliferativas distribuídas em estroma compacto, portanto, sem ação luteal.

Em 3 pacientes (12,5%), não obstante a persistência de alguns aspectos proliferativos, o endométrio exibiu zonas glandulares ou estromais que refletem, sem dúvida, certo efeito progesteronal, por vezes ocupando extensas áreas, em tudo semelhante àqueles quadros histológicos vistos nos estados de assincronismo estroprogesterativo (casos 19, 25 e 48) - Fotomicrografia 1.

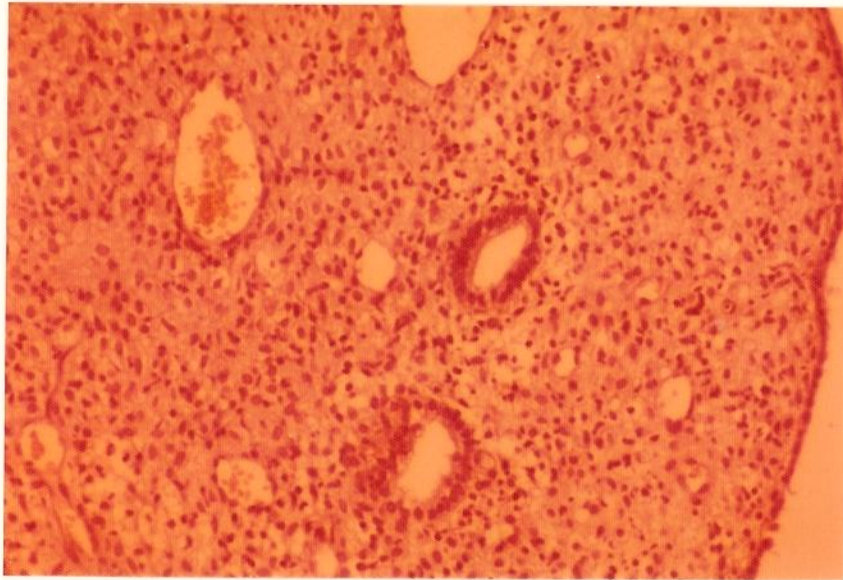
Nos demais 18 casos (75%) o efeito luteínico foi inquestionável, fazendo-se de modo global e intenso (Fotomicrografias 2, 3 e 4): à semelhança daquele observado em face da administração de progestogênios sistêmicos. Realmente, os endométrios das pacientes 4, 6, 11, 14, 15, 17, 21, 24, 26, 34, 47, 50 e 62 (54,1%) exibiram os aspectos glandulares



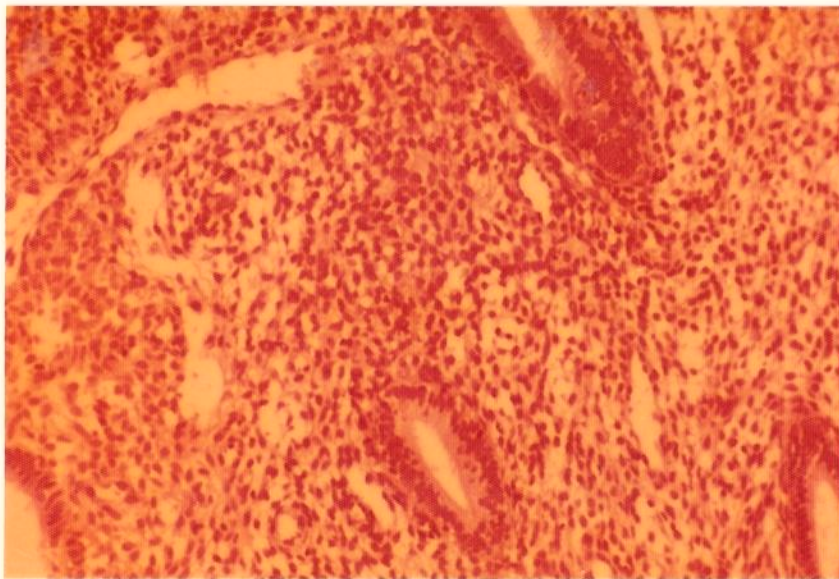
Fotomicrografia 1. Caso nº 19 do Grupo I. 11º dia do ciclo. Glândula mista. Estroma frouxo. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-3090.



Fotomicrografia 2. Caso nº 11 do Grupo I. 11º dia do ciclo. Glândulas secretoras. Estroma frouxo. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2661.



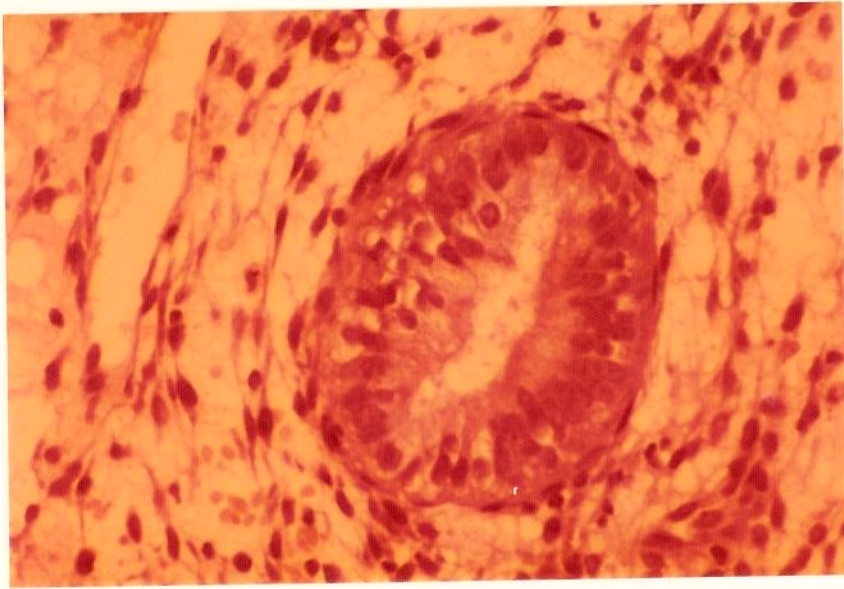
Fotomicrografia 3. Caso nº 11 do Grupo I. 11º dia do ciclo. Glândulas suprimidas. Estroma decidual. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2661.



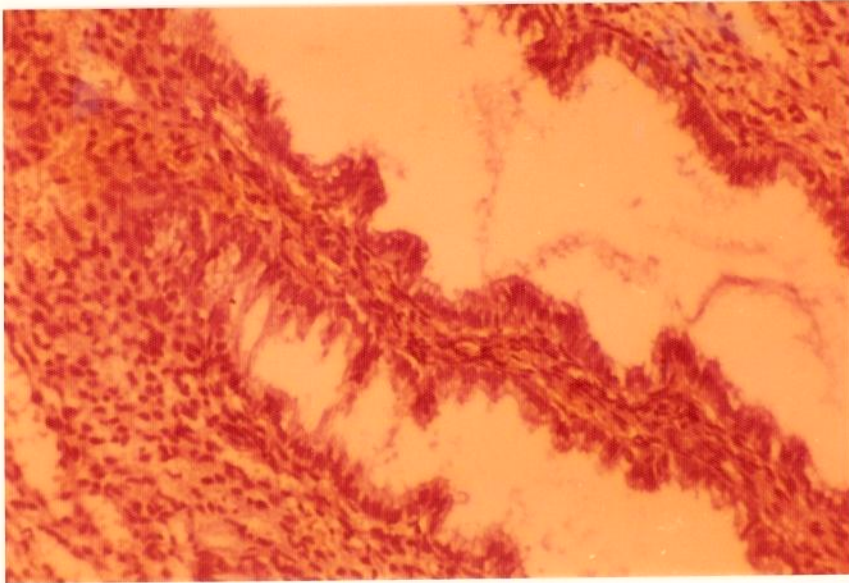
Fotomicrografia 4. Caso nº 21 do Grupo I. 10º dia do ciclo. Glândulas secretoras. Estroma frouxo e decidual focal. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-3194.

secretórios clássicos, sendo vistas amplas glândulas tortuosas atapetadas por epitélio de revestimento com vacuolização sub ou supranuclear. Em muitas o bordo era serrilhado, evidenciando-se secreção intraluminal (Fotomicrografia 5). De permeio, visualizava-se edema e reação decidual do estroma (Fotomicrografias 2 e 3). Nos casos 3, 38, 42, 46 e 55 (20,8%), as glândulas eram suprimidas (Fotomicrografia 3), demonstrativas de exaustão secretória, expressão histológica usada por alguns autores. Como se percebeu no Quadro 5, a reação decidual foi quase uma constante; com efeito, esteve presente em 19 casos (79,2%), inclusive associada com glândulas tipo misto ou proliferativo (casos 19 e 63) (Fotomicrografias 1 e 4). Se catalogarmos como secretórios os endométrios com glândulas mistas irregulares, a incidência dos efeitos da progesterona sobre o endométrio proliferativo se eleva a 87,5%.

