

Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBRAGE e SOBRAC. Tem periodicidade trimestral e tiragem de 5500 exemplares. Está registrada sob nº ISSN 1413-2087, e indexada no Index Medicus Latino Americano. Sua distribuição se faz a todos os sócios das sociedades participantes e aos principais serviços universitários da América Latina. Endereço: Rui A. Ferriani, Depto. Ginecol Obst., Fac Medicina Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, 14049-900, Tel (16) 633-0216 - Fax (16) 633-0946, E-Mail: rafferria@fm.rp.usp.br. Nome de citação: **REPROD CLIM**. As *Instruções aos Autores* são publicadas no primeiro número de cada volume.

Editor:

Rui Alberto Ferriani

Editores Associados

Aroldo Fernando Camargos

Salim Wehba

César Eduardo Fernandes

Conselho Editorial

Agnaldo Pereira Cedenho
Alberto Soares Pereira Filho
Almir Antonio Urbanets
Aloisio Bedone
Álvaro Petraco
Amauri Teixeira de Andrade
Anagloria Pontes
Ângela Maggio da Fonseca
Aníbal Faundes
Antônio Alberto Nogueira
Antônio Aleixo Neto
Aarão Mendes Pinto
Carlos Alberto Petta
César Pereira Lima
Cláudio Teloken
Daniel Faundes
Dirceu Mendes Pereira
Eduardo Leme Alves da Mota
Eduardo Pandolfi Passos
Elaine Verena Resener
Elvio Tognotti
Elzimar Coutinho
Fernando Freitas
Francesco Viscomi

Gerson Pereira Lopes
Gustavo G. Py da Silveira
Hélio Lima Ferreira Costa
João Sabino Pinho Neto
Joaquim Roberto Costa Lopes
José Arnaldo de Souza Ferreira
José Mendes Aldrighi
José Weydson de Barros Leal
Jules White Soares Souza
Kleber de Melo Moraes
Laurival Antonio de Lucca
Lucas Viana Machado
Luis Bahamondes
Luiz Cavalcanti de A. Neto
Malcom Montgomery
Marco Túlio Vaintraub
Marcos Dias de Moura
Marcos Felipe Silva de Sá
Maria Célia Mendes
Maria Cristina Biazotti
Maria Matheus de Sala
Mariângela Badalotti
Marta Finotti
Mauri José Piazza

Mauricio Simões Abrão
Mauro Haidar
Miriam da Silva Wanderley
Newton Eduardo Busso
Nilson Donadio
Nilson Roberto de Melo
Paulo Spínola
Polimara Spritzer
Ricardo Melo Marinho
Rodopiano Souza Florêncio
Rosana Maria dos Reis
Rosana Simões
Rosires Pereira de Andrade
Rui Yamazaki
Sayonara de Almeida Freitas
Sebastião Freitas de Medeiros
Selmo Geber
Sônia Maria Rolim Rosa Lima
Técia Maria de Oliveira Maranhão
Tutomoto Aoki
Vardeli Alves Moraes
Vicente Renato Bagnoli
Vilmon de Freitas
Wagner José Gonçalves
Walter Prata Pacce

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto
Dirceu Mendes Pereira
Edmund Chada Baracat
Nelson Vitiello

Nilson Donadio
Nilson Roberto de Melo
Newton Eduardo Busso

Editoração e Impressão

Ponto Planejamento Propaganda & Editora S/C Ltda.
Av. Paes de Barros, nº 401 - São Paulo - SP - Cep 03115-020
Tel: (11) 6096-8000 (tronco-chave) - E-mail: ponto@uol.com.br



Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Alameda dos Jurupis, n° 943, sala 146 - Moema - São Paulo-SP
CEP 04088-002 – Tel: (11) 240-2438 – Fax: (11)543-6494

Diretoria

Presidente
1° Vice – Presidente
2° Vice Presidente
Secretário Executivo
1° Secretário
2° Secretário
1° Tesoureiro
2° Tesoureiro
Diretor de Patrimônio
Diretor de Publicações
Diretor de Atividades Internacionais
Presidente do Conselho de Delegados

Aroldo Fernando Camargos
Rosival Nassar de Souza
Paulo Galvão Spínola
Newton Eduardo Busso
Joaquim Costa Lopes
Geraldéz Tomaz
Luiz Cavalcanti de Albuquerque Neto
Tsutomu Aoki
Roger Abdelmassih
Álvaro Petracco
Nilson Donado
Kleber de Melo Morais



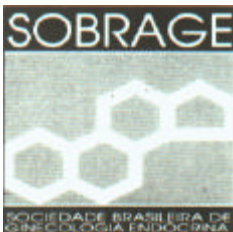
Sociedade Brasileira do Climatério

Caixa Postal n° 60160 - São Paulo-SP
CEP 05391-970 – Tel: (11)869-5001

Diretoria

Presidente
Vice – Presidente
Secretário Geral
Tesoureiro
1° Secretário
1° Tesoureiro
Presidente da Comissão Científica
Presidente do Conselho de Delegados
Diretor de Atividades Internacionais
Conselho Deliberativo

César Eduardo Fernandes
José Weydson de Barros Leal
Nilson Roberto de Melo
Altamiro Araújo Campos
Rogério Bonassi Machado
Ricardo de Melo Marinho
Salim Wehba
Alberto Soares Pereira Filho
Alkindar Soares Pereira Filho
Alkindar Soares
João Sabino Pinho Neto
Laurival A. de Luca
Manoel de Almeida Moreira
Ronald Perret Bossemeyer



Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina

Av. Indianópolis, 2700 - São Paulo-SP
CEP 04062-003 – Tel: (11)5589-4442

Diretoria

Presidente
Vice – Presidente
Secretário Executivo
Tesoureiro

Salim Wehba
Mauri José Piazza
Rui Alberto Ferriani
Mauro Haidar

Reprodução & Climatério

índice

Editorial 5

Agenda 7

Opinião

“E a Borboleta Voou para o Infinito” Ronald Bossemeyer 9

Os Dispositivos Intra-Uterinos são opções seguras e eficazes Marina McCune 10

Red Latinoamericana de Reproducción Asistida Álvaro Petracco 11

Atualização

Síndrome premenstrual: atualização diagnóstica e terapêutica Laura Olinda Bregieiro F. Costa
Hélio de Lima Ferreira F. Costa 12

Premenstrual syndrome: diagnostic and therapeutic update

A avaliação prospectiva das queixas pré-menstruais, através dos calendários mensais, é a única forma aceitável de se confirmar a Síndrome pré-menstrual.

Microdeleções do cromossoma Y em homens azoospermicos e oligozoospermicos severos Míriam Dambros
Cláudio Telöken 19

Y - Chromosome microdeletions in azoospermic and several oligozoospermic men

Os autores fazem uma revisão atual das microdeleções do cromossoma Y e suas conseqüências na fertilidade masculina.

Fitoestrogênios na pós-menopausa – Revisão Monica Leite Grinbaum
Salim Wehba 24

Phytoestrogens in post menopause: a review

São revisados aspectos relevantes acerca das propriedades, metabolismo e aplicabilidade dos fitoestrogênios

Artigos originais

Avaliação do efeito da Tibolona (Livial?) na sexualidade de mulheres na pós-menopausa.

Malcolm Montgomery
Ricardo Marinho
Ricardo Cabral Santiago
Renata Surita

28

Evaluation of the effect of tibolone on sexuality and climacteric symptoms on postmenopausal woman

A tibolona foi segura e bem tolerada e demonstrou um evidente benefício na sexualidade e no controle dos sintomas climatéricos em mulheres na pós-menopausa

Avaliação da adesão ao tratamento de mulheres climatéricas em hospital universitário

Marco Fábio Prata Lima
Eddie Fernando Cândido Murta
Elisabete Lilian Dair
Alessandro Naldi Ruiz
Alexandre Gonçalves De Ângelo

35

Evaluation of the adherence to the treatment of climacteric women at an university hospital

O seguimento a pacientes climatéricas sofre inúmeras influências que geralmente conduzem ao abandono do tratamento, sobressaindo neste estudo as dificuldades sócio-econômicas.

Avaliação dos efeitos vasculares do 17 β -estradiol sobre as artérias uterinas de mulheres na pós-menopausa através da Dopplervelocimetria transvaginal colorida.

João Pedro Junqueira Caetano
João Oscar A. Falcão Jr
Erika Surerus P. Marques
Paulo Augusto C. A. Reis
Paula F. Távora
Aroldo F. Camargos

40

Transvaginal color Dopplerflow assessment of vascular effects of 17 β -estradiol in the uterine arteries in postmenopausal women.

A estrogênio terapia possui efeito vasodilatador nas artérias uterinas promovendo uma diminuição na resistência vascular local.

Avaliação de testes imunológicos em pacientes com aborto recorrente

Sulani Silva de Souza
Rui Alberto Ferriani
Júlio César Voltarelli
Cássia Maria Paula Santos

47

Evaluation of immunologic tests in recurrent abortion

O compartilhamento de antígenos HLA, o aparecimento de anticorpos linfocitotóxicos e elevação da atividade NK podem não ser importantes para a ocorrência de abortos repetidos.

O que há de novo !

Resumos de publicações

53

Revisões e atualizações

54

Instruções aos autores

55

A Reposição Hormonal no Climatério: Estrogênio isolado ou Progestogênio Associado?

De tempos em tempos surgem alguns estudos que colocam em questionamento condutas rotineiramente adotadas, e às vezes há um grande sensacionalismo em torno deles. Um forte exemplo disto foi o relato recente dos resultados obtidos do *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (Schairer *et al*, JAMA 2000;283:483), nos EUA, que mereceu destaque inclusive na imprensa leiga. De repente, parece que temos que mudar radicalmente o que estamos fazendo!

Vamos aos fatos: este estudo usou dados de 46.000 mulheres arroladas neste projeto de detecção do câncer de mama, e analisou a associação entre a Terapêutica de Reposição Hormonal (TRH) e o risco de câncer de mama. Trata-se de estudo de coorte, com seguimento dos dados entre 1980-1995, realizado em 29 centros de *screening* nos EUA. Analisando os 2.082 casos de câncer de mama que ocorreram nesta população, os autores encontraram que as pacientes que faziam TRH combinada com estrogênio e progestogênio tinham um maior risco de câncer de mama do que aquelas que usavam estrogênios isolados (TRE). O risco relativo de câncer de mama estava aumentado em 0,01 para cada ano de uso de estrogênio isolado (1% de aumento de risco) e de 0,08 para cada ano de uso da terapêutica combinada (8% de aumento do risco). Estes dados são válidos apenas para usuárias atuais ou recentes, mas a partir deles pode-se fazer uma extrapolação que gera preocupações: o risco aumentaria em 80% após 10 anos de uso de TRH e de 160% após 20 anos. Considerando-se que o tratamento preventivo de doença cardiovascular (DCV) e osteoporose necessita de um longo período de uso da reposição hormonal, os riscos seriam muito elevados.

Há limitações no presente estudo. Embora seja um estudo de coorte, prospectivo quanto ao aparecimento do câncer, os dados referentes ao uso da

TRH são retrospectivos, após a detecção dos casos de câncer de mama. A casuística de casos com câncer também não é muito grande, o que dá uma grande variabilidade do intervalo de confiança destes riscos relativos. Mas de qualquer forma, este estudo vem confirmar uma tendência da literatura quanto aos efeitos sinérgicos dos progestogênios sobre o risco de câncer de mama.

Embora alguns estudos iniciais, de casuística pequena, chegaram a propor inclusive o inverso, ou seja, de que a adição de progestogênio protegeria a mulher do câncer de mama (Gambrell *et al*, *Obstet Gynecol*, 1983;62:435), estudos observacionais tem mostrado que sua ação seria aditiva em relação ao risco de câncer induzido pela estrogênio terapia. O mais clássico deles é o estudo com as enfermeiras americanas (*Nurse's Health Study*, Colditz *et al*, *Am J Epidemiol* 1998;147(suppl):64S), que mostrava que o uso da TRH combinada estava associado a um risco 53% maior, enquanto o uso de TRE estava associado a um risco 34% maior.

O uso de progestogênio nestes dois grandes estudos (Schairer *et al* e Colditz *et al*) foi predominantemente cíclico. Não há estudos controlados que analisam o uso de progestogênios contínuos, e portanto não podemos inferir sobre isto. Recentemente foi proposto que os ciclos menstruais regulares possam promover a mutabilidade das células mamárias, e a supressão desta regularidade possa induzir a um estado de quiescência mitótica, assim protegendo a mama (Hesch & Kenemans, *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1006). Nesta revisão, bastante ampla, com conceitos modernos de ciclo celular e biologia molecular, os autores abordam este possível paradigma, qual seja, a supressão da ciclicidade com progestogênio eventualmente possa desenvolver uma proteção mamária, ao invés de ser agressiva. Se isto se comprovar (e eles citam alguns estudos em desen-

volvimento com este objetivo), há implicações nos esquemas de TRH combinada, que no futuro mudam tudo isto que foi falado até aqui.

Estes fatos exemplificam uma situação real e difícil da medicina de hoje: embora haja sugestões de que a TRH esteja relacionada ao câncer de mama (TRH combinada com maior risco do que TRE), não há ainda provas definitivas do fato, pois o padrão ouro para isto seria a realização de estudos controlados, randomizados e duplo-cegos, com grande casuística e por longo tempo, segundo a medicina baseada em evidências. Todos sabemos que a evolução natural do câncer de mama leva vários anos, até 8-10 anos, e os estudos mostram os riscos aumentados em mulheres submetidas a 3-4 anos de TRH. Isto vale tanto para os estudos que mostram efeitos nocivos dos estrogênios, como para aqueles que mostram efeitos protetores de algumas drogas, como o tamoxifeno e raloxifeno. Como já dito aqui nesta seção, vários estudos clínicos deste tipo estão em andamento, mas os resultados ainda demorarão pelo menos 5 ou mais anos.

Uma outra linha de estudos tenta encontrar alterações histológicas na mama em decorrência do uso de hormônios. Um exemplo disto foi um estudo bem conduzido com 86 mulheres, observacional, submetidas a vários regimes de reposição hormonal (Hofseth *et al*, *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4559). Comparadas a não usuárias, as pacientes submetidas a TRH e TRE apresentavam maiores índices de proliferação e maior densidade mamária, sendo os efeitos mais acentuados na TRH do que na TRE. Além disso, com a TRH combinada, a proliferação estava localizada na unidade terminal ducto-lobular, que é o sítio preferencial do câncer. Mas obviamente valem todas as limitações: é estudo observacional, casuística não grande,

tempo de exposição a reposição hormonal variado em cada subgrupo, etc, etc. Mas afinal, para que valem estes estudos?? Para os cuidadosos, apenas para mostrar possíveis caminhos e tendências, ressaltando sempre que não são estudos definitivos, e que portanto não indicam mudança de conduta.

Qual a conduta comprovadamente adequada? Nenhum estudo contesta isso: para mulheres com sintomas de hipopostrogenismo, não tem nada melhor do que repor estrogênio. Os benefícios claramente superam quaisquer riscos! Imaginem se houvesse hoje uma determinação de órgãos reguladores de que deveríamos não mais prescrever estrogênios na pós-menopausa. Deu para vislumbrar o número de queixas das nossas pacientes? Assim, parece bastante claro que no período de maior sintomatologia das mulheres, a fase inicial do climatério, estamos plenamente autorizados a usar TRH, e, se elas tiverem útero, a TRH combinada. O que não temos evidências comprovadas ainda é de que o uso por um longo período tenha benefício superando risco, nem de qual esquema para isto seja o ideal. Vai demorar muito ainda para termos estas respostas definitivas. Portanto, quando as pacientes nos perguntam até quando usar, a velha resposta ainda tem espaço: até a próxima consulta.

Vários caminhos ainda devem ser percorridos: a associação de drogas ou a alternância delas (raloxifeno com estrogênio, tibolona, alendronato), o uso alternado ou contínuo de uma mesma droga, o tempo de uso a depender de situações de maior ou menor risco, o uso prévio durante o menacme de anticoncepcionais por longos períodos, tudo isto ainda não foi devidamente investigado. Portanto, para as nossas pacientes, o velho aforisma ainda se aplica: a clínica é soberana!

Rui A. Ferriani

2000

8 a 13/5

6º Congresso Internacional de Densitometria Clínica

Tel: (21) 286-2846; FAX: (21) 537-9134;

E-mail: densitometria@jz.com.br

11 a 13/5

14ª Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Centro de Convenções Rebouças-SP

Tel: (11) 224-0122, ramais 5535/5422; FAX: (11) 222-4254;

E-mail: dogi@iscmsp1santacasa.org.br

São Paulo, SP

14 a 17/5

Endometriosis 2000 – 7th Biennial World Congress

Fax: +44(181) 661-9036; E-mail: MedConfOrg@aol.com

Londres, Inglaterra

15 a 18/5

Consenso Brasileiro 2000 em Video-Endoscopia Ginecológica - Novas Técnicas Minimamente Invasivas

Palácio das Convenções do Anhembi - Auditório Elias Regina

Fone/FAX: (11) 5641-1512/ 1374 / 6685

São Paulo, SP

29/5 a 2/6

XX Encontro Paulista de Atualização em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia

Telefax: (11) 5641-1512; 5641-1984; 5641-6685; 5641-1374

Águas de Lindóia, SP

1 a 4/6

II Congresso Brasileiro de Ginecologia Endócrina e IV Congresso Brasileiro de Climatério e Menopausa

Tel/Fax: (11) 5641-1512; 548-1463

São Paulo, SP

7 a 10/6

VIIIth European Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology

N.V. Organon, PO Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

Prague, Czech Republic

8 a 9/6

Current Advances in Ultrasound Symposium

Tel: 1-305-444-6616; FAX: 1-305-444-9190

Miami Beach, USA

8 a 11/6

VI Congresso Paulista de Urologia

São Paulo, SP

Tel 11-38731822, fax 11-8644673, e-mail: mlosso@uol.com.br

25 a 28/06

ESHRE- Bologna

Tel: +39(51) 637-5111; Fax:+39(51) 637-5170;

E-mail: bocongressi@posta.alinet.it

Bologna, Italia

31/07 a 2/08

Joint Conferences of the UK Fertility Societies

Fax: 44-113-2371171, Events@sinclairmason.co.uk

Edinburgh, Inglaterra

6 a 10/8

13th World Congress on Medical Law

Tel: (358) 9 668954; FAX: (358) 9 6689-5410; E-mail: hfcf@hfcf.fi

16 a 19/8

V Encontro de Medicina Fetal

Organização; SOBramef - SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA FETAL

Telefax: (11) 5641-1512; 5641-1984; 5641-6685; 5641-1374

São Paulo, SP

16 a 19/8

Simpson Symposium XII "Female Reproduction: Molecules for Medicine"

Serono Symposia

Tel: (39) 06-70384.506/513; FAX: (39) 06-70384.677

Edinburgh, Scotland

17 a 19/8

VI Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência

Fone/fax 51-3112578; e-mail: plenary@zaz.com.br

Porto Alegre, RS

3 a 8/9

XVI Congresso Mundial de Ginecologia e Obstetrícia – FIGO

Fax: +1(514) 286-6066;

E-mail: info@eventsintl.com; www.figo2000.com

Washington, USA

7 a 9/9

North American Menopause Society

www.menopause.org

Orlando, USA

13 a 16/9

21º Congresso Norte-Nordeste de Ginecologia e Obstetrícia

Tel/FAX: (84) 221-5523

Natal, RN

14 a 17/9

Second World Conference of a PART - "The International Association of Private Assisted Reproductive Technology Clinics and Laboratories"

Tel: (43) 1 505-7478; FAX: (43) 1 504-8281;

E-mail: eva.schaup@eunet.at

21 a 25/10

56th American Society Reproductive Medicine-ASRM

Tel: +1(205) 978500; Fax: +1(205) 978-5005

San Diego, USA

23 a 26/11

XIX Congresso Brasileiro de Reprodução Humana

Fax: (091) 249-4552; E-mail: pauta@amazonline.com.br

Belém, PA

4 a 7/12

Encuentro Iberoamericano de Andrologia – ANDRO 2000

Tel: (575)-3509222/223/281; FAX: (575)-3598852, (575)- 3587801;

e-mail: andro@uninorte.edu.co <http://www.uninorte.edu.co/andro2000>

Cartagena de Indias, Colombia

6 a 9/12

8th World Congress of Gynecological Endocrinology

tel +39 50 501934, fax +39 50501239, biomedical@tin.it

Florence, Itália

2001

1 a 4/7

17th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology-ESHRE - Lausanne

Tel: 32-(0)2.269.0969; FAX: 32-(0)2.269.5600;

E-mail: eshre@pophost.eunet.be

Lausanne, Suíça

4 a 6/10

North American Menopause Society

www.menopause.org

New Orleans, USA

20 a 24/10

57th American Society for Reproductive Medicine

Tel: +1(205) 978500; Fax: +1(205) 978-5005

Orlando, USA

21 a 24/11

49º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

Telefax: (11) 5082-1474

São Paulo, SP

2002

18 a 21/11

VII Congreso de la Federacion Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad

Montevideo, Uruguai

Telefax: 598 2 4875476; flas2002@internet.com.uy

“E a Borboleta Voou para o Infinito”

Foi assim que no Jornal “Zero Hora” de Porto Alegre do dia 18 de janeiro passado, os colegas Francisco Marques de Souza e Luiz Carlos Correa da Silva, respectivamente Presidente atual e eleito da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, despediram-se, no necrológio por eles firmado, do eminente médico, professor e cientista Mario Rigatto.

O ilustre Professor morreu na madrugada de 17 de janeiro na Porto Alegre onde nascera 71 anos atrás, vítima de falência de múltiplos órgãos, após haver-se submetido (com sucesso) a transplante cardíaco de urgência no Instituto de Cardiologia 27 dias antes, em decorrência da amiloidose que minou-lhe a saúde.

“Foi uma tentativa de salvar aquele que era um dos cérebros mais privilegiados da medicina gaúcha”, disse o cirurgião e professor Ivo Nesralla, “... um exemplo de como um médico deve ser”.

Rigatto formou-se na Faculdade de Medicina da UFRGS em 1953 e, de início, dedicou-se à cardiologia mas ao apaixonar-se pela pneumologia, a ela dedicou sua vida de clínico, professor e pesquisador.

Neste campo muito produziu e notabilizou-se. Testemunha deste fato é o Curso de Pós-Graduação em Pneumologia que ele organizou e implantou na UFRGS assim como a campanha anti-tabagismo por ele encetada e que, junto com sua indefectível gravata borboleta, tornaram-se sua “marca registrada” ao longo de sua profícua existência.

É difícil relacionar as atividades do Mestre em seus 46 anos de médico e professor, tantas foram elas (e tão relevantes). Eis algumas: fundação da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Presidente da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (e também seu fundador), Coordenador Científico da Fundação BYK (durante 40 anos), Membro das Academias Riograndense e Nacional de Medicina, Professor Titular de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS e também seu Vice-Reitor, Membro da Fundação Gaúcha de Medicina e destacado pesquisador e professor visitante em inúmeras instituições de ensino e pesquisa mundo afora. Além de posições de relevância, suas realizações envolvem “incontáveis prêmios acadêmicos e científicos merecidamente conquistados”, nas palavras do Prof. Rubem Rodrigues, fundador e ex-Diretor do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Conheci Rigatto em Santa Maria quando Mariano da

Rocha Filho (hoje com justeza escolhido como o “gaúcho do século XX”), sempre buscando o melhor para “sua” Faculdade, o trouxe para ministrar aulas no curso de graduação da primeira turma médica (à qual honra-me pertencer). O jovem e brilhante professor, recém chegado dos Estados Unidos, com sua fulgurante inteligência, conhecimento, afabilidade e, sobretudo, simplicidade, a todos marcou e encantou. Carismático, objetivo, franco e dedicado, foi um das figuras de maior expressão da constelação de estrelas que Mariano selecionou para embasar o ensino em Santa Maria: Zerbini, Jatene, Paglioli, Finochietto, Gomes da Silveira, a demais da prata da casa.

Convivi com Rigatto algumas vezes e nossos encontros fortuitos tornaram-se amiudados nos últimos anos. Em cada um deles sentia-me paradoxalmente tão próximo de sua pessoa e tão pequeno frente ao seu saber. Tratava-me sempre pelo nome (onde estivesse) e na segunda pessoa, fato que “per se” me enaltecia. Conversava com desenvoltura e sempre buscava uma pequena realização minha para elogiar, como se pretendesse, assim, reduzir o esplendor de sua própria figura. Assim era Rigatto.

Escolhi as páginas de nossa Revista “Reprodução e Climatério” porque, junto com Petracco, (então Secretário do Congresso), ao organizarmos o Congresso Brasileiro de Reprodução Humana de 1986, realizado em Porto Alegre ao término da minha gestão como Presidente da SBRH, quisemos oferecer ao Brasil o que de melhor tinha o Rio Grande: convidamos Mário Rigatto para ministrar a conferência inaugural. Pela minha admiração e amizade, convidei novamente o insigne conferencista para desempenhar igual papel no Congresso Brasileiro de Climatério de 1997, também realizado em Porto Alegre ao término de minha gestão, como Presidente da SOBRAC. Marcos Felipe Silva de Sá, Presidente da SOBRAGE endossou minha escolha na qualidade de Vice-Presidente do Congresso, que era também de sua sociedade.

Descorrer sobre as qualidades de Rigatto com o conferencista é impropriedade por ficar sempre aquém dos seus méritos. Diga-se, apenas, que ele foi ímpar, inigualável. De outra parte, seria imperdoável omitir que, com sua fluência, erudição e simpatia chegou muito próximo de todos nós, gineco-obstetras assim como inadmissível seria silenciar no momento em que (e transcrevo palavras textuais dos colegas pneumologistas já citados) “uma das maiores expressões médicas do nosso país nas últimas décadas, partiu para sua viagem eterna.”

**Ronald Bossemeyer
Imbi, 1/2/2000**

Os Dispositivos Intra-Uterinos são opções seguras e eficazes

O dispositivo Intra-Uterino (DIU) constitui o segundo método anticonceptivo preferido no mundo, depois da esterilização feminina. Aproximadamente 128 milhões de mulheres dependem deste método de planejamento familiar seguro e extremamente eficaz.

Entretanto, em alguns lugares, os DIU não são muito utilizados. São freqüentemente empregados nos países asiáticos, latinoamericanos e árabes, porém são desconhecidos em muitos lugares, devido em grande parte a falta de informação exata sobre o método e devido a temores infundados relativos a sua segurança. Alguns especialistas afirmam, no último número do **Network em espanol**, boletim trimestral de saúde da *Family Health International*, que a falta de capacitação e informação adequados para os médicos e enfermeiras também representam um problema.

O Dr Carlos Huezo, diretor médico da Federación Internacional de Planificación de la Familia, com sede em Londres, opina no boletim: ‘O DIU é um método bastante eficaz e tem uma taxa de complicações mais baixa do que a dos métodos hormonais’, com o a pílula. Acrescenta: “portanto, é lamentável que o seu uso seja baixo em muitos países”.

Este tipo de anticonceptivo requer pouco esforço por parte da mulher, depois de ter sido inserido. O DIU T380 de cobre, um dos DIU preferidos atualmente, está aprovado nos Estados Unidos para prevenir a gravidez por 10 anos, e alguns estudos científicos indicam que na realidade oferece proteção anticonceptiva por até 12 anos. Visto que pode proporcionar vários anos de proteção, o DIU é uma boa opção para as mulheres que consideram a esterilização como uma opção.

Algumas mulheres não se animam a usar o DIU por medo dos efeitos secundários. Ainda que as usuárias dos anticonceptivos notificam menos efeitos secundários do que as usuárias dos métodos hormonais, como a pílula, os efeitos secundários inesperados têm ocasionado a extração do DIU por parte de muitas mulheres. Dar a elas as informações exatas do que se deve esperar pode ajudar a superar estes problemas.

O sangramento intermenstrual e as cólicas são as quei-

xas mais comuns durante os primeiros meses de uso do DIU. Os especialistas afirmam que estes efeitos secundários são normais e geralmente diminuem com o tempo. Não é necessário, do ponto de vista médico, retirar o dispositivo, a menos que a mulher também apresente febre, sensibilidade anormal abdominal ou fluxo anormal, que poderiam ser sinais de uma condição mais grave, como a doença inflamatória pélvica.

Além dos dispositivos que usam cobre, um novo dispositivo elaborado na Europa libera pequenas quantidades de um hormônio chamado levonorgestrel. Este sistema não só é um anticonceptivo extremamente eficaz, como reduz os efeitos secundários e oferece outros benefícios. Como o DIU de cobre, o sistema liberador de levonorgestrel é um dispositivo em forma de T que se coloca no útero. Os estudos indicam que as mulheres que usam o dispositivo liberador de hormônio experimentam uma redução considerável da dor e da perda de sangue menstrual. O método também protege contra certas massas não cancerosas do útero, que são comuns porém podem ser dolorosas.

Segundo afirma o fabricante, a Schering AG da Alemanha, este dispositivo hormonal foi aprovado recentemente para uso na China e Brasil, e atualmente é utilizado por um milhão de mulheres em mais de uma dezena de países.

Está disponível na maioria dos países europeus, inclusive Rússia, e também em Singapura, Nova Zelândia e vários territórios franceses, como Martinica, Guadalupe, Nova Caledônia e Guiana. É comercializado sob a marca Mirena, exceto nos países nórdicos, onde usa a marca Levonova.

Entretanto, o sistema hormonal é relativamente caro. Alguns observadores crêem que o seu uso nos países em desenvolvimento será limitado, inclusive se os programas de ajuda exterior puderem subsidia-lo, visto serem relativamente caros quando comparados a outras opções anticonceptivas.

O *Family Health International* é uma organização de investigação sem fins lucrativos que se especializa em saúde reprodutiva. **Network em espanol** é distribuído gratuitamente aos provedores de planejamento familiar e outras pessoas no mundo.

Marina McCune
Editora Network em espanol
Family Health International
PO Box 13950
Research Triangle Park, NC, Estados Unidos
Fax – 919-5447261; e-mail: mmccune@fhi.org

Red Latinoamericana de Reproducción Asistida

A Red Latinoamericana de Reproducción Asistida é uma organização internacional que reúne os principais centros de tratamento da infertilidade conjugal de toda a América Latina.

Uma das atividades da Red que tem sido destacada por sua importância é a vistoria dos centros filiados. Esta é uma avaliação absolutamente isenta, pois embora exista um diretor nacional da Red, a vistoria é realizada sempre por um grupo de observadores estrangeiros. Assim, se evita que haja interferência ou falta de isenção por interesses de qualquer natureza.

Em 1997 foi realizada uma primeira visita, a partir da qual vários centros receberam uma certificação inicial de adequação. Neste mês de fevereiro iniciou-se uma segunda etapa de avaliação no Brasil, onde os vistoriadores foram muito mais rigorosos e detalhistas na análise das condições de funcionamento das clínicas.

Em março passado durante o IV Taller da Red realizado em Florianópolis foi discutido com todos os representantes das Clínicas presentes o resultado desta avaliação e foi entregue o certificado de acreditação para as seguintes Clínicas:

CLINIMATER

Dr. Condesmar Marcondes
Av. Marechal Deodoro, 168
Santos – SP
11060-400

HUNTINGTON – Centro de Medicina Reprodutiva

Dr. Eduardo Motta
Rua General Mena Barreto, 488
São Paulo – SP – CEP 01433-010

Clínica e Centro de Pesquisa Dr. Roger Abdelmassih

Dr. Roger Abdelmassih
Rua Maestro Elias Lobo, 805
São Paulo – SP
01433-000

Instituto Saúde da Mulher

Dr. Renzo Antonini Filho
Rua dos Otoni, 745
Belo Horizonte – MG
30150-270

Fertility – Centro de Fertilização Assistida

Dr. Edson Borges
Av. Brigadeiro Luis Antonio, 4258
São Paulo – SP
01402-002

CENAFERT – Centro de Endoscopia e Assistência a Fertilidade

Dr. Joaquim Costa Lopes
SHIS Q19 – Block E1
salas 108-114
Brasília – DF
71655-000

Laboratório de Reprodução do HC-UFGM

Dr. Aroldo Camargos
Rua dos Otoni, 881 sala 403
Belo Horizonte – MG
30150-270

CEPERH – Centro de Endoscopia Pélvica e Reprodução Humana

Dra. Silvana Chedid
Rua Maestro Cardim, 769 bloco 5 – 4º
São Paulo – SP
01323-001

G & O Ginecologia e Obstetrícia da Barra

Dra. Maria do Carmo Borges
Av. das Américas 4666, salas 312/313 Barra da Tijuca
Rio de Janeiro – RJ
22642-970

Centro de Medicina da Reprodução

Dr. Luiz Fernando Dale
Rua Laura Muller, 116 sala 1202
Rio de Janeiro, RJ
22290-160

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Dr. Rui Ferriani
Campus Universitário – Monte Alegre
Ribeirão Preto – SP CEP 14048-900

Mater Clínica Fértil Diagnósticos

Dra. Zelmá Bemardes
Av. Cel. Joaquim Bastor, 243 Setor Marista
Goiania – GO
74175-150

Unidade de Reprodução Humana do Hospital Albert Einstein
Dr. Sidney Glina
Av. Albert Einstein, 627/701 – Morumbi
São Paulo – SP
05651-901

**Centro de Reprodução Humana. Fundação Maternidade
Sinhá Junqueira**
Dr. J. G. Franco Jr.
Rua D. Alberto Gonçalves, 1500
Ribeirão Preto – SP
14085

CIGO – In Vitro Fertilization Clinic
Dr. José Teixeira Filho
Rua Coelho Leite, 79 – Sto. Amaro
Recife Pernambuco
50100-140

**GENESIS – Centro de Assistência em Reprodução Humana
Ltda**
Dr. Adelino Amaral

SHLS 716 conjunto L Bloco 01
Ala Leste S7328 - Centro Clínico Sul Brasília
Brasília – DF
70390-700

Clínica ORIGEN
Dr. Selmo Geber
Rua dos Otoni, 881/15
Belo Horizonte – MG
30110-100

PROFERT – Programa de Reprodução Assistida
Dr. Dirceu Mendes Pereira
Av. Indianópolis, 395 – Moema
São Paulo / SP
04063-000

FERTILITAT - Centro de Medicina Reprodutiva
Dr. Alvaro Petracco
Av. Ipiranga, 6690 conj. 801
Porto Alegre / RS
90610-000

Álvaro Petracco
Diretor Regional para o Brasil

Síndrome premenstrual: atualização diagnóstica e terapêutica

Premenstrual syndrome: diagnostic and therapeutic update

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa

RESUMO

Os critérios diagnósticos da Síndrome pré-menstrual (SPM) foram claramente definidos em 1983. Confirmar o diagnóstico prospectivamente e excluir outras alterações foram os maiores avanços no manejo da SPM. O critério de classificação em SPM e Desordem Disfórica Pré Menstrual (DDPM) nos permite agora identificar as pacientes que precisam de intervenção terapêutica mais específica. Embora não tenhamos uma causa definitiva para a DDPM, o consenso é que seja o resultado de uma complexa rede de eventos mediados pela serotonina e desencadeada pela ovulação. Podem ser tratadas, como primeira escolha, com os Inibidores da Recaptação da Serotonina, sendo segunda escolha a clomipramina e bloqueadores da ovulação, como os análogos do GnRH associados aos estrógenos e progestágenos.