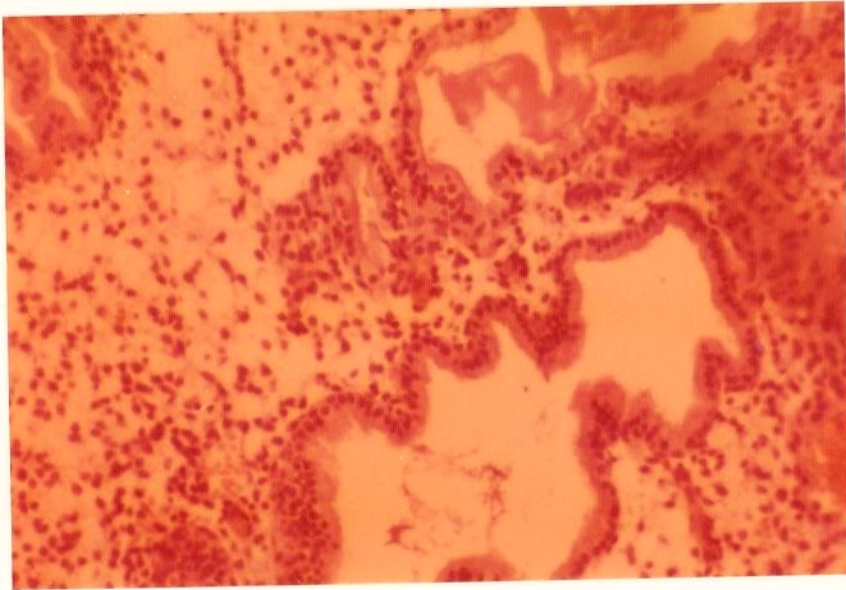
O estudo detalhado do Quadro 6 mostra subsídios que demonstram os efeitos secretores exercidos pelo "Progesta sert" sobre o endométrio obtido na segunda fase. A análise da porção glandular revela 24 casos (66,6%) tipicamente secretórios (Fotomicrografias 6, 7, 8, 9 e 10) (casos 2, 5, 7, 9, 12, 13, 18, 20, 22, 23, 27, 28, 33, 36, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 58, 60, 62 e 64). Em 10 endométrios (28,0%) constatou-se pronunciado efeito progestacional que progrediu até completa



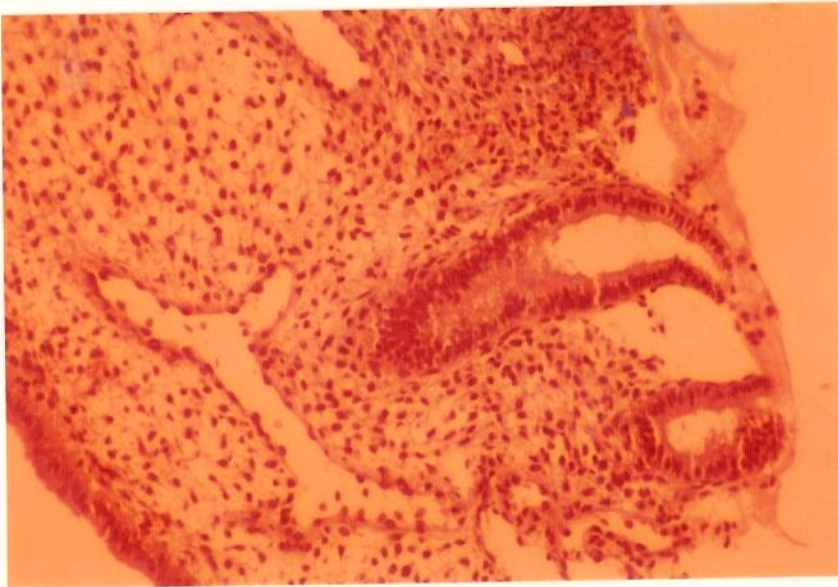
Fotomicrografia 5. Caso nº 19 do Grupo I. 11º dia do ciclo. Detalhe de glândula secretora. Estroma frouxo. Coloração H.E. Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-3090.



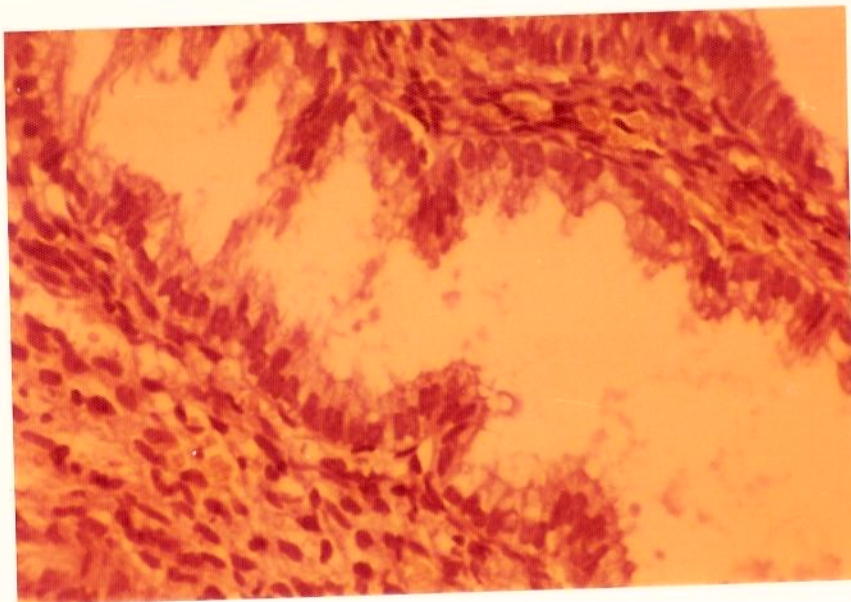
Fotomicrografia 6. Caso nº 12 do Grupo I. 46º dia do ciclo. Glândula secretora. Estroma frouxo. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2721.



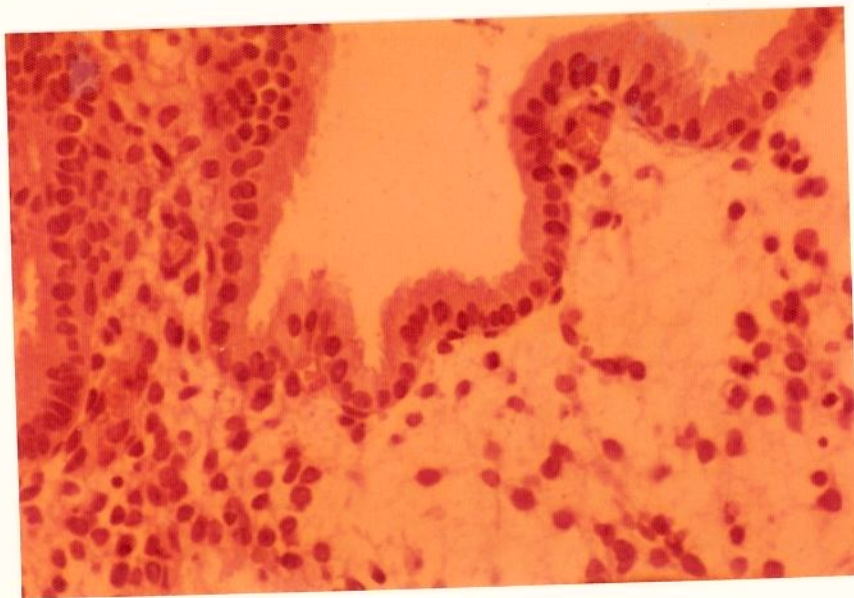
Fotomicrografia 7. Caso nº 33 do Grupo I. 23º dia do ciclo.
Glândulas secretoras. Estroma frouxo. Coloração H.E.
Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-3721.



Fotomicrografia 8. Caso nº 9 do Grupo I. 33º dia do ciclo.
Glândula secretora. Estroma decidual. Coloração H.E.
Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2593.



Fotomicrografia 9. Caso nº 12 do Grupo I. 46º dia do ciclo. Detalhe de glândula secretora. Estroma frouxo. Coloração H.E. Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2721.



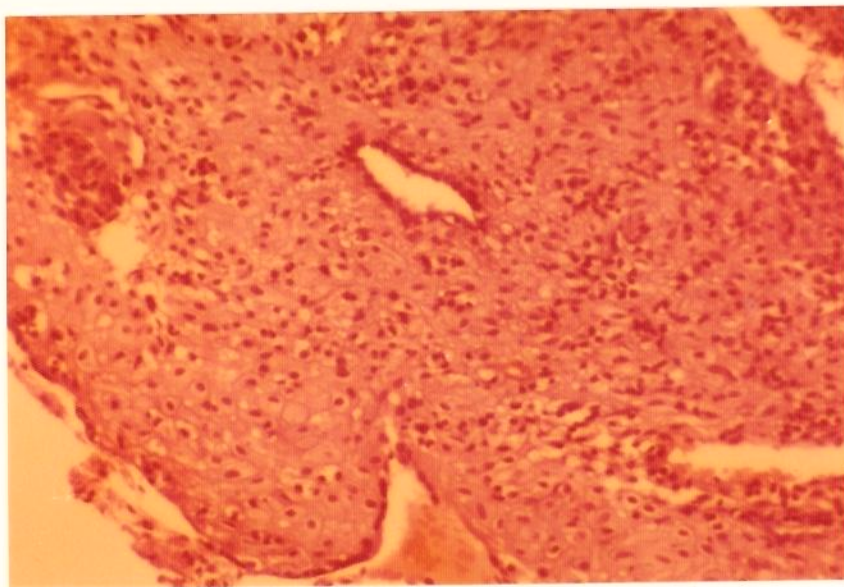
Fotomicrografia 10. Caso nº 33 do Grupo I. 23º dia do ciclo. Detalhe de glândula secretora. Estroma frouxo. Coloração H.E. Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-3721.

supressão glandular (casos 8, 29, 30, 31, 32, 35, 44, 51, 56 e 59) (Fotomicrografias 11, 12, 13 e 14).

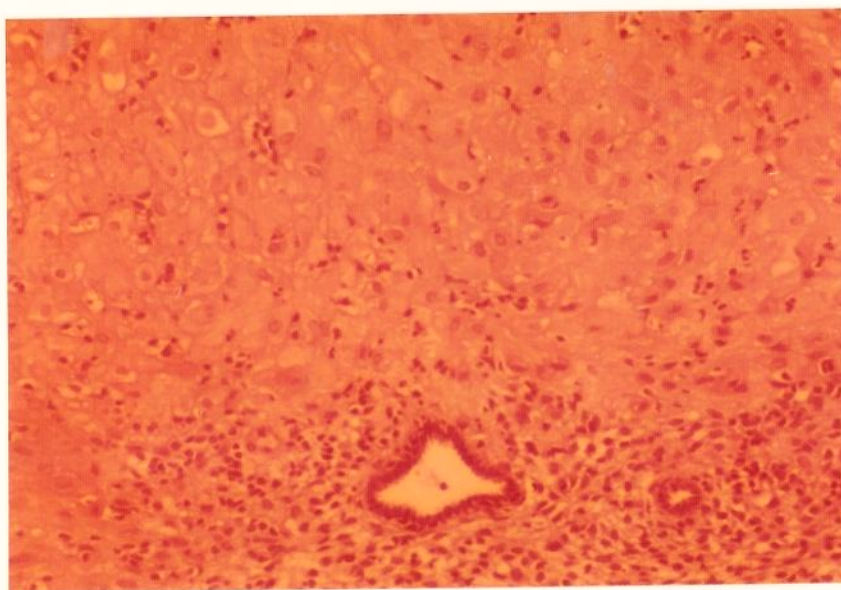
Em apenas 2 pacientes (casos 39 e 43) encontramos, no endométrio, sinais indetificadores de menor efeito luteínico, representado por glândulas do tipo misto. Todavia, no primeiro (39), já havia esboço de reação decidual.

Dentro da mesma linha de raciocínio que utilizamos para as pacientes do grupo IA, a somatória dos endométrios secretores típicos, mistos, suprimidos ou em exaustão secretória, alcança o total de 100% de efeitos progesteracionais exercidos ou reforçados pelo "Progestasert".

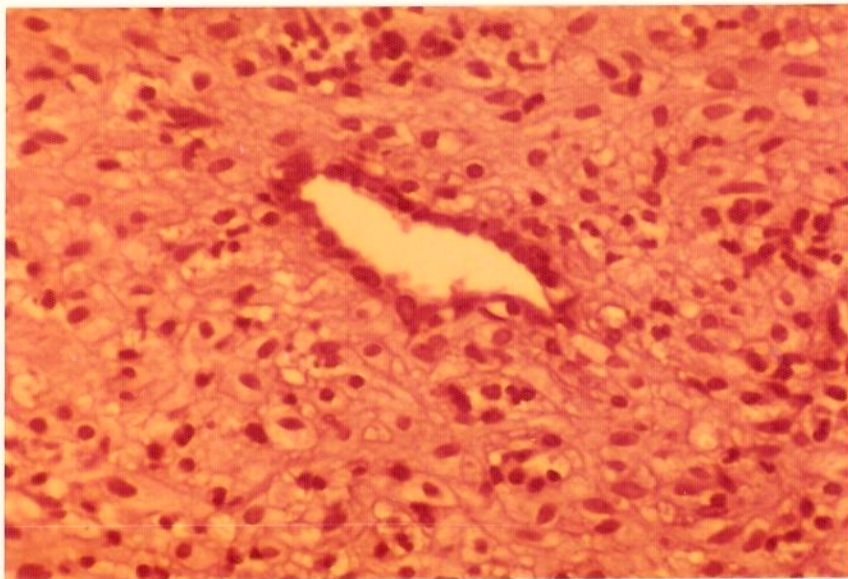
Outro aspecto histológico conspícuo e frequente que se observou neste grupo, à semelhança do que ocorreu no grupo IA, foi identificado ao nível do estroma. Assim, em 32 endométrios (88,8%) esteve presente a reação decidual e, em mais da metade dos casos de forma intensa e difusa (casos 2, 5, 7, 8, 9, 18, 20, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 39, 41, 44, 45, 51, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 62 e 64) (Fotomicrografia 15). Esta manifestação do estroma, inexistente no ciclo menstrual normal, só ocorre na vigência de gravidez, pelo efeito de contraceptivos orais ricos em progestogênicos ou quando da administração sistêmica isolada desses últimos.



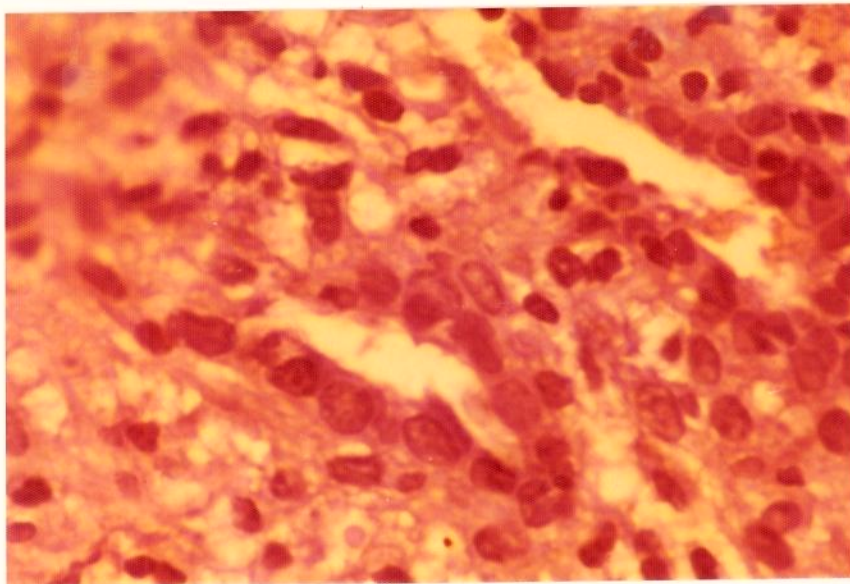
Fotomicrografia 11. Caso nº 8 do Grupo I. 22º dia do ciclo. Glândula suprimida. Estroma decidual. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2558.



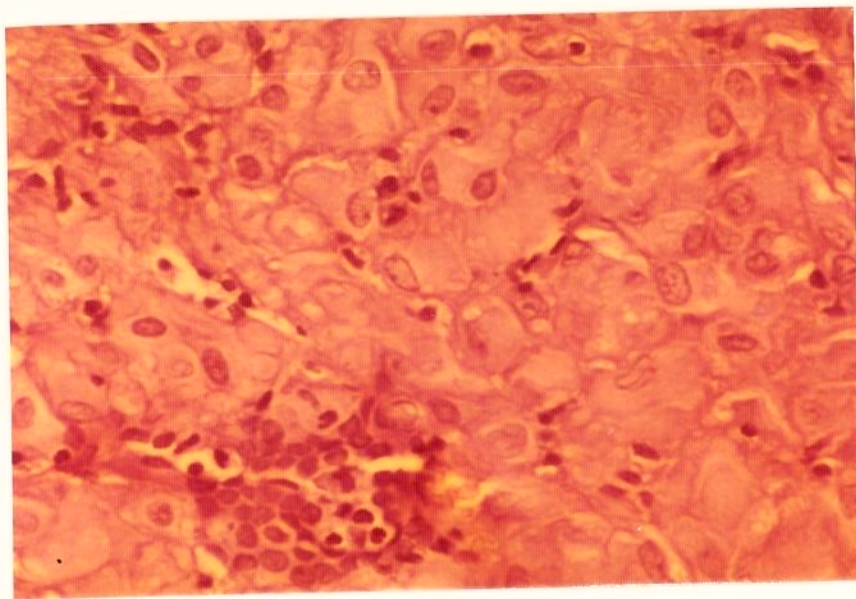
Fotomicrografia 12. Caso nº 33 do Grupo I. 23º dia do ciclo. Glândula suprimida. Estroma decidual. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-3721.



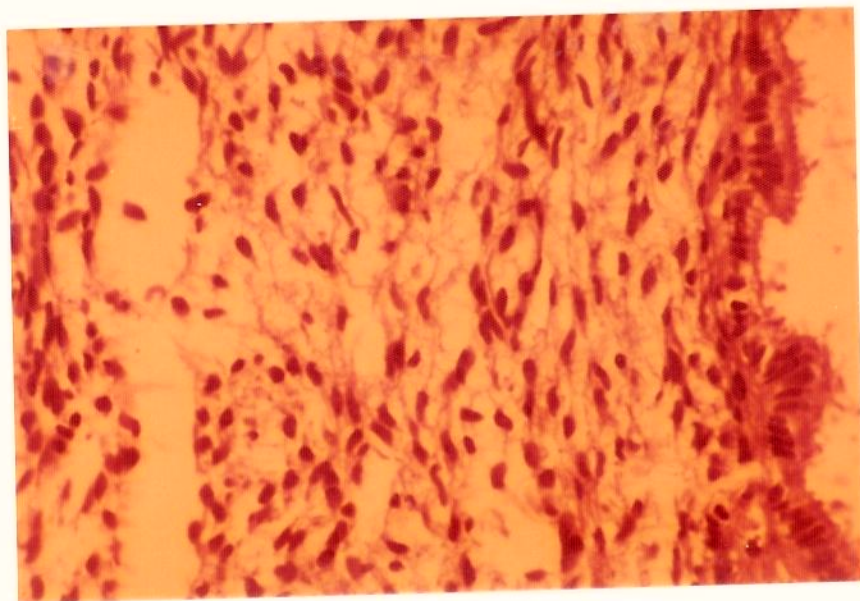
Fotomicrografia 13. Caso nº 8 do Grupo I. 22º dia do ciclo. Glândula suprimida. Estroma decidual. Coloração H.E. Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Amp. 3 x. Lâmina S75-2558.



Fotomicrografia 14. Caso nº 8 do Grupo I. 22º dia do ciclo. Detalhe de glândula suprimida. Coloração H.E. Au. 320 x. Microscópio Zeiss. Amp. 3 x. Lâmina S75-2558.



Fotomicrografia 15. Caso nº 8 do Grupo I. 22º dia do ciclo. Detalhe de estroma decidual. Coloração H.E. Au. 320 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2558.



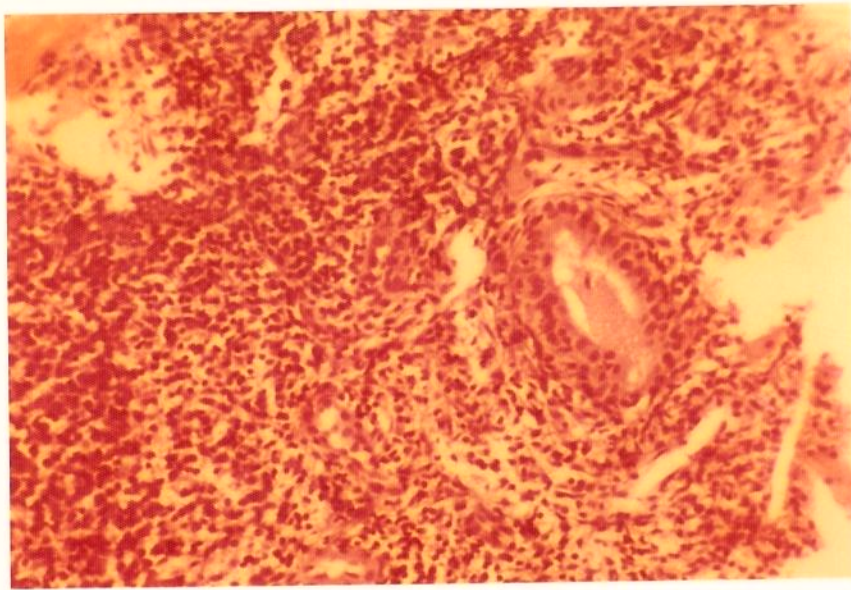
Fotomicrografia 16. Caso nº 12 do Grupo I. 46º dia do ciclo. Detalhe de estroma frouxo. Coloração H.E. Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2721.