UNITERMOS: Síndrome pré-menstrual, Desordem disfórica pré-menstrual.

Conceito

Embora reconhecida há séculos, as manifestações indesejáveis que ocorrem ciclicamente na mulher no período pré-menstrual, foram descritas inicialmente por Frank em 1931.

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) foi definida por Reid e Yen, em 1981, como sendo uma síndrome de recorrência cíclica, na fase lútea do ciclo menstrual, caracterizada por alterações físicas, psicológicas e/ou comportamentais, de severidade suficiente para resultar em deterioração das relações interpessoais e/ou de suas atividades habituais, que desaparecem em poucos dias após o início da menstruação.

Há portanto vários aspectos a serem analisados nessa definição: Primeiro, há uma relação temporal específica dos sintomas com a menstruação, ou seja, os sintomas estão presentes durante a fase lútea e são ausentes na fase folicular. Segundo, é um fenômeno repetitivo, mês a mês, embora a intensidade dos sintomas possa variar de mês a mês. Terceiro, há como critério diagnóstico a severidade dos sintomas, o suficiente para interferir no cotidiano.

No entanto, embora aproximadamente 75% das mulheres apresentem sintomas físicos, emocionais e comportamentais no período pré-menstrual, apenas 3 a 8% tem sintomas mais severos. Esta severa sintomatologia, de acordo com o Manual de Diagnóstico das Desordens Mentais, da Associação

Americana de Psiquiatria (American Psychiatric Association, 1994), é denominada de Desordem Disfórica Pré-Menstrual (DDPM), distinta, portanto da Síndrome Pré-menstrual, que é o termo utilizado para designar os sintomas físicos ou emocionais mais leves.

Os sintomas da SPM são diversificados e numerosos. Há mais de 150 sintomas psicológicos, físicos e comportamentais, relacionados a SPM (Korzekwa & Steiner, 1997). Segundo Smith & Schiff (1989), os sintomas mais comuns da SPM são edema, ganho de peso, inquietude, irritabilidade, aumento de tensão, cefaléia, desconforto abdominal, mialgia, depressão, fogachos, alterações do sono e apetite, diminuição da libido, labilidade emocional, e comprometimento do desempenho profissional.

Diagnóstico

A própria definição, com todo o cortejo sintomatológico, já é um critério diagnóstico. Na **SPM**, que é a forma mais leve, não se exige para diagnóstico um número mínimo de sintomas, nem que esses sintomas tenham interferência no cotidiano. Já na **DDPM**, os critérios diagnósticos são mais estritos, em relação à sintomatologia (American Psychiatric Association, 1994; Gehlert *et al*, 1999). Para tal diagnóstico, a avaliação deve ser prospectiva por pelo menos dois ciclos menstruais. As queixas principais devem incluir cinco ou mais dos sintomas apresentados na tabela I, presentes na fase lútea do ciclo menstrual, desaparecendo poucos dias após o início da menstruação, com pelo menos um dos sintomas 1, 2, 3 ou 4 (disforia, tensão, labilidade do humor, irritabilidade).

Professores Adjuntos da Disciplina de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco - Recife - PE
Endereço Para Correspondência:
Rua Bruno Maia 217, apto 1001
Graças - Recife, PE
CEP: 52011-110
Tel: (81) 221-2017

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos da Desordem Disfórica Pré-menstrual (DDPM)

A. Cinco ou mais dos sintomas seguintes, presentes na maioria dos ciclos menstruais do último ano, presentes na fase lútea do ciclo menstrual, desaparecendo poucos dias após o início da menstruação, com pelo menos um dos sintomas 1,2,3 ou 4:

1. depressão, sentimento de desesperança, pensamentos auto-depreciativos
2. ansiedade, tensão, nervosismo, excitação
3. labilidade afetiva, tristeza repentina, choro fácil, sentimento de rejeição
4. raiva ou irritabilidade persistente, aumento dos conflitos interpessoais
5. diminuição do interesse pelas atividades habituais (e.g., trabalho, escola, amigos)
6. sensação subjetiva de dificuldade de concentração
7. letargia, fadiga fácil, acentuada falta de energia
8. acentuada alteração do apetite: aumento ou preferências seletivas
9. hipersônia ou insônia
10. sensação subjetiva de estar fora do próprio controle
11. outros sintomas físicos como, edema ou sensibilidade mamária aumentada, cefaléia, dores musculares, ganho de peso ou sensação de inchaço.

B. Os sintomas devem interferir nas atividades cotidianas, como, escola, trabalho, atividades sociais habituais, relacionamentos interpessoais (e.g., evitam atividades sociais, diminuição da produtividade e eficiência na escola ou trabalho).

C. Os distúrbios não representam uma exacerbação de outras desordens como, desordens depressivas maiores, desordens do pânico ou distúrbios de personalidade, embora possam ocorrer concomitantemente.

D. Os critérios A, B e C devem ser confirmados prospectivamente, através dos calendários de registros diários por pelo menos 2 ciclos consecutivos sintomáticos.

(O diagnóstico deve ser feito provisoriamente até esta confirmação).

Manual de Diagnóstico e Estatística das Desordens Mentais. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994, 717.

A avaliação prospectiva das queixas pré-menstruais é, atualmente a única forma aceitável de se confirmar a SPM e a DDPM (*American Psychiatric Association, 1994*), e para isso, vários instrumentos tem sido utilizados, como os calendários diários pré-menstruais, que permitem registrar os sintomas, as fases do ciclo em que ocorrem e a intensidade dos sintomas através de uma escala analógica visual (*Ekholm et al, 1998*). É preciso que ocorra um aumento de pelo menos 30% na intensidade dos sintomas da fase folicular para a fase lútea, para caracterizar o caráter cíclico da sintomatologia. Estudos têm demonstrado que estes instrumentos são, de fato, muito efetivos no diagnóstico e monitorização da SPM (*Mortola et al, 1990*).

Outras situações clínicas podem cursar com sintomas que podem confundir o diagnóstico e portanto, devem ser excluídas. Um *screening* para alterações psiquiátricas, baseado na história pregressa de episódios de depressão, mania, pânico, alterações da personalidade, ou abuso de álcool ou drogas, devem sugerir uma avaliação psiquiátrica especializada. Da mesma forma, alterações clínicas gerais e ginecológicas, como anemia, hipotireoidismo, hipoglicemia, desordens auto-imunes, perimenopausa, ciclos irregulares, ovários policísticos e endometriose, devem ser lembradas e excluídas. Os sintomas da SPM ou da DDPM geralmente não são observados nos ciclos anovulatórios (*Hammarback et al, 1991*).

Etiopatogenia

A etiologia da SPM nunca foi precisamente determinada. Ao longo dos anos, uma variedade de teorias tem sido proposta e investigada, como a deficiência da progesterona, piridoxina, opióides endógenos ou prostaglandinas, hiperprolactinemia, disfunção tireoideana, exacerbação da retenção hídrica provocada pelos esteróides ovarianos (*Rubinow & Schmidt, 1992; Roca et al, 1996*), todas, porém, sem comprovações definitivas.

O consenso atual sobre a etiologia da SPM é que a ciclicidade ovariana, e não o desequilíbrio hormonal, como se acreditava, representa o fator desencadeante das alterações bioquímicas que ocorrem no Sistema Nervoso Central (*Korzekwa & Steiner, 1997*). Assim, a SPM é provavelmente, consequência de uma complexa e pouco compreendida inter-relação entre os esteróides ovarianos, os opióides endógenos, os neurotransmissores e o sistema nervoso autônomo, desencadeada pela ovulação normal.

A importância da função ovariana cíclica na etiopatogenia da SPM, tem suporte em vários estudos nos quais a supressão da ovulação com implantes esteróides, análogos do GnRH, ooforectomia bilateral ou até mesmo a falência ovariana espontânea, resultaram no desaparecimento dos sintomas pré-menstruais (*Altshuler et al, 1995*).

Algumas evidências recentes têm sugerido que a serotonina tem um importante papel na patogenia da DDPM

(Joffe & Cohen, 1998). Estes estudos mostram que há uma redução dos níveis séricos de serotonina (Yatham, 1993). Outros trabalhos mostram, entretanto, que os níveis séricos dos metabólitos da serotonina no líquido cerebrospinal de mulheres com DDPM, não são diferentes dos controles (Eriksson *et al*, 1994). Este fato pode sugerir muito mais a existência de uma alteração no processo de degradação, do que na atividade da serotonina (Korzekwa & Steiner, 1997). Uma correlação positiva entre o conteúdo plaquetário de serotonina e os níveis plasmáticos de estradiol e estrona tem sido documentada. Tais evidências sugerem que os esteróides ovarianos tem um efeito modulador da atividade da serotonina (Tuiten *et al*, 1995).

Outro neurotransmissor que parece ter importante papel na gênese da SPM é o GABA, ácido gama-amino butírico. Alguns metabólitos da progesterona são potentes inibidores do GABA, e a eficácia do alprazolam, um GABA-agonista apoia esta teoria (Freeman *et al*, 1995).

Um fator genético tem sido postulado, com uma hereditariedade estimada em 30 a 40% (Korzekwa & Steiner, 1997).

Mais recentemente, tem sido sugerido uma associação entre SPM ou DDPM e outros distúrbios maiores de depressão, sem, no entanto conclusões definitivas.

Tratamento

Embora as hipóteses etiológicas da SPM estejam mais bem definidas que há alguns anos atrás, o tratamento ainda é discutível, resultando numa infinidade de opções terapêuticas, com resultados discordantes de paciente para paciente.

O manejo inicial consiste no esclarecimento e tranquilização da paciente quanto a sua sintomatologia. É importante que o médico atue no sentido de reduzir o stress, já que este estado parece piorar a sintomatologia da SPM (Deuster *et al*, 1999). A abordagem terapêutica deve ser individualizada, embora técnicas de relaxamento, meditação, yoga, psicoterapia, exercícios aeróbicos devem ser estimulados a todas as pacientes, pois se não atuarem diretamente no alívio dos sintomas, podem minimizar o stress e reduzir a retenção hídrica (Daugherty, 1999). Entretanto deve-se ter em mente que na prática do exercício físico, o mais importante é a regularidade, mais que a intensidade dos exercícios (Korzekwa & Steiner, 1997).

As alterações nos hábitos dietéticos tem sido amplamente recomendadas, apesar de não existirem estudos controlados que endossam essa medida. Recomenda-se uma dieta balanceada, rica em fibras e proteínas, pobre em gorduras, e em sal, além de restrições de bebidas à base de cola, que contém metilxantinas como o chá, café e bebidas alcoólicas, que pioram a irritabilidade e a insônia (London *et al*, 1991).

A. Síndrome Pré-Menstrual ou Desordem Disfórica Pré-Menstrual Leve

Às mulheres com SPM e DDPM leve podem ser administrados suplementos dietéticos, como a piridoxina, ou áci-

dos graxos essenciais. Para os sintomas físicos, como ingurgitamento mamário, distensão abdominal, ganho de peso, cefaléia, também tem sido preconizado terapias mais específicas, como os diuréticos, anti-inflamatórios não hormonais ou bromocriptina.

Suplementos dietéticos: A piridoxina, vitamina B6, por ser um importante co-fator para as enzimas envolvidas na síntese dos neurotransmissores como a serotonina e a dopamina, tem sido recomendada como uma opção terapêutica para a SPM (Bender, 1999). Há poucos trabalhos controlados sobre a utilização da vitamina B6, alguns mostrando melhora e outros resultados semelhantes ao placebo (Kleijnen *et al*, 1990). Entretanto, desde que Schaumburg *et al*, em 1983, descreveram casos de neuropatia sensorial em 7 pacientes, secundária ao abuso de piridoxina em altas doses, seu uso tem sido desencorajado. Embora a neuropatia, caracterizada por ataxia, disfunção sensorial, fraqueza, paralisias, parestesias, tenha sido prontamente reversível com a retirada da droga, esse trabalho, marcou o potencial de toxicidade da piridoxina em altas doses. Portanto doses superiores a 150 mg/dia na 2ª fase do ciclo não devem ser prescritas (Korzekwa & Steiner, 1997).

Outros suplementos tem sido incorporados na abordagem terapêutica da SPM, como o cálcio, magnésio, alfatocoferyl (vitamina E), sem resultados definitivos (Alvir & Thys-Jacobs, 1991; Facchinetti *et al*, 1991).

Ácidos graxos essenciais: Recentemente tem sido sugerido que o emprego de ácidos graxos essenciais, principalmente o ácido gama linoleico, que são precursores das prostaglandinas, melhora a sintomatologia pré-menstrual, já que em algumas mulheres pode ser observado um defeito na síntese de prostaglandina (Smith & Schiff, 1989). Poulakka *et al*, (1985), observaram melhora significativa da sensibilidade mamária e dos sintomas psicológicos. Outros autores não observaram efeitos positivos (Budeiri, *et al*, 1996). Recentemente disponível no Brasil, o ácido gama-linoleico tem sido usado, em cápsulas gelatinosas, na dose de 1 cápsula ao dia, a partir do 14 dia, por 15 dias. Recentemente, o FDA publicou importante alerta sobre o *evening primrose oil* (Mortola, 1994).

Diuréticos: Tem-se recomendado a espironolactona, diurético poupador de potássio, na dose de 25 a 100 mg/dia, cerca de 3 dias antes do início dos sintomas, embora alguns trabalhos demonstrem efeitos limitados dos diuréticos no tratamento da SPM (Mortola, 1994). A flumetiazida, também tem sido utilizada, com bons resultados, em associação a baixas doses de benzodiazepínicos, como outra opção terapêutica, sendo necessária sua formulação em farmácias de manipulação.

Bromocriptina ou similares: Existem teorias que relacionam a hiperprolactinemia ou a sensibilidade anormal à prolactina a sintomatologia pré-menstrual, sobretudo o ingurgitamento mamário e a mastalgia (Smith & Schiff, 1989). A bromocriptina mostrou-se eficaz no tratamento da SPM, quando a sintomatologia restringia-se a dor mamária. Nos estudos realizados, encontrou-se grande variação nos resultados, segundo as doses empregadas, 1,25 a 7,5 mg/dia fracionadas, do 10º dia do ciclo até o início do fluxo menstrual (Elsner *et al*, 1980).

B. Desordem Disfórica Pré-Menstrual

Mulheres com DDPM frequentemente necessitam de drogas de ação central, como os benzodiazepínicos ou antidepressivos (Korzekwa & Steiner, 1997).

Inibidores da recaptação seletiva de serotonina: As drogas de primeira escolha, atualmente são os inibidores da recaptação seletiva da serotonina (IRS), como a fluoxetina, sertralina, paroxetina (Eriksson, 1999). Recentemente, em quatro estudos randomizados, controlados com placebo, a fluoxetina mostrou-se altamente eficaz no alívio dos sintomas pré-menstruais (Steiner *et al*, 1995). As doses devem ser as menores possíveis, numa tomada diária, pela manhã, apenas durante a fase lútea (Pearlstein & Stone, 1994). Se necessário, após 2 ciclos de tratamento a dose pode ser aumentada, ainda só na fase lútea ou, então, administrada durante todo o ciclo. Os inibidores da recaptação da serotonina, podem provocar alguns efeitos gastrointestinais, distúrbios do sono, letargia, e disfunção sexual, que normalmente são auto-limitados e dose-dependente, sendo seguros quando usados por longo tempo (Pearlstein & Stone, 1994). A melhora dos sintomas pré-menstruais pode ser observada logo após o início do tratamento, em distinção ao efeito antidepressivo desta medicação, que ocorre 3 a 8 semanas após o início do tratamento (Korzekwa & Steiner, 1997).

Outras opções terapêuticas podem ser oferecidas à paciente, basicamente nas situações: quando a paciente não aceitar, não responder, não tolerar ou quando tiverem contra-indicações aos inibidores da recaptação da serotonina, como história de mania, diabete, ou artrite reumatóide. Estes tratamentos são efetivos em poucos trabalhos controlados, e portanto não devem ser considerados como drogas de primeira escolha (Korzekwa & Steiner, 1997).

Alprazolam: Um benzodiazepínico com atividade ansiolítica, antidepressiva e relaxante muscular, mostrou-se ser efetivo em pelo menos três estudos duplo-cego, controlados com placebo, com melhora significativa da irritabilidade, ansiedade, depressão e labilidade do humor (Freeman *et al*, 1995; Harrison *et al*, 1987; Smith *et al*, 1987). A dose deve ser ajustada de acordo com a sensibilidade individual, podendo variar de 0,25 a 1 mg, 3 vezes ao dia, 4 a 16 dias antes da menstruação. Deve ser retirada gradualmente para evitar sintomas de abstinência como tremores, palpitações e tremores, reduzindo 25% da dose a cada dia. Pode causar tolerância e dependência, sendo necessário um conhecimento maior da paciente e até mesmo um acompanhamento psiquiátrico simultâneo (Korzekwa & Steiner, 1997).

Clomipramina: Antidepressivo tricíclico com intensa atividade inibitória da recaptação da serotonina, pode ser dado na fase lútea somente. Entretanto, os efeitos colaterais são muito mais severos que os IRS e podem desencadear a mania (Sundblad *et al*, 1993).

Buspirona: Importante alternativa aos benzodiazepínicos. É um ansiolítico seletivo, sem efeitos sedativos e miorrelaxantes, e sem causar dependência. Alguns autores demonstraram melhora significativa dos sintomas pré-menstruais, na dose de 10 a 25 mg/dia, em 2 a 3 tomadas, 12 dias

antes da menstruação (Brown *et al*, 1990).

Quando esta segunda linha de medicamentos também não for tolerada, ou não surtirem boa resposta, o bloqueio da ovulação é a próxima alternativa e para isso existem várias opções terapêuticas.

Anticoncepcionais Oraís: Embora os ACO bloqueiem a ovulação, a maneira cíclica de se utilizar é o suficiente para produzir os sintomas pré-menstruais (Mortola *et al*, 1991). A literatura é confusa, mas o consenso parece ser que os ACO não ajudam no alívio dos sintomas pré-menstruais, podendo até piorar os sintomas depressivos (Korzekwa & Steiner, 1997).

Análogos do GnRH: Podem ser dados intranasal, subcutâneo ou intramuscular (Mortola *et al*, 1991). Terapia *Add Back*, com estrógenos conjugados, 0,625mg/dia e 5-10 mg acetato de medroxiprogesterona devem ser administrados simultaneamente aos análogos, para evitar os efeitos indesejáveis do hipoestrogenismo (Leather *et al*, 1999). Algumas pacientes podem paradoxalmente, apresentar uma piora dos sintomas no primeiro mês de tratamento, e outras pioram quando o progestágeno é adicionado aos análogos (Freeman *et al*, 1994).

Estrógenos transdérmicos ou implantes: Doses anovulatórias de estrogênios transdérmicos variam de 100 a 200 m, duas vezes por semana, continuamente, embora trabalho recente de Smith *et al* (1995), mostrou que uma dose de 100m é efetiva para suprimir a ovulação e reduzir significativamente os sintomas pré-menstruais. Devem ser sempre associados aos progestágenos para prevenir a hiperplasia endometrial.

Danazol: Esteróide derivado da etiniltestosterona, capaz de bloquear a ovulação, em dose que variam de 200 a 400 mg/dia. Doses de 200 mg/dia parece estar relacionada a menores efeitos colaterais, porém inibe a ovulação em 50% dos casos (O'Brien & Abukhalil, 1999). Já a dose de 400mg/dia bloqueia a ovulação em 99% das vezes porém com elevada incidência de efeitos colaterais (Hahn *et al*, 1995).

ABSTRACT:

The criteria for the diagnosis of Premenstrual syndrome (PMS) were clearly defined in 1983. The major advance in diagnosis of PMS is the prospective diagnosis and the exclusion of other clinical disorders. The diagnosis of PMS or Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD), allow as identify which patients have more severe psychologic symptoms, and, therefore, who need a more specific treatment. Although we do not have a definitive cause for PMDD, the consensus is that it is secondary to several events, mediated partly by the serotonin system and triggered by ovulation. These patients can be treated with selective serotonin reuptake inhibitor, the first line of treatment, and like others options, clomipramine or GnRH analogues with "add back" estrogen and progestins.

UNITERMS: Premenstrual syndrome, Premenstrual dysphoric disorders

Referências Bibliográficas

- Alvir JMJ, Thys Jacobs S.** Premenstrual and menstrual symptoms clusters and response to calcium treatment. *Psychopharmacol Bull* 1991;27: 145.
- Altschuler LL, Hendrick V, Parry B.** Pharmacological management of premenstrual disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 1995;2: 233.
- American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994;717.
- Bender DA.:** Non-nutritional uses of vitamin B6. *Br J Nutr* 1999,81:1;7.
- Brown CS, Ling FW, Farmer RG.** Buspirone in the treatment of premenstrual syndrome. *Drug Ther (supplement)* 1990;20:112.
- Budeiri D, LiWanPo A, Dornan JC.** Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome. *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 60.
- Cohen IR, Wise PM.** Effects of estradiol on diurnal rhythm of serotonin activity in microdissected brain areas of ovariectomized rats. *Endocrinology* 1988; 122: 2619.
- Daugherty JE.** Treatment strategies for premenstrual syndrome. *Am Fam Physician*, 1999;58: 1, 183, 197.
- Deuster PA, Adera T, South Paul J.:** Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Author Arch Fam Med*, 1999;Mar, 8: 2; 122.
- Eckholm UB, Eckholm NO, Bäckström T.** Premenstrual syndrome: comparison between different methods to diagnose cyclicality using daily symptom ratings. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998 May, 77: 5; 551.
- Elsner CW, Buster JE, Schindler RA.** Bromocryptine in the treatment of premenstrual syndrome *Obstet Gynecol* 1980;56:723.
- Eriksson E.** Serotonin reuptake inhibitors for the treatment of premenstrual dysphoria. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999 May; 14 Suppl 2:, S 27-33.
- Eriksson E, Alling C, Andersch B.** Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites: a preliminary study of their relation to menstrual cycle phase, sex steroids, and pituitary hormones in healthy women and in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11:201.
- Facchinetti F, Borella P, Sances G.** Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynaecol* 1991; 78: 177.
- Frank RT.** The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1931;26: 1053.
- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ.** A double - blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995;274:51.
- Freeman EW, Sondheimer SJ, Rickels K.** Gonadotropin-releasing hormone agonist in treatment of premenstrual symptoms with and without comorbidity of depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1994; 54: 192.
- Gehlert S, Chang CH, Hartlage S.** Symptom patterns of premenstrual dysphoric disorder as defined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV. *J Womens Health*, 1999 Jan; 8: 1; 75.
- Hahn PM, VanVugt DA, Reid RL.** A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:193.
- Hammarback S, Elkhom UB, Backstrom T.** Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclic symptoms in women with the premenstrual syndrome. *Acta Endocrinologica* 1991; 125: 132.
- Harrison WM, Endicott J, Rabkin JG, Nee JC.** Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam and placebo. *Psychopharmacol* 1987;23: 150.
- Joffe H, Cohen LS.** Estrogen, serotonin and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry*, 1998 Nov, 44: 9; 798.
- Kleijnen J, Ter Riet G, Knipschild P.** Vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome - a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97: 847.
- Korzekwa MI, Steiner M.** Premenstrual Syndromes. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40: 564.
- Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF.** The treatment of severe premenstrual syndrome with goserelin with and without 'add-back' estrogen therapy: a placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol*, 1999 Feb, 13: 1, 48.
- London RS, Bradley L, Chiamori, NY.** Effects of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in women with premenstrual syndrome: a double-blind longitudinal study. *J Am Coll Nutr.* 1991; 10: 494.
- Mortola JF.** A risk-benefit appraisal of drugs used in the management of premenstrual syndrome *Drug Safety* 1994;10:160.
- Mortola JF, Girton L, Fisher U.** Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen-progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72: 252A-252 F.
- Mortola JF, Girton L, Beck L.** Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: the calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 302.
- O'Brien PM, Abukhalil IE.** Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol*, 1999 Jan, 180:1 Pt 1, 18.

- Pearlstein TB, Stone AB.** Long term fluoxetine treatment of luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:332.
- Poulakka J, Makarainen L, Viinikka L.** Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors. *J Reprod Med* 1985;30: 149.
- Reid RL, Yen SSC.** Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 85.
- Roca CA, Schmidt PJ, Block M.** Implications of endocrine studies of premenstrual syndrome. *Psychiatr Ann* 1996; 26:576.
- Rubinow DR, Schmidt PJ.** Premenstrual syndrome: a review of endocrine studies. *Endocrinologist* 1992; 2 :47.
- Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S.** Sensory neuropathy from pyridoxine abuse - a new megavitamin syndrome. *New Engl J Med* 1983; 309: 445.
- Smith RNJ, Studd JWW, Zamblera D.** A randomized comparison over 8 months of 100 micrograms and 200 micrograms twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 475.
- Smith S, Rinehart JS, Ruddock VE, Schiff I.** Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: results of a double blind , placebo-controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 37.
- Smith S, Schiff I.** The premenstrual syndrome - diagnosis and management. *Fertil Steril* 1989; 52: 527.
- Steiner M, Steinberg S, Stewart D.** Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 1995; 332:1529.
- Sundblad C, Hedberg MA, Ericksson E.** Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9: 133.
- Tuiten A, Panhuysen G, Koppeschaar H.** Stress, serotonergic function, and mood in users of oral contraceptives. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 323.
- Yatham LN.** Is 5HT1A receptor subsensitivity a trait marker for late luteal phase dysphoric disorder? A pilot study. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 662.

Recebido em: 20/12/1999
Aprovado em: 25/02/2000

Microdeleções do cromossoma Y em homens azoospérmicos e oligoospérmicos severos

Y - Chromosome microdeletions in azoospermic and severe oligozoospermic men

Míriam Dambros, Cláudio Telöken

RESUMO

O fator masculino é responsável por aproximadamente metade dos casos de infertilidade do casal. Em mais de 60 % dos casos a origem da função testicular diminuída não é conhecida, podendo haver muitas anomalias genéticas não identificadas. Microdeleções do braço longo do cromossoma Y são associadas com falência da espermatogênese e tem sido usado para definir três regiões do Yq (AZFa, AZFb e AZFc) que estão correntemente deletados em homens inférteis. Em torno de 10 a 15 % dos azoospérmicos e 5 a 10 % dos homens severamente oligoospérmicos tem microdeleções do Yq. Técnicas de reprodução assistida, principalmente Injeção Intra Citoplasmática de Esperma em associação com retirada de esperma testicular, representam uma eficiente terapia para estes pacientes. Os autores fazem uma revisão atual das microdeleções do cromossoma Y e suas conseqüências na fertilidade masculina.

UNITERMOS: Infertilidade, Microdeleções, Cromossoma Y; Reprodução Assistida

Introdução

Estudos indicam que 2-7% dos casais não terão filhos durante suas vidas reprodutivas, embora os desejem (LaSalle *et al*, 1998). Infertilidade masculina é conseqüência de uma variedade de causas, muitas destas, precipitada por mutações gênicas que afetam a espermatogênese. Isoladamente, representa 40 % das causas de infertilidade do casal (LaSalle *et al*, 1998). Entre os homens que procuram atendimento em infertilidade, aproximadamente 10% são oligo ou azoospérmicos de causa não conhecida (LaSalle *et al*, 1998).

O envolvimento genético na patogênese da infertilidade idiopática tem suscitado grande interesse e vários estudos têm focado a presença de diferentes genes envolvidos na regulação da fertilidade masculina no braço longo do cromossoma Y (Yq). Também vem sendo pesquisada a presença de microdeleções que não são detectadas no cariótipo de rotina e podem proporcionar severa infertilidade masculina.

A presença de um fator azoospérmico (AZF) era postulado e mapeado nos intervalos 5 e 6 do Yq. Subsequentemente uma série de 12 novos genes ou famílias de genes foi mapeada na região AZF. Porém o papel destes genes ainda não está bem determinado (Najm abadi *et al*, 1996).

Estas deleções produzem uma variedade de defeitos na espermatogênese, desde seu retardo até ausência de células germinativas na biópsia testicular. Pacientes com microdeleções do cromossoma Y são um grupo heterogêneo,

com vários graus de diminuição da espermatogênese; portanto é possível ter a deleção e ter filhos.

Parâmetros clínicos e hormonais de homens inférteis com microdeleção do cromossoma Y são raros na literatura, carece-se de melhores indicadores que apontem possíveis candidatos para *screening* molecular.

A identificação de defeitos no cromossoma Y afetando a espermatogênese tem se tornado importante devido ao uso difundido da injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) para casos de falência na espermatogênese. A ICSI pode propiciar gravidez a estes casais e é possível que deleções possam ser transmitidas para fetos masculinos (Foresta *et al*, 1997).

A prevalência de deleção do cromossoma Y em homens inférteis e o risco de transmissão desta alteração genética tornam racional o *screening* para anomalias genéticas antes da fertilização assistida, especialmente antes da ICSI. A pesquisa pode ser facilmente realizada em laboratórios de citogenética através da reação em cadeia da polimerase (PCR) (Foresta *et al*, 1997). Casais submetidos a ICSI devem receber aconselhamento sobre o potencial risco de transmissão desta anomalia para a prole.

Histórico

Um dos primeiros relatos encontrados na literatura sobre deleção do cromossoma Y em homens inférteis foi de Tiepolo e Zuffardi (Tiepolo & Zuffardi, 1976). Eles encontraram esta deleção na porção distal da banda q 11 em 6 homens com características masculinas normais, porém azoospérmicos. Todos revelaram um cariótipo 46 XY porém com um pequeno

Serviço de Urologia e Ambulatório de Andrologia do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre - RS.

Endereço para correspondência: Míriam Dambros
Rua Lindolfo Alves de Almeida, 228

CEP 95530-000 - Maquiné, RS

Fone: (51) 628-1193

cromossoma Y. Naquela ocasião os pesquisadores, por terem encontrado perda da porção distal do braço longo do Y associado a azoospermia, lançaram a idéia de que genes controladores da espermatogênese estariam localizados naquela porção.

Subseqüentes reportagens em pacientes inférteis com pequenas deleções intersticiais (microdeleção) nesta região confirmaram estes achados e localizaram genes envolvidos na regulação da fertilidade masculina no braço longo do Y, com deleção no intervalo 6 (também conhecido como Yq 11,23) e definido com o fator de azoospermia (AZF) (Johnson *et al*, 1989, Chandley *et al*, 1994, Najm abadi *et al*, 1996). Vogt *et al*, 1996, encontraram 3 regiões do cromossoma Y possivelmente deletados em um grande amostra de homens oligospermicos e azoospermicos e foram nomeados AZFa, b e c.

Recentemente foi identificado o gene DAZ (deletado em azoospermicos), o qual foi encontrado deletado em um grupo de pacientes com documentada microdeleção no intervalo 6 do braço longo do cromossoma Y (Reijo *et al*, 1995).

Estudo desenvolvido por Silber (Silber *et al*, 1998) sugeriu que múltiplos genes do cromossoma Y estão envolvidos na espermatogênese e podem contribuir na determinação da severidade dos defeitos em homens com deleção na região AZF. O autor demonstrou que deleção do DAZ e AZFc somente, geralmente não eram suficientes para alterar completamente a espermatogênese. Entretanto, quando AZFb e outra região além desta estavam ausentes, não havia espermatogênese completa.

Portanto, provavelmente vários genes são responsáveis pela espermatogênese, porém a atual relação entre genótipo e fenótipo para deleção do AZF ainda não está bem caracterizado (Van Steirteghem *et al*, 1993).

Epidemiologia

Experiência clínica indica que grandes deleções do cromossoma Y, o qual pode ser visto no microscópio e detectado no cariótipo, não são comuns em homens inférteis (Najm abadi *et al*, 1996). Entretanto, microdeleções, que não são detectadas em exames de rotina, estão presentes em aproximadamente 10-15% dos casos de azoospermia idiopática não obstrutiva ou oligospermia (Bhasin *et al*, 1997).

Estudo realizado por Girardi *et al*, 1997, avaliando 160 homens inférteis encontrou 7% de prevalência de deleção submicroscópica do Y quando a concentração espermática era menor que 5 milhões por ml, 10% em homens com menos de 1 milhão por ml, 8% com mais de 1 milhão por ml porém menos de 5 milhões por ml e 7% em azoospermicos.

Embora deleções envolvendo o gene DAZ pareçam ser freqüentes, muitos grupos têm descrito a presença de deleção do Y fora da região do DAZ (Pryor *et al*, 1997). A freqüência de microdeleção envolvendo o gene DAZ é reportada em 13% dos homens azoospermicos e em 6% dos casos em oligospermicos severos (Vogt *et al*, 1995). Aproximadamente 10-15% dos casos de azoospermia idiopática não

obstrutiva ou oligospermia tem microdeleção do Y (Bhasin *et al*, 1997).

Um estudo desenvolvido por LaSalle (LaSalle *et al*, 1998) analisou 185 homens com deficiência na espermatogênese para microdeleção do Y. Destes, 11,4% possuíam deleção do Y, 15/21 tinham deleção confinada a região DAZ, 3/21 tinham deleção proximal, 1 tinha heterocromatina deletada e 1 região AZF deletada.

Um estudo desenvolvido por Vogt *et al*, 1996, envolvendo 370 homens com azoospermia ou oligospermia severa selecionados com base em história familiar negativa, decréscimo no tamanho do testículo, FSH elevado e níveis normais de LH e testosterona mostrou deleção envolvendo o intervalo Yq 11 incluindo DAZ de 1,9%. Os autores sugerem variação étnica dos pacientes para explicar os índices mais baixos de deleção no seu grupo em relação aos dados de outros autores.

Locus e Genes Envolvidos na Deleção do Y

Diferentes genes, encontrados no braço longo do cromossoma Y (Yq), são apontados como importantes na regulação da fertilidade masculina.

O cromossoma Y contém genes necessários para diferenciação gonadal em testículos, bem como para a completa espermatogênese. Divide-se em zona eucromática, constante em seu tamanho, com trinta milhões de pares de bases e zona heterocromática cujo tamanho é bastante variável. A maioria da zona eucromática é homóloga ao cromossoma X. A heterocromática é composta de variados tamanhos do DNA que é replicado, mas não transcrito. A região crítica para a espermatogênese está no braço longo do cromossoma Y.

Tiepolo e Zuffardi foram os primeiros a proporem a existência do AZF após definirem deleções na porção eucromática distal do Yq em homens subférteis (Tiepolo & Zuffardi, 1976). Trabalhos posteriores confirmaram estes achados.