Outrossim, se incluirmos o estroma frouxo (Fotomicrografia 16) (5,6%) também como representativo de ação lútea, verifica-se que 94,4% das pacientes exibiram marcantes e feitos da progesterona liberada pelo sistema aqui utilizado.

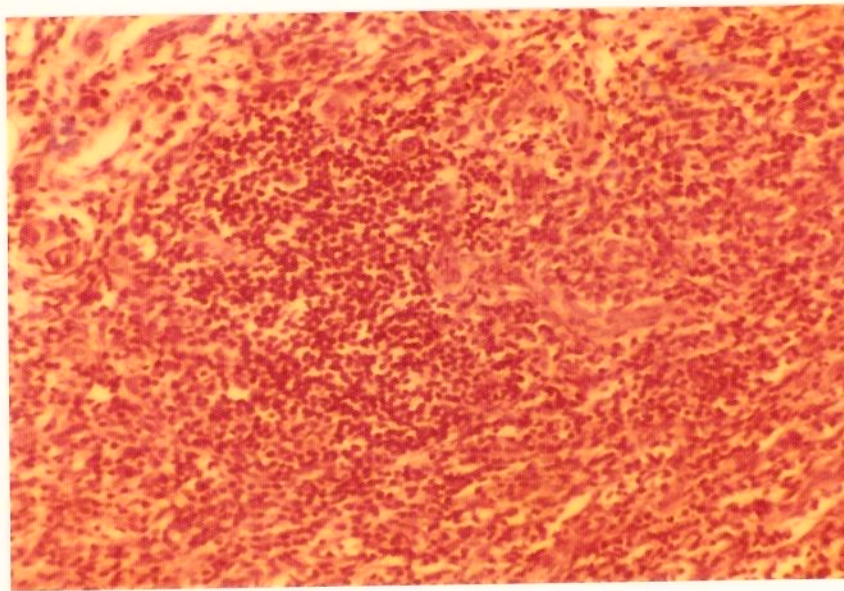
No subgrupo IA (Quadro 5) as manifestações inflamatórias foram observadas em 9 casos (Fotomicrografias 17 e 18) (37,5%) e em 5, de moderada intensidade (Fotomicrografia 19). A fibrose foi raramente encontrada ou seja, em 8,3% (casos 10 e 23) (Fotomicrografia 20).

No subgrupo IB (Quadro 6) os sinais inflamatórios, sempre representados por infiltrado leucocitário, marcaram sua presença por 13 vezes (36,1%), coincidindo na maioria das oportunidades (61,5%) com os endométrios que exibiam sinais de supressão. A fibrose foi detetada em 8 casos (22,2%), sendo que em 5 esteve associada a endométrio secretor e, por fim, em 4, a endométrio suprimido.

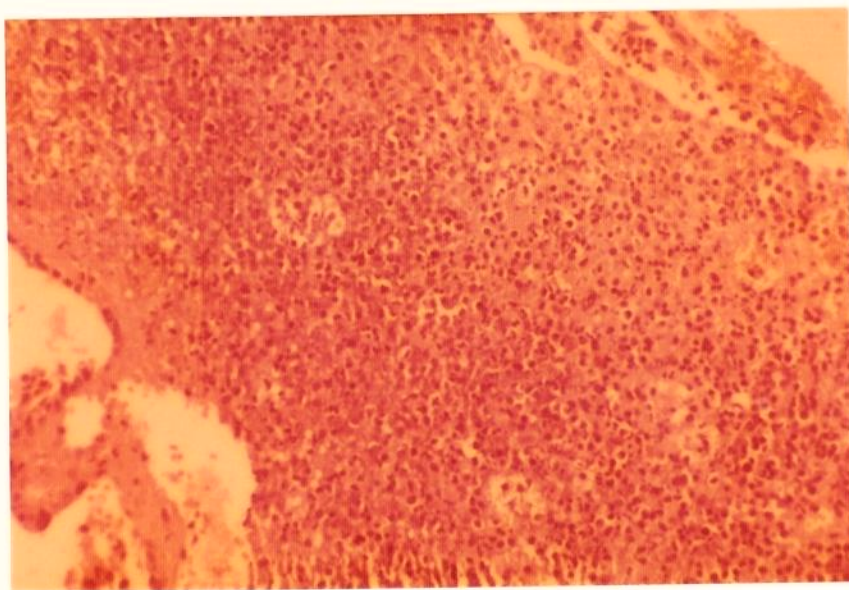
No Quadro 7 foram incluídas as quatro pacientes que desenvolveram amenorréia na vigência do sistema liberador de progesterona. Este subgrupo, como veremos, não foi incluído no estudo estatístico, devido à pequena casuística. De modo geral, o aspecto microscópico desses endométrios revelou intenso efeito progestacional. Foi o que aconteceu em três casos (1, 16 e 52) onde constatou-se reduzida população



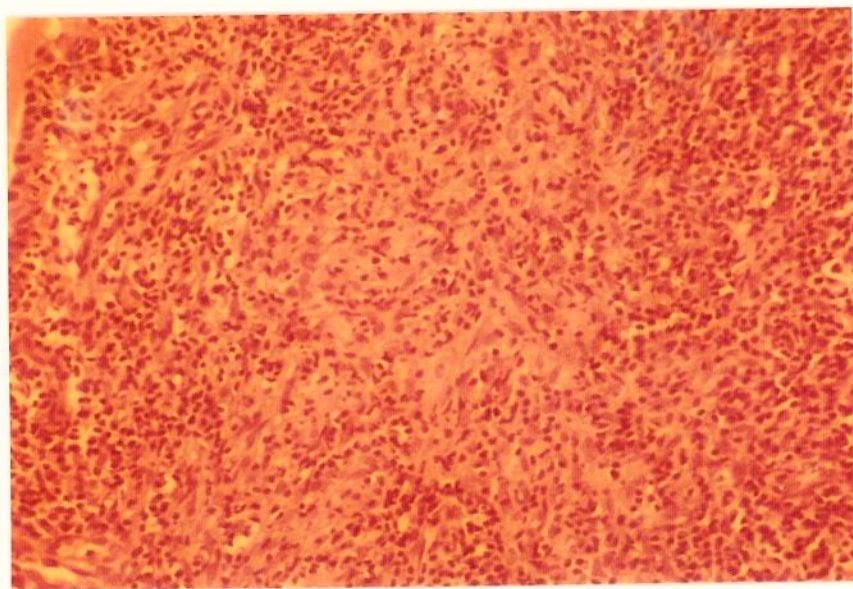
Fotomicrografia 17. Caso nº 10 do Grupo I. 14º dia do ciclo. Inflamação crônica. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. x 3. Lâmina S75-2643.



Fotomicrografia 18. Caso nº 10 do Grupo I. 14º dia do ciclo. Inflamação crônica com esboço de folículo linfático. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2643.



Fotomicrografia 19. Caso nº 21 do Grupo I. 10º dia do ciclo.
Necrose. Inflamação aguda. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-3194.



Fotomicrografia 20. Caso nº 10 do Grupo I. 14º dia do ciclo.
Inflamação crônica. Fibrose. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2643.

glandular com intensas alterações tipo supressivo, contemporâneas e extensas áreas de estroma edematoso e decidual, infiltrado inflamatório e sinais de fibrose. Apenas no caso 54 as glândulas eram secretoras entremeadas por estroma frouxo, inflamatório e fibrótico.

Então, concluiu-se realmente exercer, o dispositivo ora em estudo, nítido efeito progestacional local sobre o endométrio, qualquer que seja a fase do ciclo menstrual.

Confirma-se esta assertiva pelos resultados da análise estatística. Assim, em todos os parâmetros por nós considerados não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, ao nível de 5%. Assim, para a porção glandular obtivemos: ($\chi^2 = 5,976$, 3 graus de liberdade) - valor crítico 7,815. Para o compartimento estromal ($\chi^2 = 1,993$, 2 graus de liberdade) - valor crítico 5,991 para inflamação ($\chi^2 = 0,012$, 1 grau de liberdade) - valor crítico 0,012; e finalmente com relação a fibrose ($\chi^2 = 2,000$, 1 grau de liberdade) - valor crítico 3,841.

No estudo estatístico, incluímos apenas as pacientes da primeira e segunda fase do ciclo, a fim de melhor cotejar nossos resultados com as características histológicas clássicas do endométrio humano no ciclo normal, ou sob influência de progestogênios sistêmicos com aqueles verificados

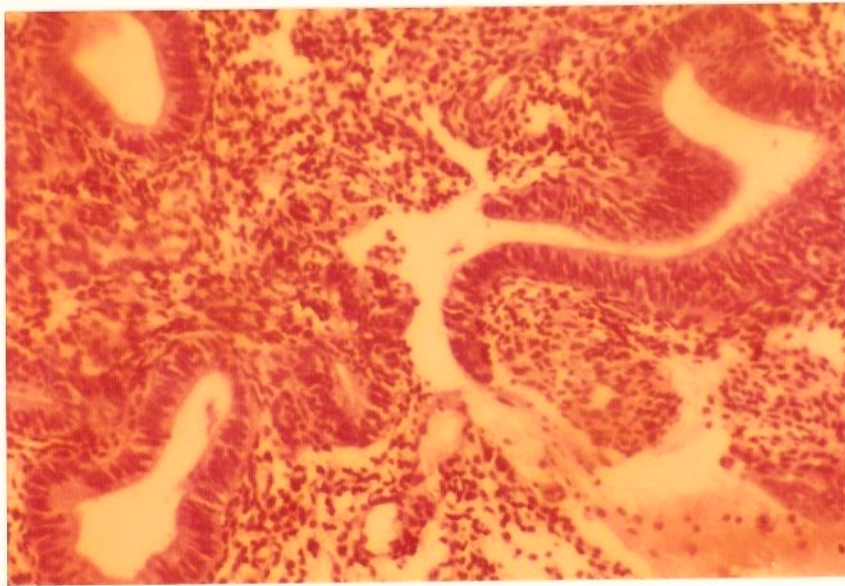
após exposição tópica e prolongada de microdose da progesterona pura.