Azoospermic factor (AZF) = região situada no braço longo do cromossoma Y, associada com piora importante da espermatogênese. Nesta localização ocorrem microdeleções (áreas não detectadas no cariótipo) responsáveis pela infertilidade de um número significativo de pacientes. Esta zona está no intervalo 6, também conhecido como Yq, 11, 23, contendo aproximadamente 5 x 10 pares de base (Foresta *et al*, 1997).

Há provavelmente muitos genes na região AZF do Y cromossoma que atua na espermatogênese (Lipshultz *et al*, 1997). Em pacientes sem espermatozóide, mesmo após exaustiva TESE-ICSI, foram detectadas deleções diante da zona AZFc. Quando a deleção encontrava o AZFb não se detectava espermatogênese completa, deleções nos membros funcionais da família do RBM ou de muitos outros genes achados em AZFb (EIF, AY, PRY, TTY2) contribuíram para a severidade dos defeitos da espermatogênese. Estudos genéticos tem demonstrado que deleções "de novo" no intervalo 6 são também associadas com piora na espermatogênese (Najm abadi *et*

al, 1996).

Deleted in azoospermia gene (DAZ): localizado no subintervalo 6D (na região Yq 11), codifica uma proteína RNA-ligação. Proteínas DAZ estão ausentes em pacientes estéreis com deleção de AZFc, DAZ não interfere na produção dos espermatozoides maduros, mas no número deles. As proteínas DAZ não são essenciais para a diferenciação das células germinativas, porém o são para sua função.

O DAZ é uma cópia gênica solitária que é transcrita somente em testículos de adulto. Ele pode codificar 366 aminoácidos que ligam RNA-semelhante a outras conhecidas seqüências RNA-ligante. Entretanto, a exata célula no testículo ou no túbulo seminífero que expressa esta proteína é desconhecida.

Clínica e Histologia

O número de pacientes com análise histológica é pequeno, não permitindo estabelecer uma correlação exata entre a localização e local da deleção e o fenótipo histológico (Van Steirteghem *et al*, 1993). Apesar de modestos, os relatos encontrados na literatura revelam casos onde houve parada da maturação das células germinativas e outros ocorrendo *Sertoli-cell-only Syndrome* (Van Steirteghem *et al*, 1993).

Em homens inférteis com deleção do DAZ, tem sido descrito parada da meiose e *Sertoli-cell-only Syndrome*. Possivelmente ocorra degeneração de células germinativas secundariamente. Permanece desconhecido se estes dois fenótipos histológicos representam dois fins da mesma alteração genética ou se eles resultam de distintos genótipos (Najm abadi *et al*, 1996). A ruptura de genes mais distais levaria a variáveis achados histológicos, desde *Sertoli-cell-only* e parada pós meiose e não necessariamente resultando em azoospermia (Lipshultz *et al*, 1997).

A maioria dos pacientes apresenta volume testicular menor de 15 ml e FSH elevado. São descritos entretanto, casos com valores normais de FSH e severos danos na histologia do epitélio seminífero em pacientes com deleção do DAZ. Os níveis de testosterona e LH encontram-se dentro da normalidade (Foresta *et al*, 1997).

Foresta *et al*, 1997, sugerem que não há correlação entre a severidade do defeito da espermatogênese e a localização e extensão da deleção do Yq. Pacientes com diferentes padrões de deleção podem apresentar a mesma alteração tubular; ao contrário, diferentes danos testiculares podem estar associados com a mesma alteração genética. Este aspecto pode ser explicado considerando que outros genes fora do AZF ou, alternativamente, fatores ambientais podem modular os efeitos da deleção AZF. Severa oligospermia-hipospermatogênese e azoospermia - SCOS quando associados com Yq deleção podem não ser etiológicamente distintos, mas representariam manifestações clínicas diferentes da mesma anomalia genética (LaSalle *et al*, 1998, Simini *et al*, 1997).

Em um estudo onde foi investigado pais e irmãos de pacientes deletados para excluir um polimorfismo pequeno ou

conseqüência não funcional, constatou um cromossoma Y intacto nestes parentes (Foresta *et al*, 1997). Isto sugere que alguns pacientes apresentam deleção “de novo” no intervalo 6 do cromossoma Y que pode ser considerada a causa do defeito da espermatogênese.

Diagnóstico

Grandes deleções do cromossoma Y, que podem ser vistas pelo microscópio em profase e detectáveis no cariótipo de rotina, são incomuns em homens inférteis. Entretanto, deleções submicroscópicas no braço longo do cromossoma Y, assim chamadas por serem intersticiais, não são detectáveis no cariótipo (Affara *et al*, 1996). Estas microdeleções podem ser detectadas por reação da cadeia da polimerase (PCR) baseado no mapeamento STS (seqüência de locus alvos). Estas são seqüências únicas de DNA para localização específica no genoma que pode ser amplificado para PCR. Cada STS gera um PCR entre 100 e 500 pares de bases em comprimento (Affara *et al*, 1996).

Para pesquisa de deleções do Y por PCR, o genoma do DNA é preparado através da amostra de sangue periférico. Os pacientes são testados para a presença de STS para cercar a região eucromática do Y (importante no processo de fertilidade masculina) (La Salle *et al*, 1998).

Nudell *et al*, 1999 demonstraram a técnica de detecção do cromossoma Y por amostra de sêmen purificado. Foram utilizadas alíquotas para detectar a freqüência de AZFc (DAZ) deleção por PCR. Porém estes dados são ainda recentes e iniciais.

Opção Terapêutica

As técnicas de reprodução assistida tem sido muito utilizadas em pacientes inférteis ou subférteis associados com oligospermia (Van Steirteghem *et al*, 1993). Silber *et al*, (1998) submetem 51 pacientes azoospermicos a ICSI após extração testicular de espermatozoides por exploração cirúrgica (TESE), encontrando 20% de deleções do cromossoma Y na região AZFc. Nestes homens inférteis que eram Y-deletados, grandes deleções (estendendo-se além do intervalo 6D-6F) parecem estar associadas à ausência total do espermatozoide testicular. De outra parte, pequenas deleções (limitadas a esta área) são associadas à presença de pequeno número de espermatozoides suficientes para ICSI. Os autores sugerem que no futuro será possível identificar subtipos de homens azoospermicos com deleção do Y que serão bons candidatos a TESE-ICSI.

A ocorrência de deleção do Y em homens inférteis tem significativa implicação para técnicas de reprodução assistida, particularmente ICSI, já que esta pode contemplar as parceiras destes homens com gravidez, podendo transmitir a deleção para a prole (Affara *et al*, 1996).

Os casais submetidos a ICSI devem ser aconselhados sobre o potencial risco de transmissão destas desordens para o feto, pois as técnicas de reprodução assistida ultrapassam muitas barreiras de seleção natural e o risco de difusão da deleção e outras mutações não é conhecido (Simini *et al*, 1997, Fagerli *et al*, 1999).

Há crescente desenvolvimento de mecanismos para monitorar a transmissão de alterações genéticas para os filhos, incluindo Y deleção, pois ainda são desconhecidos os índices de transmissão desta deleção.

Conclusão

A despeito do uso cada vez mais difundido de técnicas citogenéticas, ampliando as alternativas para homens primeiramente incapazes de procriação natural, várias dúvidas pairam sobre as causas da infertilidade e conseqüências da inseminação artificial. Há crescente e determinada tentativa da comunidade científica em identificar e classificar fatores que definitivamente estabeleçam alterações significativas na prole ou dificultem a obtenção de gravidez.

Microdeleções do cromossoma Y tem sido recentemente investigadas, opções diagnósticas e terapêuticas continuam sendo alvos de constante pesquisa em busca de soluções seguras para a prole. Desde que descoberta, até os dias atuais, muito se tem demonstrado sobre as diferentes zonas e genes do cromossoma Y, trazendo um maior entendimento sobre o envolvimento do fator genético na infertilidade masculina.

O desenvolvimento de técnicas de micromanipulação deu oportunidade de gestação a um número apreciável de casais, dentre estes, homens azoospermicos com microdeleção do Y. Porém, questiona-se ainda sobre as chances de transmissão desta anomalia para a prole masculina. Pesquisas clínicas versando sobre os riscos da hereditariedade desta alteração gênica, índices de deleção “de novo” na população geral e *screening* abrangente e factível para anomalias genéticas nos candidatos a ICSI são fundamentais para gerarmos oportunidades seguras e com resultados previsíveis.

ABSTRACT

Male infertility factor account for about half of the cases of couple infertility. In more than 60% of cases the origin of reduced testicular junctions is unknown but they may have some unidentified genetic anomaly. Microdeletions of the long arm of the human Y chromosome are associated with spermatogenic failure and have been used to define three regions of Yq (AZFa, AZFb and AZFc) that are recurrently deleted in infertile males. About 10-15% of azoospermic and about 5-10% of severely oligozoospermic men have yq microdeletions.

Assisted reproduction techniques mainly Intra Cytoplasmic Sperm Injection in association with testicular sperm retrieval, represent an efficient therapy for these patients.

The main purpose of this review is to update the Y chromosome microdeletions and their consequence in the male fertility.

UNITERMS: Infertility, Microdeletions, Y Chromosome; Assisted Reproduction

Referências Bibliográficas

- Affara N, Bishop W, Brown W, Cooke H, Davey P, Ellis N et al.** Report on the international workshop on Y chromosome mapping 1995. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 73:33.
- Bhasin S, MK and Kretser DM.** Y-chromosome microdeletions and male infertility. *Ann Med* 1997; 29: 261.
- Chandley AC, Cooke HJ.** Human male fertility-Y linked genes and spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1449.
- Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Rossato M et al.** Y chromosome deletions in idiopathic severe testiculopathies. *J Clin End Metab* 1997; 82: 1075.
- Fagerli J, Schneck F, Lee PA et al.** Absence of microdeletions in the Y chromosome on patients with a history of cryptorchidism and azoospermia or oligospermia. *Fertil Steril* 1999; 71: 697.
- Girardi SK, Micinik A, Schiegel PN.** Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. *Hum Reprod* 1997; 12(8): 1635.
- Johson MD, Tho SPT, Behzadian A, Mc Donough PG.** Molecular scanning of Yq11 (interval 6) in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1732.
- LaSalle MD, Canton MA, Chan A et al.** Y chromosome microdeletions and Karyotypic abnormalities in men with spermatogenic dysfunction. *AUA Meeting* 1998.
- Lipshultz LI; Howards SS.** Infertility in the male. Mosby-Year Book, third edition, I, II parts, 1997.
- Najmabadi H, Vivian H, Yen P et al.** Substantial prevalence of microdeletions of the Y-chromosome in infertile men with idiopathic azoospermia and oligospermia detected using a sequence-tagged site-based strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1347.
- Nudell D, Castillo M, Black LD et al.** The technique of single sperm PCR to detect Y-chromosome deletions in oligospermic men. *AUA Meeting* 1999.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A et al.** Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; 336: 534.

- Reijo R, Lee T-Y, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M et al.** Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nature Genet* 1995; 10:383.
- Silber SJ, Alagappan R, Brown LG and Page DC.** Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13:3332.
- Simini M, Gromoll J, Dworniczak B, Rolf C et al.** Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (deleted in Azoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* 1997; 67: 549.
- Tiepolo L, Zuffardi O.** Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome. *Hum Genet* 1976; 34: 119.
- Van Steirteghem AC, Nagy A, Joris H, Liu J et al.** High fertilization in implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; 8:1061.
- Vogt PH, Edelmann A, Hirschmann P, Köhler MR.** The azospermia factor (AZF) of the human Y chromosome in Yq 11: function and analysis in spermatogenesis. *Reprod Fertil Dev* 1995; 685.
- Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Kiewewettwe P, Köhn FM et al.** Human Y chromosome azospermia factor (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Molec Genet* 1996; 5:933.

Recebido em: 04/02/00

Aprovado: 15/03/00

Fitoestrogênios na pós-menopausa – Revisão

Phytoestrogens in post menopause: a review

Monica Leite Grinbaum, Salim Wehba, José Amaldo de Souza Ferreira,
Lúcia Helena de Azevedo, Cesar Eduardo Fernandes

RESUMO

Os fitoestrogênios são substâncias vegetais não esteróides, com atividades estrogênicas agonistas e antagonistas. Possuem ação estrogênica considerada fraca, se comparados aos estrogênios naturais e sintéticos e são encontrados principalmente na soja e seus derivados. Muitos autores têm avaliado a possibilidade do uso dos fitoestrogênios como opção alternativa de terapia de reposição hormonal (TRH), particularmente para os casos de pacientes com contra-indicações para as terapias convencionais. No presente artigo são revisados aspectos relevantes acerca das propriedades, metabolismo e aplicabilidade dos fitoestrogênios.

UNITERMOS: Fitoestrogênio, Menopausa.

Introdução

É sabido que na pós-menopausa a mulher passa por um estado de baixos níveis estrogênicos, capaz de levá-la a experimentar sintomas os mais diversos, além de apresentar maior risco de desenvolvimento de osteoporose (Wehba *et al.* 1998) e de doenças cardiovasculares. Estas afecções têm a proteção hormonal proporcionada pela atividade estrogênica, nos níveis registrados no menacme. Em função de suprir tal deficiência e dar à mulher uma melhor qualidade de vida, surgiu a Terapêutica de reposição Hormonal (TRH), que tem tido aceitação multidisciplinar e avanços técnicos de relevância a cada ano, no que diz respeito ao aspecto farmacológico e clínico.

Entretanto, a TRH tem também os seus riscos e contra-indicações. Entre os riscos descritos podem ser citados a neoplasia mamária e o tromboembolismo venoso grave. Pacientes em risco para estas doenças poderiam receber tratamento alternativo não hormonal, que pode não ser tão efetivo como a terapia estrogênica ou estro-progestativa, mas pode minorar de forma importante a sintomatologia climatérica e, talvez, a prevenção da osteoporose e das doenças cardiovasculares. São candidatas ao tratamento alternativo as pacientes com história pregressa ou antecedentes familiares próximos de câncer de mama; da mesma forma aquelas mulheres com tromboembolismo venoso grave em atividade ou simplesmente aquelas que têm qualquer tipo de intolerância ou negatividade à TRH.

Dentre as formas de terapia não hormonal, podemos optar pelo cálcio, pelos bisfosfonados, a calcitonina, os

moduladores seletivos de receptores de estrogênio (*SERMS*) e os fitoestrogênios (Pinkerton & Santen, 1999), que, dentre todas essas opções, talvez sejam as substâncias alternativas de tratamento menos estudadas até o momento.

Os fitoestrogênios são substâncias não esteróides, que têm atividades estrogênicas. São encontradas no reino vegetal e, de acordo com sua estrutura bioquímica, podem ser separados em 4 grandes grupos: 1. Isoflavonóides; 2. Flavonóides; 3. Cumestranos; 4. Lignina de mamíferos (Strauss *et al.* 1998). De uma forma geral, quase todos os vegetais contêm fitoestrogênios, com proporções e combinações as mais diversas. As isoflavonas são os principais fitoestrogênios e são encontradas basicamente na soja e seus derivados, enquanto os flavonóides são distribuídos em menores proporções dentre todos os vegetais, podendo ser encontrados em frutas como morango e amora e em ervas como chá verde. Os cumestranos podem ser encontrados em brotos de alfafa e de feijão, já a lignina de mamíferos não está presente na nossa dieta como tal, mas como seus precursores, as ligninas das plantas, que são modificadas pela microflora intestinal e daí se transformam na lignina mamífera com atividade fitoestrogênica. A lignina vegetal se encontra principalmente nos cereais integrais e em produtos não refinados (tabela I).

Metabolismo dos Fitoestrogênios

O metabolismo dos fitoestrogênios se inicia no trato gastrointestinal, transformando-se em fenóis heterocíclicos, que têm estrutura similar à do estrogênio. Os fitoestrogênios que têm maior ação estrogênica são as isoflavonas, dentre as quais se destacam a genisteína e daidzeína (Murkies, 1998; Ishimi *et al.* 1999).

Tabela I - Classificação e fontes alimentares dos fitoestrogênios

Fitoestrogênios	Fontes
ISOFLAVONAS	Soja em grãos e em pó; Leite de soja, queijo de soja (tofu), sucos com soja; Feijão de soja, lentilhas, ervilha verde, feijão e seus produtos; Legumes
LIGNANOS	Cereais integrais Arroz integral, aveia Trigo, germe de trigo, cevada, farelo de trigo,
FLAVONÓIDES	Linhaça, maçã, pêra, sementes de flores, Cenoura, cebola, alho, Óleos vegetais, incluindo azeite de oliva
CUMESTRANOS	Broto de feijão Broto de alfafa Broto de feijão de soja

Adaptado de Murkies, 1997 (Murkies 1998).

Atividade Fitoestrogênica

Os fitoestrogênios, por terem semelhança bioquímica ao 17 β -estradiol podem se ligar fracamente aos receptores estrogênicos, apresentando propriedades estrogênicas agonistas ou antagonistas (Strauss *et al.* 1998).

Outras propriedades não hormonais se incluem: atividade anti-oxidante, inibição da tirosino-quinase, da prostaglandina sintetase, da proteína C quinase, dos fatores de crescimento epidérmico, da proliferação e diferenciação de células malignas e da angiogênese (Knight & Eden, 1996; Murkies 1998; Strauss *et al.* 1998; Ishimi *et al.* 1999). Em função destas atividades, os fitoestrogênios parecem estar também implicados na proteção contra o câncer.

Como os fitoestrogênios têm ação estrogênica mais fraca que os estrogênios endógenos, estudos sugerem que eles poderiam agir também como anti-estrogênicos, por competirem pelo mesmo receptor com os esteróides mais potentes. Tal evidência só foi demonstrada com um flavonóide fraco chamado narigenina, mas não com os fitoestrogênios mais conhecidos, como as isoflavonas e os cumestranos (Strauss *et al.* 1998).

Fitoestrogênios e Sintomas Pós-Menopáusicos

A incidência de "fogachos", o sintoma mais comum na pós-menopausa, varia de 70 a 80% nas mulheres na pós menopausa da Europa, 57% nas da Malásia e 18 a 14 % na China e Singapura, respectivamente (Knight & Eden 1996). Os efeitos estrogênicos dos fitoestrogênios encontrados na alimentação das mulheres asiáticas devem ser os prováveis responsáveis pela diminuição dos sintomas vasomotores. Um estudo

multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo estudou 104 mulheres na pós-menopausa, separadas em dois grupos, sendo que um grupo foi tratado com placebo (caseína) e o outro com 76mg de isoflavona durante 12 semanas de tratamento, tendo havido uma redução significativa dos sintomas vasomotores (Albertazzi *et al.* 1998).

Outros sintomas também foram avaliados. Wilcox *et al.*, 1990. estudaram 25 mulheres na pós-menopausa, sem o uso de qualquer tipo de TRH, as quais receberam suplemento alimentar contendo 45g de soja na forma de farinha, 10g na forma de broto e 25g de grãos durante 6 semanas. Foi avaliada a maturação vaginal pré e pós-tratamento, observando-se um a melhora significativa na citologia vaginal, a qual se manteve ainda por 2 semanas após a suspensão da suplementação alimentar e retornou ao estado anterior 8 semanas após o término do estudo.

Com o objetivo de determinar se realmente existem fitoestrogênios na dieta dos asiáticos, outros autores avaliaram um grupo de japoneses, no qual se incluíam 3 mulheres, 3 homens e 3 crianças, em comparação com um grupo de americanos e finlandeses. Foram medidos os metabólitos urinários da ginesteína e de mais dois outros flavanóides, que se revelaram muito elevado no grupo de japoneses e muito baixo nos outros dois grupos. Isto viria confirmar mais uma vez que os fitoestrogênios estão relacionados com a dieta rica em soja e seus derivados (Adlercreutz *et al.* 1992) e que, com a proporção ingerida diariamente pelas mulheres japonesas, os sintomas climatéricos podem de certa forma ser mantidos sob controle.

Fitoestrogênios e Osteoporose

A osteoporose aumenta com o avanço do tempo de pós-menopausa, pela diminuição progressiva dos níveis estrogênicos. A depender de caracteres alimentares, geográficos e raciais, os níveis de perda óssea podem variar entre os indivíduos. É sabido que as mulheres asiáticas apresentam menor incidência de osteoporose do que as caucasianas. Postula-se que estas diferenças se devam às particularidades físicas das duas raças, como o peso, estatura, hábito de exercícios e a dieta. A base diária da alimentação das japonesas inclui a soja e seus derivados nos alimentos principais, em temperos e em bebidas, além dos cereais integrais (Knight & Eden 1996).

Estudo experimental com ratas ooforectomizadas, comparativo com dois grupos, um sob uso de ginesteína e outro de estradiol, demonstrou que a ginesteína, uma isoflavona típica, previne a perda óssea sem efeitos substanciais sobre o útero (Ishimi *et al.* 1999). Neste estudo, as ratas ooforectomizadas foram tratadas por 4 semanas com 0.7mg/dia de ginesteína. A massa óssea foi avaliada por densitometria nos setores proximal, médio e distal do fêmur, mostrando ganho de massa óssea similar ao grupo em uso de estradiol.

Outro estudo demonstrou que após 3 meses de ingestão de 45g de farelos de soja acrescentados ao pão, a massa óssea se elevou em 5.4% (Murkies 1998).

Fitoestrogênios e Doença Cardiovascular

Em relação à doença cardiovascular, várias pesquisas têm sido realizadas, principalmente no que diz respeito ao estudo do perfil lipídico. As isoflavonas têm efeito hipocolesterolêmico em ratos e macacos Rhesus (Murkies, 1998). Uma metanálise de estudos clínicos bem controlados, examinou a relação do consumo da soja com os níveis dos lipídeos séricos. A análise de 38 estudos controlados revelou que em 29 desses artigos a substituição da proteína animal pela proteína da soja estava associada a uma diminuição significativa dos níveis séricos de triglicérides e de colesterol total, à custa basicamente da redução dos níveis de LDL. A média de diminuição dos níveis lipídicos variou de 8 a 13%. Estes estudos mostraram que o consumo médio de 31 a 47g de proteína de soja por dia é suficiente para se conseguir a referida redução de colesterol e triglicérides, salientando-se que em nenhum dos trabalhos evidenciou-se incremento nos níveis de HDL. O autor atribui a redução do colesterol à atividade estrogênio-símile dos fitoestrogênios componentes da soja, além de aventar outras hipóteses como a interferência da proteína da soja sobre a apoproteína B, a qual teria um *turnover* mais rápido e excretaria maior quantidade de VLDL (Anderson *et al.* 1995).

Outro autor estabelece a possibilidade da ação da isoflavona sobre a Lp (a), devido a sua similaridade de ação com o estrogênio, que, conhecidamente, reduz os níveis da Lp (a) em aproximadamente 35%, conferindo, assim, mais uma proteção cardiovascular (Knight & Eden, 1996).

Fitoestrogênios e Câncer

Evidências epidemiológicas mostram que a incidência de câncer é menor na população da Ásia do que do Ocidente. Como foi dito anteriormente, além dos efeitos hormonais, os fitoestrogênios presentes em larga proporção na dieta dos asiáticos possuem também propriedades anti-carcinogênicas, podendo conferir proteção contra o câncer de mama, colon, próstata, endométrio e ovário (Knight & Eden, 1996). Estudos mostram, ainda, que quando essas populações migram para o ocidente e mudam os seus hábitos alimentares adequando-se aos padrões ocidentais, elas perdem a tal proteção (Lee *et al.* 1991).

Um estudo caso-controle multicêntrico, avaliou na urina de 72h de mulheres com diagnósticos precoces de câncer de mama, no qual estudou-se a excreção de metabólitos fitoestrogênicos e observou-se que a excreção aumentada de fitoestrogênios na urina esteve presente somente no grupo controle, ou seja, no grupo de mulheres sem a doença, que ingeria e conseqüentemente excretava mais fitoestrogênios. Isso reforça a hipótese anticarcinogênica dos fitoestrogênios e os autores sugerem que a mudança dos hábitos alimentares pode ser uma nova forma de prevenção contra o câncer, principalmente para as pacientes de maior risco (Ingram *et al.* 1997).

Toxicidade

Pouco se conhece sobre a toxicidade e efeitos colaterais dos fitoestrogênios em humanos. Efeitos adversos, incluindo déficit no comportamento sexual de ratos e diminuição da fertilidade de vacas foram observados (Murkies, 1998).

Em humanos verificam-se, tão somente, alguns efeitos gastrointestinais indesejáveis como: náusea, vômitos, constipação e distensão abdominal, num estudo em que se administrou fomentação de 76mg de isoflavona, associados a um composto protéico da soja (Albertazzi *et al.* 1998).

Doses e Administração

A média de consumo de alimentos contendo soja pelos japoneses é de aproximadamente 200mg/dia (Albertazzi *et al.* 1998). O consumo diário de legumes por indivíduo na Ásia é suficiente para lhe dar um aporte de 25-45mg/dia de isoflavona, comparado ao nível de 5mg/dia no ocidente (Knight & Eden 1996). A farinha de soja contém um total de 178-305mg de isoflavona/100g. Já a quantidade presente no tofu ou nas bebidas contendo soja é bem menor (26-31 mg de isoflavona / 100g).

Já existem formulações de fitoestrogênios em cápsulas e comprimidos em alguns países, porém ainda não disponíveis no nosso meio, sendo que a dose diária recomendada é de 1 comp/dia de 500mg de fitoestrogênios, com 40mg de isoflavona.

Conclusão

Os fitoestrogênios são substâncias vegetais, que apresentam propriedades estrogênicas agonistas e antagonistas, (Strauss *et al.* 1998). Podem ser utilizadas como proteção de sintomas leves na pós-menopausa, pois têm ação estrogênica fraca. Admite-se que a longo prazo possam conferir proteção contra o câncer, naquelas populações em que a soja é a base da dieta (Ishimi *et al.* 1999).

Entretanto, a literatura ainda carece de maiores estudos capazes de nos esclarecer algumas dúvidas acerca da sua eficácia quanto ao tratamento da osteoporose e de sintomas menopáusicos diversos, no que se refere à tolerância, forma de administração e efeitos adversos.

Com os conhecimentos que temos hoje sobre os fitoestrogênios, não podemos indicá-los como primeira opção de tratamento da osteoporose estabelecida, nem para casos de pacientes com sintomas menopáusicos exacerbados.

À medida que se avançarem as pesquisas neste setor e que houver disponibilidade no mercado das medicações, poderemos estar optando pelos fitoestrogênios para os casos em que a terapia de reposição hormonal for contra-indicada. As orientações dietéticas são evidentemente válidas, mas sabemos que qualquer mudança de hábito alimentar é muito di-

fícil e que o brasileiro de um modo geral jamais se adaptaria a uma mudança radical para uma dieta à base de soja, capaz de conferir um teor de fitoestrogênio significativamente terapêutico para a menopausa e protetor contra o câncer.

Concluimos que precisamos estar com os nossos horizontes sempre abertos, para que possamos conhecer o máximo e utilizar as novas técnicas e formas de tratamento para uma maior segurança das mulheres no climatério.

ABSTRACT

The phyto-oestrogens are non steroid vegetable substances, with antagonists and agonists oestrogenic properties. When compared with natural and synthetic estrogens the phyto-oestrogens have weak oestrogenic activities and they are met principally in soy and derivatives. Some authors have been evaluated the possibility of using phyto-oestrogens like alternative for hormonal replacement therapy, particularly in cases of patients with contraindications for conventional treatment. In this article important aspects around properties, metabolism and applicability of the phyto-oestrogens are revised.

UNITERMS: Phyto-oestrogen, Menopause

Referências Bibliográficas

- Adlercreutz, H., Y. Mousavi, et al.** "Dietary phytoestrogens and cancer in vitro and in vivo studies." *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41(3-8): 331.
- Albertazzi P, Pansini F, et al.** The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91(1):6.
- Anderson JW, Johnstone BM, et al.** Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333(5): 276.
- Ingram D, Sanders K. et al.** Case-control study of phytoestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350(9083): 990.
- Ishimi Y, Miyaura C, et al.** Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B- lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. *Endocrinology* 1999; 140(4): 1893.
- Knight DC, and Eden JA.** A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5 Pt 2): 897.
- Lee HP, Gourley L. et al.** Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337(8751): 1197.
- Murkies A.** Phytoestrogens—what is the current knowledge? *Aust Fam Physician* 1998; 27 Suppl 1: S47.
- Pinkerton JV, and Santen R.** Alternatives to the use of estrogen in postmenopausal women. *Endocr Rev* 1999; 20(3): 308.
- Strauss L, Santti R. et al.** Dietary phytoestrogens and their role in hormonally dependent disease. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 349.
- Wehba S, Ferreira JAS. et al.** Avaliação dos fatores de risco para osteoporose em relação a densitometria óssea de mulheres na pós-menopausa. *Saúde Feminina* 1998; 1(4): 128.
- Wilcox G, Wahlqvist ML. et al.** Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *Br Med J* 1990; 301(6757): 905.

Recebido em: 05/02/00

Aprovado: 05/03/00

Avaliação do efeito da Tibolona (Livial) na sexualidade de mulheres na pós-menopausa.

Evaluation of the effect of tibolone on sexuality and climacteric symptoms on postmenopausal woman

Malcolm Montgomery⁽¹⁾, Ricardo Marinho⁽²⁾, Ricardo Cabral Santiago⁽²⁾, Renata Surita⁽¹⁾

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar o efeito da tibolona sobre a sexualidade e sintomas climatéricos de mulheres na pós-menopausa.

TIPO DE ESTUDO: Estudo prospectivo, aberto, não comparativo e multicêntrico.

MATERIAL E MÉTODOS: 30 mulheres na pós-menopausa foram tratadas com 2,5mg de tibolona, por via oral, durante 24 semanas. Com os parâmetros de avaliação foram utilizados o Questionário de Sexualidade Feminina de McCoy e a Escala de Climatério de Greene, aplicados antes do início do estudo e após 4, 12 e 24 semanas de tratamento. Também foi realizado o exame de citologia hormonal vaginal antes do início do estudo e após o tratamento. O evento adverso mais comum foi o sangramento vaginal. Nenhuma paciente abandonou o tratamento devido a evento adverso.

RESULTADOS: Houve um aumento significativo na pontuação do Questionário de Sexualidade de McCoy do início (60,4 pontos) até o término do estudo (100,8 pontos). A pontuação média da Escala de Climatério de Greene decresceu significativamente do início (52,3 pontos) até o término do estudo (27,9 pontos). Na citologia hormonal vaginal houve aumento da porcentagem de células do tipo superficiais.

CONCLUSÃO: A tibolona, na dose diária de 2,5mg, foi segura e bem tolerada e demonstrou um evidente benefício na sexualidade e no controle dos sintomas climatéricos em mulheres na pós-menopausa.

UNITERMOS: Sexualidade; Sintomas Climatéricos; Tibolona.

Introdução

O climatério refere-se ao período de transição na vida da mulher entre os anos da vida reprodutiva e o período de infertilidade como consequência da interrupção dos ciclos ovarianos. A função ovariana declina paulatinamente, o que clinicamente se manifesta por ciclos menstruais irregulares e presença de sintomas vasomotores. O perfil hormonal da pós-menopausa é caracterizado por baixos níveis de estradiol e por altos níveis de gonadotrofinas hipofisárias (FSH e LH), que alcançam níveis máximos 2 a 3 anos após a menopausa (Studd *et al*, 1978). Observa-se redução de 85% dos níveis de estradiol, 58% dos níveis de estrona e 67% dos androgênios (Longcope *et al*, 1981). Além dos fogachos e da irregularidade menstrual, sintomas de hipoestrogenismo aparecem na esfera urogenital (secura vaginal, dispareunia) com decorrer do tempo e provocam mudanças na sexualidade.

É evidente a importância da testosterona para o interesse sexual de animais machos e do homem, como também

existe evidência de que os androgênios exerçam alguma influência na libido das mulheres (Sherwin, 1988). Alguns estudos constatarem diminuição do interesse sexual associada especificamente à menopausa, uma vez que nesta fase os níveis de androgênios encontram-se reduzidos em comparação aos níveis encontrados na fase de idade reprodutiva (Davidson *et al*, 1983; Sherwin, 1988).

Além disso, a sexualidade é, em sua essência, uma expressão de energia vital, bem-estar, auto-estima e auto-imagem e sua manifestação livre requer um corpo saudável. Os sintomas do climatério podem causar uma certa limitação à expressão de sexualidade que pode ser revertida pelo uso da terapia de reposição hormonal.

A tibolona, da marca Livial[®], é um esteróide que apresenta atividades estrogênicas, progestacionais e androgênicas fracas. Estudos clínicos e de segurança têm indicado que a tibolona na dosagem diária e oral de 2,5 mg é eficaz na melhora do humor e do libido, aliviando as queixas do climatério sem produzir estimulação endometrial (Nevinny-Stickel, 1983; Punnone *et al*, 1984). O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da tibolona na sexualidade de mulheres na pós-menopausa, usando a versão revisada e atualizada do Questionário de Sexualidade Feminina de McCoy (McCoy *et al*, 1985). Outro objetivo da pesquisa foi avaliar o efeito da tibolona nos sintomas climatéricos e sua ação na vagina.

¹- Centro de Assistência Integrado à Saúde da Mulher- Faculdade de Medicina do ABC, São Bernardo do Campo, SP, Brasil.

²- Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Serviço de Climatério, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:
Dr. Malcolm Montgomery
Alameda Nhamiquaras, 192 - Moema
CEP: 04090-000 - São Paulo, SP

Métodos

Desenho do Estudo

O presente estudo foi conduzido em dois centros diferentes no Brasil: o Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Faculdade de Medicina do ABC, em São Bernardo do Campo-São Paulo e no Serviço de Climatério da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, em Belo Horizonte-Minas Gerais, no período de novembro de 1996 a fevereiro de 1998. Foi um estudo multicêntrico, aberto, não comparativo, no qual trinta (30) pacientes foram selecionadas e tratadas com tibolona (Livial?) durante um período de 24 semanas. As avaliações foram feitas antes do início do tratamento e após 4, 12 e 24 semanas de tratamento.

O estudo foi conduzido de acordo com os padrões internacionais de Boas Práticas em Pesquisa Clínica (GCP). O protocolo, suas emendas e o consentimento livre e esclarecido da paciente foram aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa das clínicas onde o estudo foi realizado.

A tibolona foi embalada em cartelas com 28 comprimidos cada. Um total de 7 caixas foi entregue para a paciente durante o tratamento. As pacientes tomaram um comprimido de 2,5 mg de tibolona uma vez ao dia, preferencialmente à noite, sem mastigá-lo.

Seleção de pacientes

Os critérios de inclusão foram: mulheres saudáveis com pós-menopausa natural (>12 meses desde o último período menstrual) ou com mais de 53 anos de idade (máximo de 60), que apresentaram sintomas climatéricos incluindo fogachos, que tinham teste negativo de progesterona e eram sexualmente ativas tendo tido somente um parceiro nos últimos 12 meses.