B. GRUPO II

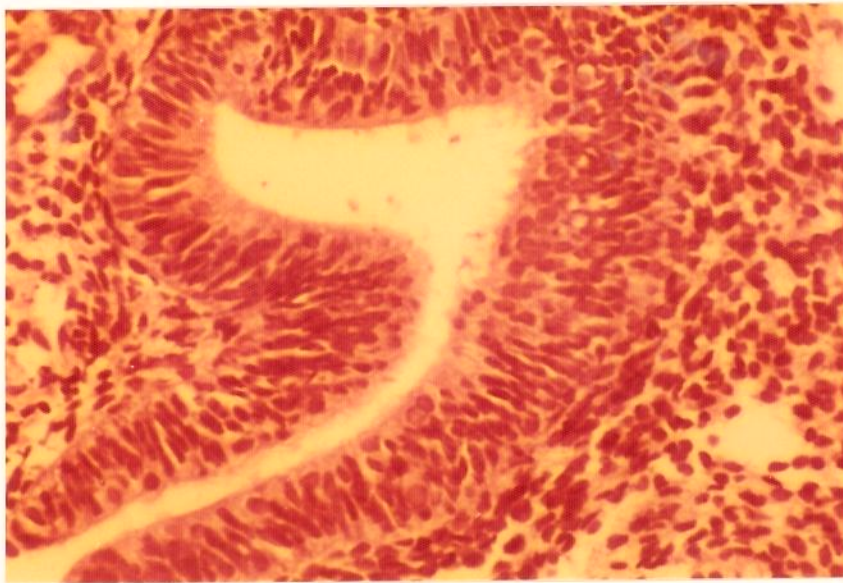
Como se vê pelo estudo histológico dos endométrios das pacientes do grupo II (Quadros 9 e 10), o dispositivo liberador de progesterona demonstrou exercer conspícuo efeito.

Em nosso estudo, as pacientes foram inicialmente submetidas à curetagem uterina, cujo exame do material obtido desvelou imagens histológicas características da hiperplasia adenomatosa do endométrio, já perfeitamente conhecidos (Fotomicrografias 21, 22 e 23).

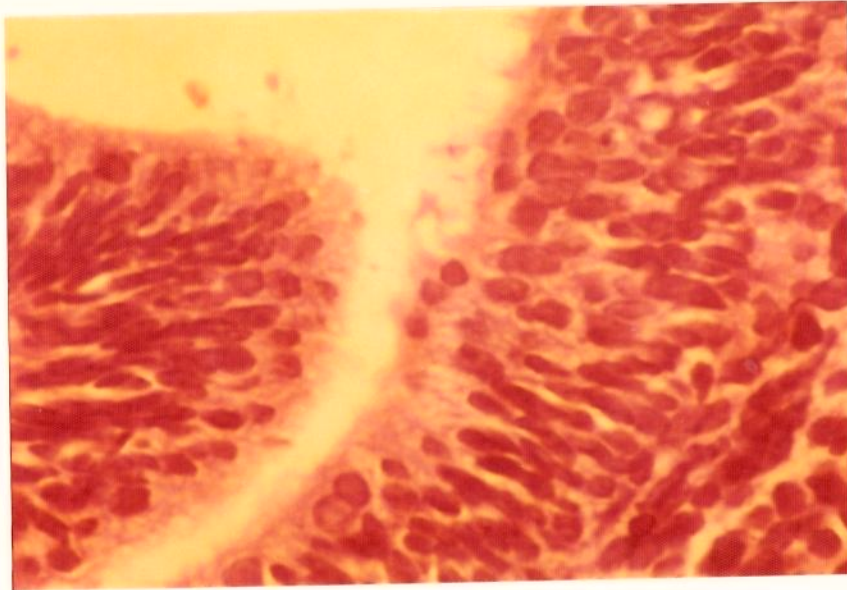
Após o uso do "Progestasert" houve drástica modificação estrutural na morfologia da mucosa uterina. Realmente, as glândulas hiperplásticas sofreram, inicialmente, modificações secretórias importantes, chegando "a posteriori" até ao ponto de exaustão. As unidades glandulares apresentavam por vezes luz reduzida e mais infreqüentemente ampla, contorno arredondado, circundadas por epitélio cubóide, achatado, com ausência de mitoses. O estroma, antes hiperativo, sistematicamente se converteu em decídua-símile, demonstração irrefutável do efeito progestacional (Fotomicrografias 24, 25 e 26).



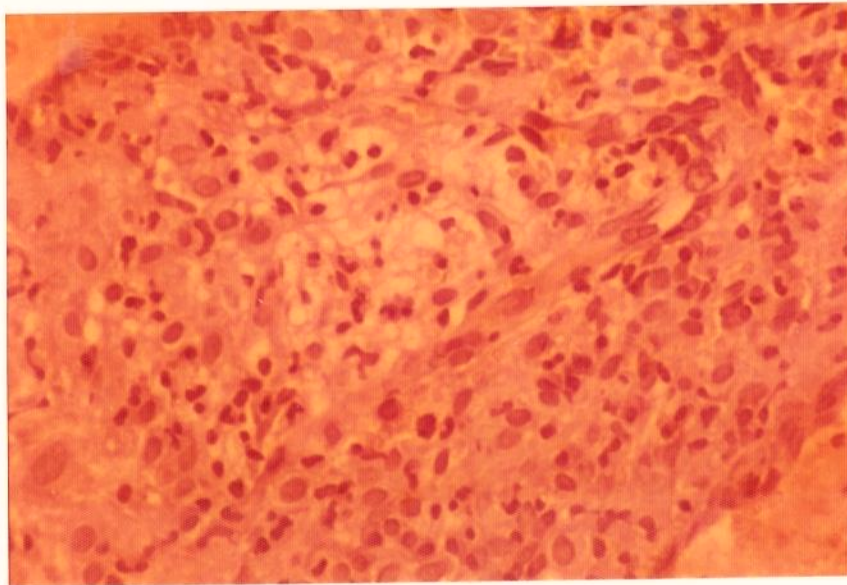
Fotomicrografia 21. Caso nº 5. Hiperplasia adenomatosa. Glândulas sinuosas, calibre variado e brotamento externo. Pseudo-estratificação celular e cromatina evidente. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2930.



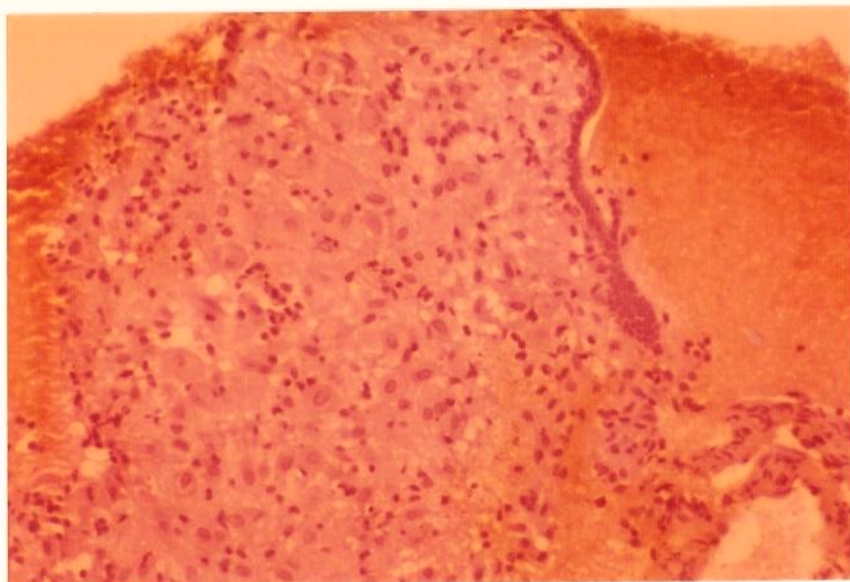
Fotomicrografia 22. Caso nº 5. Hiperplasia adenomatosa. Detalhe de glândula hiperplástica. Estroma compacto. Coloração H.E. Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 160 x. Lâmina S75-2930.



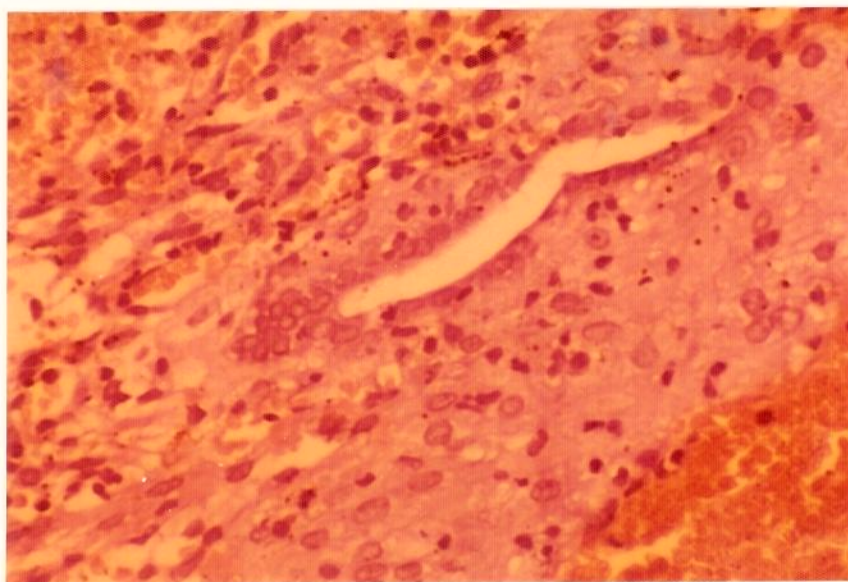
Fotomicrografia 23. Caso nº 5. Hiperplasia adenomatosa. Detalhe de glândula hiperplástica com estratificação e polimorfismo nuclear discreto. Coloração H.E. Au. 320 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-2930.