Os critérios de exclusão foram: mulheres que tiveram pontuação no Questionário de Sexualidade Feminina de McCoy de mais de 95 (versão da escala com 16 itens) durante o recrutamento, mamografia sugerindo doença maligna, colposcopia oncológica anormal, miomas uterinos, sangramento vaginal sem diagnóstico, comprovação ou suspeita de tumores dependentes de estrogênios, doenças como diabetes melito, distúrbios graves do fígado ou rim, distúrbios cardiovasculares, hipertensão grave, distúrbios vasculares (por exemplo: tromboflebitas, processos tromboembólicos) ou história destas doenças, uso atual ou recente (por um mês antes do medicamento do estudo) das seguintes drogas: adrenérgicos, β_2 -bloqueadores, ansiolíticos, antidepressivos, anticonvulsivos, anti-hipertensivos. Também foram excluídas as pacientes que faziam alguma forma de TRH nos 03 meses que antecederam o recrutamento.

Avaliações

O Questionário de Sexualidade Feminina de McCoy foi aplicado durante cada visita (no início do estudo, semana 4, semana 12 e semana 24) para verificar o efeito da tibolona na sexualidade e nas queixas sexuais. A escala de McCoy contém 19 perguntas, cada uma avaliada em escala ordinal pontu-

adas de 1 a 7, onde a pontuação 1 representa riqueza de sintomas e uma pontuação mais alta representa melhora. A pontuação média de 4 (média de 1 e 7) foi geralmente descrita usando termos como “adequado” ou “moderado”.

A Escala Global Climatérica de Greene (Greene, 1991) foi usada durante cada visita para avaliar o efeito do tratamento de Livial? na gravidade e frequência dos sintomas climatéricos. Esta escala contém 21 perguntas, cada uma avaliada por uma escala ordinal pontuada de 1 a 4, onde a pontuação 1 representa a melhor resposta (“ausência de sintomas”); a pontuação 2, “sintomas leves”; a pontuação 3, “sintomas moderados” e a pontuação 4, “sintomas intensos”. Diminuição na pontuação total corresponde à melhora clínica dos sintomas climatéricos.

A Escala Climatérica de Greene também foi estudada separadamente de acordo com suas sub-escalas: a sub-escala psicológica composta por 11 das 21 perguntas, a sub-escala vasomotora de 2 das 21 perguntas, a sub-escala somática de 7 das 21 perguntas e a escala de disfunção sexual de 1 do total de 21 perguntas.

A sub-escala psicológica foi dividida em duas porções: a porção que avalia ansiedade (6 perguntas) e a porção que avalia depressão (5 perguntas). As pacientes foram descritas como clinicamente ansiosas ou clinicamente deprimidas, se elas apresentassem pontuação de 10 ou mais na porção da ansiedade ou depressão da sub-escala psicológica.

A citologia hormonal vaginal foi realizada antes de começar o tratamento e duas semanas antes da visita final para estudar o efeito na vagina. As células foram classificadas como superficiais, intermediárias ou parabasais. O motivo principal para esta análise é observar a mudança nos percentuais destas células em resposta ao tratamento com tibolona.

A pressão sanguínea, a frequência cardíaca e o peso corpóreo foram avaliados no início do estudo e a cada visita de seguimento. As amostras de sangue foram coletadas no início do estudo para a seguinte análise: hemograma, contagem de plaquetas, glicemia, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas (TGO, TGP).

Os eventos adversos foram também registrados a cada visita de seguimento.

Parâmetros de avaliação de eficácia

A eficácia primária foi avaliada através da percepção de sexualidade das pacientes e da presença e intensidade dos sintomas climatéricos. A eficácia secundária foi medida pela citologia hormonal vaginal.

Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi feita utilizando testes paramétricos e/ou não-paramétricos, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os parâmetros de eficácia (a Escala de McCoy, a Escala Global Climatérica de Greene e a citologia vaginal), taxas de sangramento e efeitos colaterais foram avaliados pela análise descritiva de suas frequências e/ou testes não-paramétricos. As mudanças de pressão sanguínea e de peso corpóreo foram avaliadas pela Análise de Divergência. O teste de Wilcoxon foi utilizado para analisar

os resultados finais do estudo em comparação com dados do início do mesmo para variáveis quantitativas. O teste de McNemar foi utilizado nestas circunstâncias para variáveis dicotomizadas.

Resultados

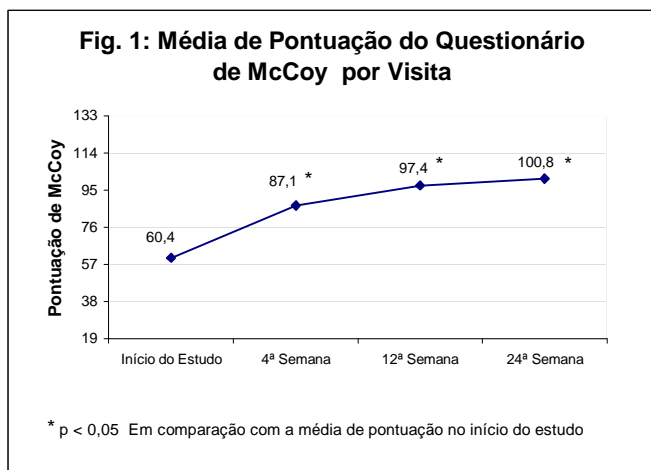
Características demográficas

O total de 30 pacientes foi selecionado e 90% delas completaram o estudo (27/30). Das três pacientes que não terminaram o estudo: duas pacientes não voltaram para a visita de seguimento e uma paciente violou o protocolo devido ao uso concomitante de anti-epiléptico.

A idade média das pacientes foi de 51,9 + 3,8 anos (variação: 43 a 58 anos). As mulheres estavam na pós-menopausa há 3,9 + 3,2 anos (variação: 1 a 14 anos). O peso corpóreo médio observado foi de 64,9 + 8,7 kg (variação: 48,6 a 89,0 kg) e a frequência cardíaca média foi de 70,9 + 6,5 bpm (variação: 60 a 88 bpm).

A Escala de McCoy

A pontuação da Escala de McCoy aumentou significativamente ($p < 0,05$) do início até o término do estudo (semana 24, Figura 1). O aumento médio foi maior no início do estudo até a semana 4 (26,7 pontos, $p < 0,05$). O aumento médio desde a semana 4 até a semana 12 representou um adicional de 10,3 pontos e da semana 12 até a 24 foi registrado um aumento adicional médio de 3,5 pontos.

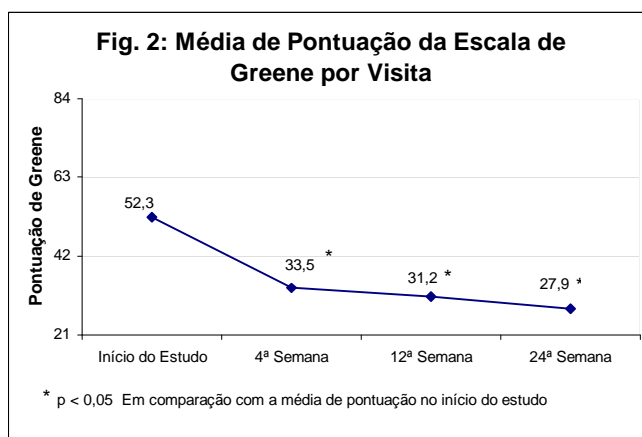


Este aumento pode também ser expresso em termos da pontuação média em cada das 19 perguntas individualmente, como segue: no início do estudo, a pontuação média por pergunta foi 3,2 pontos (60,4 pontos/19 perguntas), e na semana 24 a pontuação média por pergunta aumentou para 5,3 pontos (100,8 pontos/19 perguntas). Deste modo, esse aumento médio no escore de cada pergunta pode ser interpretado como mudança na sexualidade das mulheres que variou de menos que “adequada” (3,2 pontos) no início do estudo para um

escore muito próximo da pontuação máxima no final do estudo (5,3 pontos).

A Escala Climatérica de Greene

A pontuação média da Escala Global de Greene decresceu significativamente ($p < 0,05$) do início até o término do estudo (semana 24, Figura 2). Essa diminuição na média foi mais evidente do início do estudo até a semana 4 (18,7 pontos, $p < 0,05$). A redução média foi de 2,5 pontos da semana 4 até a semana 12 de 3,3 pontos da semana 12 até a 24 (a pontuação média variou de 52,3 até 27,9 pontos em 24 semanas).



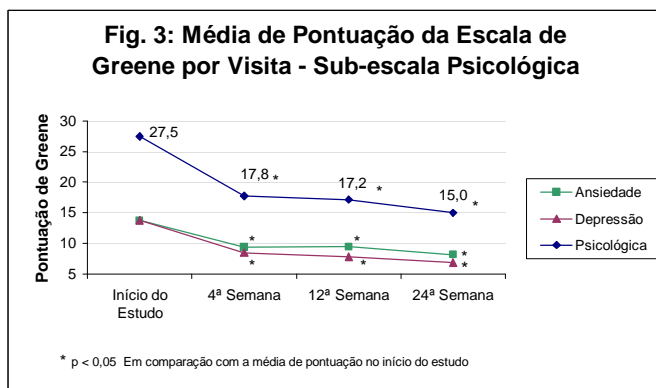
Essa redução pode estar também expressa em termos da pontuação média em cada das 21 perguntas individuais, como o segue: no início do estudo, a pontuação média por pergunta individual foi de 2,5 pontos (52,3 pontos/21 perguntas), e na semana 24 esta pontuação diminuiu para 1,3 pontos por pergunta (27,9/21). Deste modo, essa redução de pontuação média pode ser interpretada como uma mudança na gravidade e frequência dos sintomas climatéricos entre “leve” e “moderado” para quase “ausentes”.

Dois pacientes não alcançaram, na Escala de Greene na semana 24, aumento tão grande quanto a maioria dos pacientes. Uma paciente apresentou somente melhora moderada que podia ser encarada como redução de 3 pontos na sua pontuação da Escala de Greene e outra reportou leve piora clínica, aumento de 3 pontos em seu escore da Escala de Greene no término do estudo.

Sub-escala Psicológica

A pontuação da Sub-escala Psicológica da Escala de Greene diminuiu significativamente ($p < 0,05$) do início ao término do estudo (semana 24, Figura. 3). Observada com o passar do tempo, a redução média foi maior no início do estudo até a semana 4 (9,7 pontos, $p < 0,05$). A pontuação média diminuiu mais 2,8 pontos da semana 4 até a 24. Expressando em termos da pontuação média em cada das 11 perguntas, a pontuação média de cada pergunta foi de 2,5 pontos (27,5 pontos/11 perguntas) no início do estudo, e na semana 24 a pontuação média de cada pergunta diminuiu para 1,4 pontos por per-

gunta (15,0/11). Deste modo, essa redução de pontuação média por pergunta pode ser interpretada como uma mudança nos sintomas psicológicos, entre “leves” e “moderados” para “leves” e “ausentes”.



Porção de Ansiedade da Sub-escala Psicológica

A porção que avalia ansiedade da sub-escala psicológica da Escala de Greene diminuiu significativamente (p<0,05) do início até o término do estudo (de 13,7 a 8,2 pontos, Figura. 3). A maior redução de média observada ao longo do estudo foi de seu início até a semana 4 (4,4 pontos, p<0,05). A redução média da semana 4 até a semana 24 foi de 1,2 pontos adicionais.

No início do estudo, a pontuação média por pergunta individual foi de 2,3 pontos (13,7 pontos/6 perguntas), e na semana 24 a pontuação média por pergunta individual diminuiu para 1,4 pontos por pergunta (8,2/6). Deste modo, essa redução de pontuação média por pergunta pode ser interpretada como uma mudança na ansiedade, de “leve” e “moderada” para “leve” e “ausente”.

Dividindo as pacientes em categorias, baseado no corte de 10 pontos na Porção de Ansiedade da Escala, foi observado que: 19 pacientes eram “cl clinicamente ansiosas” no início do estudo, mas deixaram de ser na semana 24; 6 pacientes eram “cl clinicamente ansiosas” no início do estudo e permaneceram “cl clinicamente ansiosas” na semana 24; uma paciente não era “cl clinicamente ansiosa” no início do estudo e nem na semana 24 e uma paciente não era “cl clinicamente ansiosa” no início do estudo, mas era ansiosa na semana 24.

Porção de Depressão da Sub-escala psicológica

A pontuação da porção que avalia depressão da sub-escala psicológica de Greene diminuiu significativamente (p<0,05) do início ao término do estudo (de 13,8 até 6,9 pontos, Figura. 3). Quando observada ao longo do estudo, a redução média foi maior do início do estudo até a semana 4 (5,3 pontos, p<0,05). A média diminuiu mais 1,6 pontos da semana 4 até a semana 24.

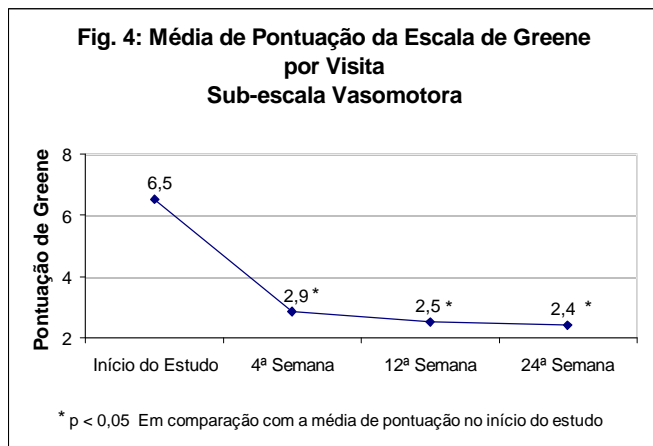
No início do estudo, a pontuação média por pergunta individual foi de 2,8 pontos (13,8 pontos/5 perguntas), e na semana 24 a pontuação média por pergunta individual diminuiu

para 1,4 pontos por pergunta (6,9/5). Deste modo, essa redução de pontuação média por pergunta pode ser interpretada como uma mudança no temperamento depressivo, no meio caminho entre “leve” e “moderado” para “leve” e “ausente”.

Dividindo as pacientes em categorias baseadas em um corte de 10 pontos na porção de Depressão da Escala, observou-se que 19 pacientes que eram “cl clinicamente deprimidas” no início do estudo, deixaram de ser na semana 24; 4 pacientes que eram “cl clinicamente deprimidas” no início do estudo permaneceram “cl clinicamente deprimidas” na semana 24 e 4 pacientes não eram “cl clinicamente deprimidas” nem no início do estudo e nem na semana 24.

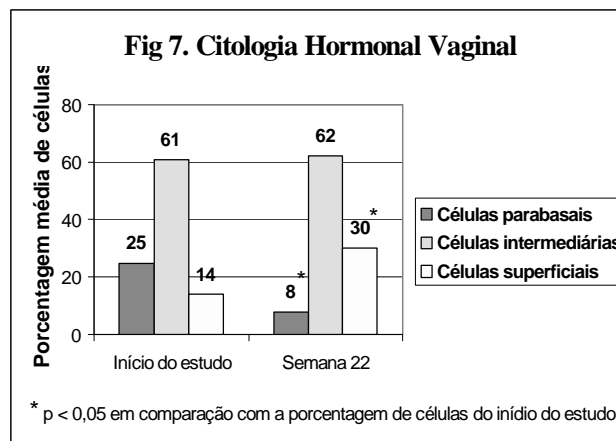
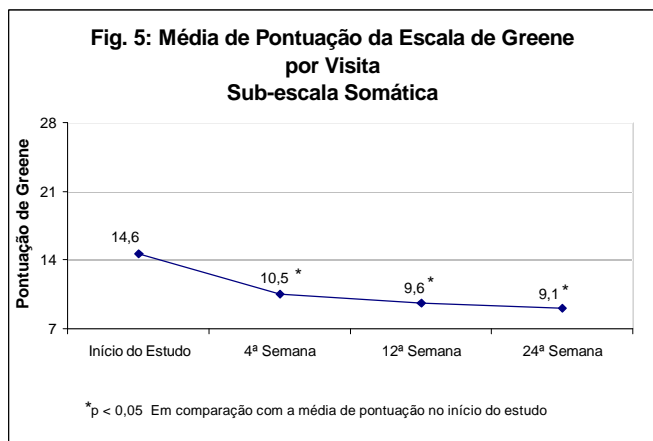
Sub-escala Vasomotora

A pontuação da Sub-escala Vasomotora de Greene diminuiu significativamente (p<0,05) do início ao término do estudo (semana 24, Figura. 4). Quando observada ao longo do estudo, a redução da média foi maior no início do estudo até a semana 4 (3,7 pontos, p<0,05). A pontuação média variava de 6,5 a 2,4 pontos (do início do estudo para a semana 24). No início do estudo, a pontuação média por pergunta individual foi de 3,3 pontos (6,5 pontos/2 perguntas), e na semana 24 a pontuação média por cada pergunta diminuiu para 1,2 pontos por pergunta (2,4/2). Deste modo, essa redução da pontuação média por pergunta pode ser interpretada como mudança nos sintomas vasomotores entre “moderados” e “intensos” para quase “ausentes”.