Fotomicrografia 24. Caso nº 5. Hiperplasia adenomatosa após 2 1/2 meses de ação local da progesterona. Estroma decidual. Coloração H.E. Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S75-4458.



Fotomicrografia 25. Caso nº 5. Hiperplasia adenomatosa após 8 meses de ação local da progesterona. Glândula suprimida. Estroma decidual. Coloração H.E. Au. 80 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S76-613.



Fotomicrografia 26. Caso nº 5. Hiperplasia adenomatosa após 8 meses de ação local da progesterona. Detalhe de glândula suprimida. Estroma decidual. Coloração H.E. Au. 160 x. Microscópio Zeiss. Ampl. 3 x. Lâmina S76-613.

5. COMENTÁRIOS

Por demais conhecidas são as diversas técnicas de administrar hormônios visando à contracepção, tais como, a via oral, intramuscular ou mercê de implantes. Contudo, foram Doyle e Clewe (1968) os primeiros a imaginar um dispositivo intra-uterino hormônio liberador, objetivando menor número de falhas, poucos efeitos indesejáveis e maior facilidade operacional. Coube a Scommegna (1970) a primazia de empregar a progesterona intra-útero com aqueles objetivos. Utilizou para tanto, uma capsula de "silastic" contendo progesterona introduzida num dispositivo intra-uterino comum. Seu sistema, entretanto, tinha difusão instável e decrescente.

Zaffaroni (1973, 1975a,b) abordou o problema das drogas orais ou injetáveis em uso terapêutico; para ele, quando assim empregadas, liberam seus componentes de forma muito rápida, resultando em carga excessiva na circulação sistêmica, sem atuar sobre o órgão visado de maneira terapêuticamente eficaz. Para reduzir a interação droga-paciente e compensar os processos de excreção e inativação requer-se aumentar enormemente a dose a ser administrada. Esses fatores negativos transformam o organismo em verdadeiro reservatório de altas doses dos fármacos; além disso, há necessidade de se

repetir sua administração o que, sendo inconveniente, propicia a interrupção do tratamento. Estes lapsos conduzem a desfavoráveis flutuações no teor da droga sobre o órgão interessado. Dessas limitações nasceu a idéia de se criar um sistema terapêutico que permitisse liberar drogas por longo período de tempo. Assim, em 1968 surgiu a conceituação desta nova via racional de administração medicamentosa e, pois, o dispositivo aqui utilizado com as características previamente definidas. A progesterona pura, nele contida sendo hormônio natural, não oferece qualquer toxicidade ao organismo em geral e, ao útero, em particular.

Tendo curta vida média metabólica (45 minutos) se comparada com a dos progestogênios de síntese (8 a 20 horas) não se acumula nos tecidos, permitindo rápida reversibilidade funcional, uma vez interrompida sua administração. O dispositivo contém óleo siliconizado, dióxido de titânio (corante), sulfato de bário e 38 mg de progesterona em suspensão, previstas para serem liberadas por um ano, através de uma membrana copolimérica biocompatível de acetato vinílico-etileno. Esta membrana não é afetada pelo "milieu" uterino, circunda o sistema e limita a difusão da progesterona à dose de 50 mcg/24 hr; os excipientes não são liberados.

Inúmeros autores já demonstraram o efeito local dos agentes progestacionais sintéticos sobre a mucosa uterina normal

ou patológica. Assim, Nordqvist (1964) adicionando diferentes hormônios sobre cultura de tecido carcinomatoso do corpo uterino constatou menor sobrevivência dos explantes com o emprego da progesterona; com doses elevadas deste esteróide ocorreu necrose total do tecido tumoral. Outrossim, pela adição de progesterona "in vitro" sobre cultura de tecidos, Kohorn e Tchao (1968 e 1969) observaram que as células glandulares são estimuladas a secretar, surgindo vacuolização subnuclear. Com a continuidade do processo, os vacúolos desaparecem, ocorrendo a secreção de mucopolissacarídeos no lúmen. Doses elevadas de progesterona revelaram ser citotóxicas, levando à supressão do tecido endometrial normal ou carcinomatoso. Da mesma forma, Csermely et al. (1969) compararam as alterações sofridas pelo tecido endometrial humano "in vitro" com aquelas produzidas pela suplementação de progesterona, demonstrando resposta do endométrio similar àquela normal "in vivo". Por outro lado, Nordqvist (1970a,b) observou redução da síntese de DNA e RNA pelo endométrio normal e carcinomatoso, quando incubado com progestogênios.

Se os progestogênios de síntese têm ação local sobre o endométrio não poder-se-ia esperar efeitos contrários da progesterona pura ao atuar por longo período de tempo sobre

aquela estrutura; é o que demonstrou Nordqvist (1970a,b, 1972) ao apontar redução evidente da síntese dos ácidos nucléicos bem como menor grau de sobrevivência de tecidos em cultura, expostos à progesterona natural.

De fato, ao usarmos o sistema liberador já descrito, obtivemos indubitáveis efeitos progestacionais sobre a mucosa uterina, após cerca de 12 meses de uso quer o endométrio tenha sido estudado na primeira ou segunda fase do ciclo.

Alguns trabalhos semelhantes existem na literatura, como os de Doyle e Clewe (1968), Martinez-Manautau et al. (1974), Dallenbach-Hellweg e Sievers (1975), Martinez-Manautau et al. (1975), Quartararo e Petronio (1975) e Velasco et al. (1975).

Com efeito, Martinez-Manautau et al. (1975) estudando os endométrios de pacientes que usavam diferentes sistemas liberadores de progesterona, encontraram distintas alterações endometriais, de acordo com a superfície de exposição (forma do dispositivo) e a quantidade de progesterona diariamente liberada.

Assim, usando um dispositivo em forma de T, porém, liberando reduzida quantidade de progesterona 20 mcg/24 hr (T20) encontraram 28,6% de respostas secretórias. Com aqueles

de maior liberação (110 mcg/24 hr) as alterações luteínicas foram muito mais pronunciadas, a tal ponto que 73,3% dos endométrios apresentaram-se suprimidos, no dizer dos autores.

Com sistemas semelhantes, porém liberando 50 mcg/24 hr (T50), obtiveram após dois a dez meses de exposição, entre 120 pacientes, cerca de 69% de endométrios suprimidos, independente da fase do ciclo. No material de biopsia colhido na primeira fase, constataram ainda 21,6% de endométrios proliferativos e 9,8% secretórios. Na segunda fase, catalogaram 2,9% como proliferativos, 8,7% com secreção normal e finalmente, 18,8% secretórios irregulares ou mistos.

Ora, numa análise global de nossos resultados, utilizando dispositivo idêntico (T50), o efeito da progesterona foi observado na 1ª fase do ciclo em 87,5% da porção glandular e em 83,3% da estromal. Na 2ª fase como já nos referimos; constatou-se ação progesterônica em 100% das glândulas e 94,4% no componente estromal.

Analisados em conjunto e a despeito de diferenças na tabulação de dados, nossos achados não se diferem em essência aos observados por aqueles autores que obtiveram 78,4% de efeito progestacional na 1ª fase e 97,1% no período dito

secretor. Assim, apesar da reduzida dose desprendida por dia, revelou-se de forma marcante a intensa ação hormonal local do sistema liberador.

Entretanto, estes últimos investigadores detetaram maior contingente de endométrios proliferativos; é possível que a explicação para esse fato discordante de nossos achados, recaia sobre o tempo mais curto de exposição do sistema (2 a 10 meses).

Por igual, inúmeros autores procuraram demonstrar a ação local dos esteróides sintéticos sobre o endométrio.

Assim, a primeira observação do efeito tópico "in vivo" foi realizada por Truskett (1964); injetando progestogênios na cavidade uterina de pacientes com carcinoma endometrial obteve severa degeneração celular.

De forma análoga, Wentz (1964), fazendo instilação intra-uterina de solução oleosa de progestogênio sintético em pacientes com carcinoma endometrial, constatou inexistência de células tumorais na curetagem de controle.

Por outro lado, Hackl (1966) verificou diminuição da captação de O_2 pelo tecido endometrial incubado com progesterona "in vitro", com conseqüente menor sobrevida do explante. Atribuiu ser este um dos mecanismos pelo qual a progesterona

exerceria sua ação.

Cultivando cânceres de endométrio com adição de progesterona, Matoska (1970) observou respostas regressivas do tecido neoplásico similares àquelas observadas "in vivo" após aplicação intra-uterina de agentes progestacionais.

Hustin (1970), fazendo instilações intra-uterinas de um progestogênio em pacientes com carcinoma endometrial, constatou diversas e importantes alterações no aspecto histológico da peça operatória tais como, maior vacuolização, chegando à exaustão secretora dos tubos glandulares (morte celular), desaparecimento da pseudo-estratificação, retomada normal da forma e volume do núcleo, menor densidade da cromatina e redução do número de mitoses. O tecido conectivo reapareceu, muitas vezes com aspecto decidual sendo a necrose o aspecto predominante.

Como dissemos anteriormente, essas alterações endometriais produzidas pelo sistema aqui usado, nos motivou a empregá-lo na hiperplasia adenomatosa do endométrio. Revisando a literatura, não nos pareceu haver qualquer referência à ação local e prolongada da progesterona pura sobre esta patologia endometrial. Como se sabe, os estados hiperplásticos do endométrio estão intimamente relacionados à níveis variáveis de estrogênios, ausente a ação opoitor da progesterona

(Schröder, 1915; Gusberg, 1947; Hertig et al., 1949; Gusberg et al., 1954; Wentz, 1964).

Foi Kistner (1959) fundamentando-se no trabalho experimental de Wellenbach e Kakoff (1951) quem empregou pela primeira vez progestogênios sintéticos (17- α -etinil-17-hidroxi-5(10)-estren-3-Ona e etinilestradiol 3-metil-éter bem como de caproato 17- α -hidroxiprogesterona) para tratar a hiperplasia adenomatosa. Verificou a regressão desta lesão, caracterizada por modificações secretoras das glândulas, até sua exaustão e conversão do estroma ativo em decídua. Sugeriu não ser esta, uma terapêutica definitiva, levando à cura, uma vez que, suspendendo sua administração, poderia ocorrer a volta do estado hiperplástico.

Novas perspectivas dos efeitos terapêuticos da progesterona sobre as anormalidades do endométrio, foram dadas por Kelley e Baker (1961), ao utilizarem o caproato de 17- α -hidroxi-progesterona no câncer endometrial metastático.

Com a administração de potente progestogênio puro a pacientes com carcinoma endometrial, Varga e Henriksen (1961), seguidos por numerosos trabalhos de outros autores, como Wentz (1964), Anderson (1965) Bergsjö (1965), Kelley e Baker (1965), Kistner et al. (1965), Steiner et al. (1965), Smith et al. (1966), Kistner e Griffiths (1968), Grabert (1974),

observaram com frequência, alterações predominantemente secretórias nas células tumorais.

Comprovamos que a progesterona liberada em microdose dentro da cavidade uterina tem indubitável e eficiente ação involutiva sobre a hiperplasia adenomatosa do endométrio. Pelo menos foi o que nos deu à concluir pelos três casos em que houve uma observância mais apurada.

Dúvidas poderiam existir no tocante às demais pacientes. De fato, existe a possibilidade que todo tecido hiperplástico tenha sido removido na curetagem diagnóstica. Entretanto, o encontro da hiperplasia adenomatosa nos casos 3 e 5 na biopsia realizada no momento da introdução do dispositivo, permite inferir duas ordens de raciocínio; curetagem deficiente ou neoformação do endométrio patológico por estímulo estrogênico endógeno. Alias, esta nos parece a melhor hipótese, mesmo para o caso nº 6, que embora referisse uso de estrogênios no passado, estava sem medicação há mais de 6 meses. Para os demais casos, pode-se admitir também persistência de importante produção endógena de estrogênios, mesmo quando a amostra da biopsia feita na introdução não revelou a hiperplasia. Deveras, pelo nosso estudo seriado evolutivo dos endométrios, estiveram presentes manifestações secretórias que configuram a persistência do estímulo estrogênico, que

como já nos referimos é precursor necessário ao desenvolvimento do estado hiperplástico (Gusberg, 1947).

Mesmo nas pacientes para as quais a hiperplasia seja um processo efêmero, trazido pelo uso constante de estrogênios ou associado a ciclos anovulatórios pareceu-nos muito válido o uso terapêutico do sistema, dando-nos certeza da ação contínua e constante da droga, em contraposição à situação hormonal anômala. Pelas nossas observações, ficou demonstrado não ter havido recorrência da moléstia até o presente momento, na vigência do dispositivo.

Se bem que poucos casos foram por nós estudados, cremos que esse método de administração de progesterona, pode ser realmente benéfico no tratamento de certas patologias do endométrio, sobretudo na hiperplasia adenomatosa. Isto é realmente aceitável para as pacientes que por várias razões não possam se submeter a intervenções cirúrgicas; desde que, historicamente é impossível se fazer uma previsão do potencial de malignidade do endométrio atípico, é necessário escolher a melhor via terapêutica, prevalecendo para estes casos a conduta conservadora.

Esta fácil e inócua modalidade de administração medicamentosa, evita os efeitos generalizados dos agentes progestacionais, aspecto de grande relevância a ser considerado.

Veja-se a importância desta via terapêutica; sabe-se que os níveis de produção da progesterona nos seres humanos foi estimada entre a faixa de 1,2 mg/24 hr em mulheres ooforectomizadas (Riondel et al., 1965) até 250 mg/24 hr na gravidez avançada (Pearlman, 1957; Dominguez et al. 1962).

Com o "Progestasert" o efeito local desejado é obtido em teores extremamente baixos, muito inferiores àqueles existentes na circulação.

Com efeito, para obter-se uma resposta progestacional nos seres humanos, são necessários 500 mg/oral/24 hr de progesterona. Portanto, esta carga hormonal diária equivale à fornecida por cerca de 20-25 anos de uso do sistema liberador. É conveniente ainda referir, ser a dose de progesterona contida no sistema e necessária para exercer seu efeito contraceptivo por um ano, equivalente à secretada pelo ovário, durante um dia do ciclo, na fase luteal (Pharriss et al., 1974; Zaffaroni, 1975).

Levando-se em conta todas as considerações previamente feitas, acreditamos ser este um método cômodo, de grande eficácia e, sobretudo, objetivo, pois atua direta e exclusivamente sobre o "alvo" dos tecidos.

Pela forma com que foram colhidas as amostras (biopsia com cureta de Novak) não nos é possível avaliar qual a

profundidade do endométrio afetada pela progesterona local. A creditamos que seus efeitos limitem-se às camadas mais superficiais. De fato, com o uso do "Progestasert", apesar da frequente redução de quantidade e duração da perda sanguínea menstrual nas pacientes do Grupo I, verificou-se manutenção do ritmo (exceto nas quatro pacientes que desenvolveram amenorréia), num respeito ao ciclismo dos hormônios ovarianos endôgenos.

Clinicamente nas pacientes do Grupo II, a regressão histológica se acompanhou de melhora objetiva dos sintomas (metrorragia).

6. CONCLUSÕES

1. A progesterona pura liberada pelo dispositivo por nós utilizado ("Progestasert") tem marcante efeito sobre o endométrio, impondo-lhe alterações morfológicas nítidas.

2. A progesterona localmente usada promove alterações luteínicas independente da fase do ciclo menstrual estudado, conforme apontou a análise estatística. Assim, obtivemos na primeira fase, 87,5% de efeitos progestacionais sobre o compartimento glandular e 83,3% sobre o compartimento estromal. Por outro lado, na segunda fase, considerando-se os mesmos parâmetros, verificou-se respectivamente 100% e 94,4% de intenso efeito luteal.

3. A progesterona administrada por via local (intra-uterina) tem ação terapêutica eficaz sobre a hiperplasia adenomatosa, a qual sofre intensa regressão durante o tratamento.

7. RESUMO

Procurou-se saber neste trabalho as características histológicas do endométrio obtido através de biopsia, por cureta de Novak, em 64 pacientes eumenorréicas e férteis, submetidas à ação tópica da progesterona.

Usou-se para tanto, um dispositivo liberador de hormônio, conhecido com o nome de "Progestasert", cuja finalidade original é em essência, contraceptiva. Por outro lado, 7 pacientes portadoras de hiperplasia adenomatosa foram incluídas no estudo.

Verificamos que, a ação progestacional se fez marcante em todas as pacientes após 1 ano de exposição, quer o endométrio fosse estudado na 1ª ou 2ª fase do ciclo menstrual. As alterações luteais se fizeram em 87,5% e 100% para o lado das glândulares e 83,3% e 94,4% para a porção estromal, respectivamente na fase proliferativa e secretória, não havendo diferença estatisticamente significativa.

No que diz respeito às pacientes com hiperplasia adenomatosa, esta patologia sofreu uma ação benéfica da progesterona local, pois observou-se involução do processo em todos os casos estudados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen, W.M. & Wintersteiner, O. (1934)- Apud Rudel, H.W.; Kincl, F.A. & Henzl, M.R. - Birth control contraception and abortion -New York - The Macmillan Company, 1973.
- Anderson, D.G. - Progestins in the treatment of endometrial carcinoma. Surg. Forum., 16: 398-400, 1965.
- Bergsjö, P. - Progesterone and progestational agents in the treatment of a advanced endometrial carcinoma. Acta Endocr. (Kbh.), 49: 412-426, 1965
- Bouin, P. & Ancel, P. - Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif. J. Phisiol. path. Gén., 12: 1-6, 1910.
- Butenandt, A. & Westphal, B. - Zur Isolierung und Charakterisierung des Corpusluteum-Hormons. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 67: 1440-1442, 1934.
- Calderon, J.J.; Garcia, G.G. & Maqueo, M. - Tratamiento y evolucion de la hiperplasia endometrial con progestagenos a dosis bajas. Ginecol. Obstet. Mex., 25: 311-317, 1969.
- Corner, G.W. & Allen, W.M. - Physiology of the corpus luteum. II. Production of a special uterine reaction (progestational proliferative) by extracts of the corpus luteum. Am. J. Physiol., 88: 236-239, 1929.

- Csermely, T.; Demers, L.M. & Hughes, E.C. - Organ culture of human endometrium. Effects of progesterone. *Obstet. Gynecol.*, 34: 252-259, 1969.
- Dallenbach-Hellweg, G. & Sievers, S. - Die histologische Reaktion des Endometrium auf lokal applizierte Gestagene. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* , 368: 289-298, 1975.
- Djerassi, C.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G. & Sondheimer, F. - Steroids LIV. Synthesis of 19-nor-17-alpha-ethynyl-testosterone and 19-nor-17-alpha-methyl testosterone. *J. Am. Chem. Soc.*, 76: 4092-4094, 1954.
- Dominguez, O.V., et al. - Progesterone secretion in man. Proceedings of the forty fourth meeting of the endocrine society, 35: 17, 1962. Apud Technical information for uterine contraceptive system-progesterone (confidential). Alza Corporation, Palo Alto, 1972.
- Doyle, L.L. & Clewe, T.H. - Preliminary studies on the effect of hormone releasing intrauterine devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 101(4): 564-568, 1968.
- Fraenkel, L. (1903) - Apud La fonction lutéal biologie exploration fonctionelle et pathologie. Colloques sur la fonction lutéal. Paris, 1954.

- Graaf, R. de - De mulierum organis generation inservientibus. Ex-officio Hackiana Lugduni Batavorum (1672) 334 p. Vol. I. Apud La fonction lutéal biologie exploration fonctionnelle et pathologie. Colloques sur la fonction lutéal. Paris, 1954.
- Grabert, H.H. - Contribuição ao estudo da hiperplasia adenomatosa do endométrio, análise das variações cariométricas produzida pelo acetato de medroxiprogesterona, 1973 Tese Fac. Med. U.S.P. .
- Gusberg, S.B. - Precursor of corpus carcinoma. I. Estrogens and adenomatous hyperplasia. Am. J. Obstet. Gynecol., 54: 905-927, 1947.
- Gusberg, S.B.; Moore, D.B. & Martin, F. - Precursors of corpus cancer. II. A clinical and pathological study of adenomatous hyperplasia. Am. J. Obstet. Gynecol., 68: 1472-1481, 1954.
- Hackl, H. Apud Nordqvist, S. - The synthesis of DNA and RNA in human carcinomatous endometrium in short-term incubation in vitro and its response to oestradiol and progesterone. J. Endocrinol., 48: 29-38, 1970.
- Hagenfeldt, K. & Landgren, B.M. - Local effects of medicated IUDS. In: Hefnawi, F. & Segal, S.J., ed. Analysis of intrauterine contraception. New York, Elsevier, 1975a. p. 349-353.

- Hagenfeldt, K. & Landgren, B.M. - Contraception by
intrauterine release progesterone effects on endometrial
trace elements, enzymes and steroids. *J. Steroid Biochem.*,
6: 895-898, 1975b.
- Hartman, M. & Wettstein, A. - Ein Kristallisiertes Hormon aus
Corpus-Luteum. *Helv. Chim. Acta*, 17: 878-882, 1934.
- Hertig, A.T.; Sommers, S.C. & Bengloff, H. - Genesis of
endometrial carcinoma. Carcinoma "in situ". *Cancer*, 2:
946-956, 1949.
- Hustin, J. - Endometrial carcinoma and synthetic progestogens
results of intrauterine treatment. *J. Obstet. Gynecol.*
Brit. Commow., 77: 915-921, 1970.
- Inhoffen, H.H. & Hohlweg, W. (1938) Apud Rudel, H.W.;
Kincl, F.A. & Henzl, M.R. - Birth control contraception
and abortion. New York. The Macmillan Company, 1973.
Pag. 36.
- Kelley, R.M. & Baker, W.H. - Progestional agents in the
treatment of carcinoma of the endometrium. *N. Engl. J.*
Med., 264: 216-222, 1961.
- Kelley, R.M. & Baker, W.H. - Role of progesterone in human
endometrial cancer. *Cancer Res.*, 25: 1190-1192, 1965.
- Kistner, R.W. - Histological effects of progestins on
hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium.
Cancer, 12: 1106-1122, 1959.

- Kistner, R.W. & Griffiths, C.T. - Use of progestational agents in the management of metastatic carcinoma of the endometrium. Clin. Obstet. Gynecol., 11: 439-456, 1968.
- Kistner, R.W.; Griffiths, C.T. & Craig, J.M. - Use of progestational agents in the management of endometrial cancer. Cancer, 18: 1563-1579, 1965.
- Kohorn, E.I. & Tchao, R. - The effect of hormones on endometrial carcinoma in organ culture. J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 75: 1262-1267, 1968.
- Kohorn, E.I. & Tchao, R. - Conversion of proliferative endometrium to secretory endometrium by progesterone in organ culture. J. Endocrinol., 45: 401-405, 1969.
- Makepeace, A.W.; Weinstein, G.L. & Friedman, M.H. - Effect of progestin and progesterone on ovulation in the rabbit. Am. J. Physiol., 119: 512-516, 1937.
- Mall-Haefli, M.; Fischer, Ch., Ludwig, K.S.; Spornitz, U.M. & Werner, J. - Studies with new types of IUDS. Arch. Gynaekol., 219: 46-48, 1975.
- Maqueo, M.; Gorodowsky, J.; Rice-Wray, E. & Goldziher, J.W.- Endometrial changes in women using hormonal contraceptives for periods up to ten years. Contraception, 1: 115-121, 1970.

- Martinez-Manautou, J. - Contraception by intrauterine release of progesterone clinical results. *J. Steroid Biochem.*, 6: 889-894, 1975.
- Martinez-Manautou, J.; Aznar, R.; Maqueo, J. & Pharriss, B.B.- Uterine therapeutic system for long term contraception. II. Clinical correlates. *Fertil Steril.*, 25: 922-926, 1974.
- Martinez-Manautou, J.; Maqueo, M.; Aznar, R.; Pharriss, B.B. & Zaffaroni, A. - Endometrial morphology in women exposed to uterine systems releasing progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 175-179, 1975.
- Maruffo, C.A.; Casavilla, F.; van Nynatten, B. & Perez, V.- Modifications of the human endometrial fine structure induced by low-dose progestogen therapy. *Fertil. Steril.*, 25: 778-787, 1974.
- Matoska, J. - Effect of progesterone on endometrial cancer in the organ culture. *Neoplasma*, 17: 525-533, 1970.
- Moe, N. - Short term progestogen treatment of endometrial carcinoma. Histological, histochemical and hormonal studies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 51: 55-62, 1972.
- Nordqvist, R.S. - Hormone effects on carcinoma of the human uterine body studied in organ culture: A preliminary report. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 43: 296-307, 1964.

- Nordqvist, R.S. - The synthesis of DNA and RNA in human carcinomatous endometrium in short-term incubation in vitro and its response to oestradiol and progesterone. *J. Endocrinol.*, 48: 29-38, 1970a.
- Nordqvist, R.S. - The synthesis of DNA and RNA in normal human endometrium in short-term incubation in vitro its response to oestradiol and progesterone. *J. Endocrinol.*, 48: 17-28, 1970b.
- Nordqvist, S. - Effect of progesterone on human endometrial carcinoma in different experimental systems. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 19(Suppl.): 25-29, 1972.
- Noyes, R.W.; Hertig, A.T. & Rock, J. - Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, 1: 3-12, 1950.
- Pearlman, W.H. - *Ciba Found. Colloq. Endocrinol.*, 11: 233, 1957. Apud Technical information for uterine contraceptive system - progesterone (confidential). Alza Corporation, 1972.
- Pharriss, B.B.; Erickson, R.; Bashaw, J.; Hoff, S.; Place, V.A. & Zaffaroni, A. - Progestasert: A uterine therapeutic system for long-term contraception. I. Philosophy and clinical efficacy. Annual Meeting of the American Fertility Society, San Francisco, 1973.
- Pincus, G. - The control of fertility. New York, Academic Press, 1965. p. 241.

- Prenant, A. (1898) - Apud La fonction lutéale - Biologie exploration fonctionelle et pathologie colloques sur la fonction lutéal. Paris, 1954.
- Quartararo, P. & Petronio, P. - L'endometrio durante la contraccezione intrauterina con dispositivi al progesterone. Contraccezione Fertilità Sessualità, 2: 333-337, 1975.
- Riondel, A., et al. - Estimation of progesterone in human peripheral blood using S-thiosemicarbazide. J. Clin. Endocrinol., 25: 229, 1965. Apud Technical information for uterine contraceptive system-progesterone (confidential). Alza Corporation, Palo Alto-California, 1972.
- Rock, J.; Garcia, C.R. & Pincus, G. - Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle. Recent Prog. Horm. Res., 13: 323-346, 1957.
- Rodrigues de Lima, G.; Paolera, J.D.; Fainzilber, S. & Mattosinho França, L.C. - Aspectos histológicos do endométrio produzidos pelo Noretindrone e Mestranol. Rev. Ginec. D'Obstet., 122: 133-136, 1968.
- Rozier, J.C. & Underwood, P.B., Jr. - Use of progestational agents in endometrial adenocarcinoma. Obstet. Ginecol., 44: 60-64, 1974.

- Rudel, H.W.; Kincl, F.A. & Henzl, M.R. - Birth control - contraception and abortion. New York, The Macmillan Company, 1973.
- Schröder, R. - Anatomische Studien zur normalen und pathologischen Physiologie des Menstruationszyklus. Arch. Gynaekol., 104: 27-102, 1915.
- Scommegna, A.; Avila, T.; Luna, M.; Rao, R. & Dmowski, W.P.- Fertility control by intrauterine release of progesterone. Obstet. Gynecol., 43: 769-779, 1974.
- Scommegna, A.; Pandya, G.N.; Christ, M.; Lee, D.W. & Cohen, M.R. - Intrauterine administration of progesterone by a slow releasing device. Fertil. Steril., 21: 201-210, 1970.
- Slota, K.H.; Ruschig, H. & Fels, E. - Reindarstellung der hormone aus dem corpus luteum (Vorlauf. Mitteil). Ber. Dtsch. Chem. Ges., 67: 1270-1273, 1934.
- Smith, J.P.; Rutledge, F. & Soffar, S.W. - Progestins in the treatment of patients with endometrial adenocarcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol., 94: 977-984, 1966.
- Steiner, G.J.; Kistner, R.W. & Craig, J.M. - Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. Further observation. Metabolism. 14: 356-386, 1965.

- Truskett, I.D. - Apud Nordqvist, S. - The synthesis of DNA RNA in human carcinomatous endometrium in short-term incubation in vitro and its response to oestradiol and progesterone. *J. Endocrinol.*, 48: 29-38, 1970.
- Tseng, L. & Gurbide, E. - Effects of progestins on oestradiol receptor levels in human endometrium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 402-404, 1975.
- Varga, A. & Henriksen, E. - Clinical and histopathological evaluation of the effect of 17-alfa-hidroxyprogesterone-17-n-caproate on endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.*, 18: 658-672, 1961.
- Velasco, V.R.; Martinez-Manautou, J.; Amurrio, S.I.; Salinas, G.R.; Maqueo-Topete, M. & Conde de Vargas, B.I. - Uso del sistema de liberacion de progesterona "in utero" en sangrados uterinos disfuncionales. *Ginecol. Obstet. Méx.*, 36: 115-127, 1974.
- Wan, L. - Apud Tseng, L. & Gurbide, E. - Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 402-404, 1975.
- Wellenbach, B.L. & Rakoff, A.W. - Apud Kistner, R.W. - Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of endometrium. *Cancer*, 12: 1106-1122, 1959.

Wentz, W.B. - Effect of a progestational agent on endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.*, 24: 370-375, 1964.

Wentz, W.B. - Treatment of persistent endometrial hyperplasia with progestins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 96: 999-1004, 1966.

Zaffaroni, A. - Special requirements for hormone releasing intrauterine devices. Meeting on pharmacological models to assess toxicity and side effects of fertility regulating agents. Genève, 1973.

Zaffaroni, A. - Therapeutic implications of controlled drug delivery. 6th International Congress of Pharmacology. Helsinki, Finland, 1975a.

Zaffaroni, A. - The rational development of intrauterine contraception. Symposium on Intrauterine Contraception. México City, México, 1975b.