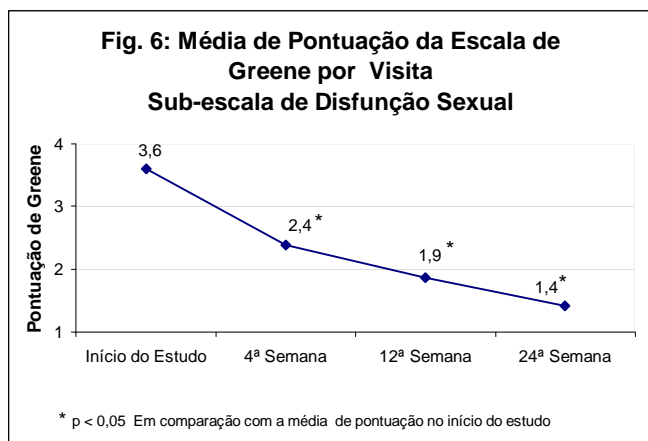
Sub-escala Somática

A Sub-escala Somática de Greene diminuiu significativamente (p<0,05) do início ao término do estudo (semana 24, Figura. 5). Observou-se que essa redução média foi maior no início do estudo até a semana 4 (4,1 pontos, p<0,05). A média diminuiu mais 1,4 pontos da semana 4 até a semana 24. No início do estudo, a pontuação média por pergunta individual foi de 2,1 pontos (14,6 pontos/7 perguntas), e na semana 24 a pontuação média por pergunta individual diminuiu para 1,3 pontos por pergunta (9,1/7). Deste modo, essa redução da pontuação média por pergunta pode ser interpretada como a mudança nos sintomas somáticos “leves” para quase “ausentes”.



Sub-escala de Disfunção Sexual

A pontuação da Sub-escala de Disfunção Sexual de Greene diminuiu significativamente ($p < 0,05$) do início ao término do estudo (semana 24, Figura. 6). Quando observada ao longo do estudo, a redução média foi maior do início do estudo até a semana 4 (1,2 pontos, $p < 0,05$). Foi observada redução total de 2,2 pontos na média do início do estudo até a semana 24. Esta redução pode ser interpretada como mudança de disfunção sexual "intensa" para quase "ausente".



Citologia Hormonal Vaginal

A porcentagem média de células parabasais reduziu significativamente ($p < 0,05$) do início do estudo até a semana 22 (25% para 8%); a porcentagem média de células intermediárias permaneceu bastante constante (61-62%), e a porcentagem média de células superficiais aumentou significativamente ($p < 0,05$) do início do estudo até a semana 22 (14% a 30%, Figura. 7). A mudança global pode ser caracterizada como uma transferência de células do tipo parabasal para células do tipo superficial, caracterizando uma ação do tipo estrogênica no epitélio vaginal.

Eventos Adversos (EAs)

Nenhuma paciente foi descontinuada do estudo devido a EAs. O evento adverso mais frequentemente reportado, relacionado ao tratamento, foi o sangramento vaginal (23,3%, 7/30). A maioria das pacientes classificou o sangramento como leve (71,4%, 5/7). Em uma paciente, o tratamento foi suspenso por 19 dias devido a um sangramento vaginal prolongado. O tratamento com a tibolona foi retomado mais tarde e essa paciente completou o período de 24 semanas do estudo com sucesso. Uma paciente reportou evento adverso grave, apresentando forte enxaqueca e intenso nervosismo.

Exames Laboratoriais

Todos os valores médios de parâmetros laboratoriais estavam dentro das variações normais.

Sinais Vitais e Físicos

Nenhuma mudança, estatisticamente significativa, foi constatada na pressão sanguínea e frequência cardíaca. Foi observado aumento de peso médio de 0,85 Kg na semana 24, quando comparado com o início do estudo (variação de -5,0 kg para +3,8 kg). Este aumento foi estatisticamente significativo ($p = 0,0461$).

Discussão

Os resultados deste estudo dão suporte à eficácia e à segurança da tibolona para tratamento em longo prazo de sintomas climatéricos em mulheres na pós-menopausa e particularmente à eficácia deste mesmo produto na melhora da sexualidade neste período.

Baseado nos parâmetros de eficácia, o regime da tibolona usado mostrou ser altamente eficaz na melhora do interesse sexual e dos sintomas climatéricos, como pode ser observado nas mudanças de pontuação do Questionário de Sexualidade Feminina de McCoy e da Escala Climatérica de Greene (também em suas sub-escalas) e também nos resultados de citologia hormonal vaginal. A rápida melhora dos sin-

tom as (durante as 04 primeiras semanas) também ficou evidente ao longo do estudo.

O comportamento sexual global (avaliado pela escala de McCoy) melhorou de menos do que adequado para a pontuação mais próxima da máxima possível da escala. Essa melhora também esteve presente após as 4 semanas de tratamento. Todos os aspectos diferentes de sintomas climatéricos estudados pela Escala Climatérica de Greene (ansiedade, depressão, sintomas somáticos, sintomas vasomotores e disfunção sexual) mostraram melhoras clínicas significativas do início do estudo até a semana 24. Novamente esta melhora foi anterior à semana 4.

O uso de androgênios foi associado ao aumento na libido e no nível de energia de mulheres na pós-menopausa (Sherwin *et al*, 1985). Não é surpresa que a tibolona produza os mesmos benefícios devido a sua atividade androgênica.

O estudo duplo-cego e randomizado de Nathorst-Böös e Hammar publicado em 1997, comparou o uso da tibolona e de um esquema combinado contínuo de TRH contendo estradiol e acetato de noretisterona na vida sexual de pacientes na pós-menopausa, que foi avaliada pelo Questionário de Sexualidade Feminina de McCoy. Observou-se que as pacientes com tibolona alcançaram pontuações mais altas no item de avaliação de frequência, satisfação e prazer.

Palacios *et al*, 1995 reportaram em estudo randomizado, controlado com placebo que a tibolona é eficaz e atua na libido aumentando o desejo sexual em mulheres na pós-menopausa e que esta melhora na sexualidade ocorre depois do terceiro mês de tratamento e permanece até o término dele. De fato, mais da metade do efeito total, clinicamente relevante, foi alcançado nas primeiras quatro semanas de administração da tibolona. Os resultados deste estudo são confirmados por outros estudos que reportam resultados semelhantes ou quando comparados com placebo ou com combinações de estrogênios/progestogênios (Rymer, 1998; Hammar *et al*, 1998).

Os dois resultados de questionários foram consistentes com a medida objetiva de citologia hormonal vaginal, que mostrou franca redução das células parabasais nas amostras do início do estudo até a semana 22, caracterizando uma ação do tipo estrogênica. Essa mudança é consistente com o efeito esperado produzido pela terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa e na perimenopausa. Rymer *et al*, 1994, avaliaram 100 mulheres na pós-menopausa, mostrando aumento significativo no Índice Cariopictórico e no Valor de Maturação na avaliação citológica do grupo tratado com tibolona, considerando que nenhuma mudança foi observada no grupo controle que usou placebo. Os autores concluíram que a tibolona apresentou efeito estrogênico significativo na vagina.

Quanto à segurança e tolerabilidade, a tibolona apresentou ótimo perfil neste estudo. Nenhuma paciente foi descontinuada devido a evento adverso durante o período de estudo. O evento adverso mais comum foi sangramento vaginal, presente em 7 pacientes (23,3%). Cinco delas foram classificadas como apresentando sangramento vaginal leve e outras duas como moderado. De acordo com vários autores, o sangramento vaginal ocorre em 10-20% das mulheres trata-

das com tibolona, sendo o efeito colateral mais comum e provavelmente dependendo da idade, tempo desde a menopausa e a ocorrência de manifestações espontâneas de atividade ovariana. O sangramento vaginal ocorre mais frequentemente durante os primeiros seis meses de tratamento com tibolona e não precisa geralmente de investigação adicional a menos que haja riscos de fatores para carcinoma endometrial ou a avaliação endometrial prévia não tenha sido feita. Após este período, a investigação do sangramento vaginal é obrigatória (Ginsburg *et al*, 1995). Em nosso estudo, todos as pacientes foram submetidas à ultra-sonografia transvaginal, cujos resultados foram normais.

O aumento médio de 0,85 kg no peso do início do estudo até a semana 24 não foi clinicamente significativo e foi de significado incerto. As informações adicionais sobre ganho de peso em tratamento de longo e curto prazos (além de 24 semanas) necessita de estudos clínicos mais a longo prazo, comparativos, duplo-cegos, preferencialmente randomizados.

Concluindo, a dosagem de 2,5 mg de tibolona, uma vez ao dia foi segura e bem tolerada e demonstrou evidente benefício na sexualidade e no controle dos sintomas climatéricos de mulheres na pós-menopausa.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the effect of tibolone on sexuality and climacteric symptoms on postmenopausal woman.

TYPE OF STUDY: Prospective, open, non-comparative and multicentre study.

MATERIAL AND METHOD: 30 postmenopausal women were treated with tibolone at a daily oral dose of 2.5mg during a period of 24 weeks. The parameters used for the analysis were based on the McCoy Female Sexuality Questionnaire and the Greene Climacteric Scale. Assessments were performed before treatment started and after 4, 12 and 24 weeks of treatment. The vaginal hormonal cytology was also performed.

RESULTS: There was a significant increase in the McCoy Female Sexuality Questionnaire score from Baseline to week 24. The decrease in the Greene Climacteric Scale was relevant and shown from the Baseline to week 24. The overall changes in the vaginal hormonal cytology were characterized as an increase in the percentage of superficial type cells. The most frequently reported adverse event was vaginal bleeding. No patient was discontinued from the study due to adverse events.

CONCLUSION: Tibolone was safe and well tolerated and demonstrated marked benefit in the sexuality as well as in the treatment of climacteric symptoms of postmenopausal women.

UNITERMS: Sexuality; Climacteric Symptoms; Tibolone.

Referências Bibliográficas

- Davidson JM, Gray GD, Smith ER. The sexual psichoendocrinology of aging. In Meites J, ed. Neuroendocrinology of Aging. New York: Plenum Press, 1983:221.
- Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial?) over 8 years. *Maturitas* 1995, 21:71.
- Greene JG. Guide to the Greene Climacteric scale. Glasgow: University of Glasgow, 1991.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J et al. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 1998, 105:904.
- Longcope C, Jafee W, Griffing G. Producing rates of androgens and oestrogens in postmenopausal women. *Maturitas* 1981; 3:215.
- McCoy N, Davidson JA. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985, 203.
- Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life- a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997, 26: 15.
- Nevinny-Stickel J. Double-blind cross-over study with Org OD14 and placebo in postmenopausal patients. *Arch Gynecol* 1983, 234: 27.
- Palacios S, Menendez C, Jurado AR et al. Changes in sex behavior after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1995, 22: 155.
- Punnonen P et al. Multicentre study of effects of Org OD14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in postmenopausal and oophorectomized women. *Maturitas* 1984, 5: 281.
- Rymer J, Chapman MG, Folgeman I, Wilson POG. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994, 18: 127.
- Rymer JM. The effects of tibolone. *Gynecological Endocrinology* 1998, 12 (3): 213.
- Sherwin B, Gelfand, BW. Androgen enhances sexual motivation in females; a prospective crossover study of sex steroid administration in the surgical menopausal women. *Psychosom Med* 1985, 47: 339.
- Sherwin BB. A comparative analysis of the role of androgen in human male and female sexual behavior, behavioral specificity, critical thresholds, and sensitivity. *Psychobiology* 1988; 16: 416.
- Studd JWW, Chakravarti S, Collins WP. Session II: Biochemistry, plasma hormone profiles after the menopause and bilateral oophorectomy. *Postgrad Med J (Suppl)* 1978; 2: 25.

Recebido: 15/12/99

Aprovado: 25/01/00

Avaliação da adesão ao tratamento de mulheres climatéricas em hospital universitário

Evaluation of the adherence to the treatment of climacteric women at an university hospital

Marco Fábio Prata Lima⁽¹⁾, Eddie Fernando Cândido Murta⁽¹⁾, Elisabete Lilian Dair⁽²⁾
Alessandro Naldi Ruiz⁽²⁾, Alexandre Gonçalves De Ângelo⁽²⁾

RESUMO

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A terapia de reposição hormonal vem sendo aplicada de maneira universal porém pouco uniforme nos últimos 15 anos e muitas são as dificuldades para alcançar um grau de adesão aceitável. Destacam-se como fatores influentes os sócio-econômico-demográficos, a relação médico-paciente e os efeitos colaterais. Tendo em vista os poucos dados existentes em nosso meio, este estudo objetivou avaliar a adesão à terapia de reposição hormonal e ao seguimento climatérico em um grupo de mulheres na pós menopausa.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: 323 pacientes na pós menopausa foram estudadas, sendo que 237 receberam algum tipo de reposição hormonal (esquemas sequenciais e contínuos: oral, transdérmico ou vaginal) e 86 pacientes foram oferecidas medidas de suporte. Avaliaram-se os principais sintomas, a taxa de adesão e os efeitos colaterais ao longo de 5 anos de seguimento. Comparou-se a adesão ao tratamento entre os grupos estudados e naquele que utilizou reposição hormonal comparou-se os diferentes tipos de esquemas entre si.

RESULTADOS: Houve queda progressiva e continuada da taxa de adesão ao tratamento proposto, sendo observado que apenas 6% das pacientes continuaram o seguimento após o período de estudo. Não houve diferenças entre os grupos que utilizaram reposição hormonal com o que não utilizou.

CONCLUSÕES: O seguimento a pacientes climatéricas sofre inúmeras influências que geralmente conduzem ao abandono do tratamento, sobressaindo neste estudo as dificuldades sócio-econômicas. Várias medidas e estratégias clínicas podem conduzir ao aumento da adesão e menores índices de abandono.

UNITERMOS: Terapia de Reposição Hormonal; Climatérico; Estrogênio; Adesão ao Tratamento.

Introdução

Muito se tem estudado os efeitos benéficos da terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres climatéricas. Os estudos epidemiológicos mostram inúmeras nuances clínicas que elevam em longo prazo a expectativa e a qualidade de vida daquelas mulheres que utilizam a TRH. Destaca-se o desaparecimento dos sintomas vasomotores, a melhora considerável dos agravos neuropsíquicos, a estabilização e o ganho de massa óssea, o tratamento e prevenção da doença coronariana, a prevenção da doença de Alzheimer e da aterosclerose, a manutenção dos trofismos vaginais e uro-genital, a hidratação da pele e das mucosas, entre outros vários outros benefícios (Christiansen & Riis, 1990; Falkebom *et al*, 1992; Finucane *et al*, 1993; Nielsen *et al*, 1994).

Entretanto, apesar da demonstração destes efeitos

positivos, as mulheres, em geral, se mantêm relutantes em aceitar a TRH e aderir firmemente ao tratamento. Na Alemanha, em torno de 25% das mulheres pós-menopausadas já utilizaram algum esquema de TRH pelo menos uma vez no climatério (Oddens *et al*, 1992). Um estudo espanhol mostrou que a motivação das mulheres em relação a TRH diminuía de 80% após 1 ano para 14% após 5 anos de acompanhamento (Cano, 1995).

Em nosso meio, poucos dados estão disponíveis, mas tudo indica que as dificuldades parecem ser ainda maiores. Baseados nestas ponderações motivamo-nos a avaliar a adesão ao tratamento e ao seguimento em um grupo de mulheres climatéricas atendidas em um hospital universitário.

Casuística e Métodos

Estudaram-se 323 pacientes, atendidas no setor de Climatério e Ginecologia Endócrina da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro em Uberaba-MG. As pacientes eram triadas do ambulatório geral de ginecologia e os critérios de inclusão utilizados foram a presença de amenorréia há mais de um ano ou níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) acima de 40 mUI/ml, associado a alterações menstruais do tipo poli-proio ou opso-espianomenorréia. O estudo foi conduzido entre fevereiro de

⁽¹⁾ Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro - Uberaba - MG.

⁽²⁾ Residente da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro Setor de Climatério e Ginecologia Endócrina da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro - Uberaba-MG.

Endereço para correspondência:

Prof. Marco Fábio Prata Lima
Rua: São Sebastião, 357 - Centro
38010-430 - Uberaba, MG

Fone: (34)333-1129 - e-mail:m_fabio@mednet.com.br

1992 a dezembro de 1997 e foram seguidas integralmente no período de observação. Aquelas pacientes que abandonaram o seguimento ao longo do estudo, foram posteriormente contactadas e entrevistadas. Todas as pacientes foram atendidas por um grupo de residentes orientados por um único professor. As pacientes foram submetidas à anamnese e exame clínico-ginecológico e a seguir foram solicitados os seguintes exames laboratoriais: 1. Colpocitologia oncológica; 2. Dosagens hormonais: FSH e LH; 3. Dosagens bioquímicas: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, albumina, colesterol total e suas frações, triglicérides, glicemia e calciúria de 24 horas; 4. Ultrasonografia pélvica; 5. Mamografia; 6. Rx de coluna lombosacra ou densitometria óssea; 7. Eletrocardiograma. Todas as pacientes com mais de um ano de amenorréia foram submetidas ao teste de desafio à progesterona (acetato de medroxiprogesterona - 10 mg ao dia por 10 dias), sendo aquelas pacientes com teste positivo encaminhadas para avaliação semiótica da cavidade endometrial.

Os critérios utilizados para o uso de medicação hormonal foram baseados em parâmetros universalmente aceitos. Utilizaram-se estrogênios pelas vias oral, transdérmica e vaginal. Deu-se preferência aos estrogênios por via transdérmica nas seguintes situações clínicas: pacientes fumantes, cardiopatas, hipertensas, diabéticas, intolerantes gastro-intestinais ou com passado de tromboembolismo há mais de cinco anos e respeitadas as indicações clínicas e o desejo da paciente em continuar menstruando ou não. Os esquemas utilizados foram os seguintes:

1. Contínuo (oral ou transdérmico): estrogênio (estrogênios conjugados - EC - 0.625 a 1.25 mg; valerato de estradiol - VE - 1 a 2 mg ou 17 β estradiol transdérmico - TTS - 50 μ g) associado a progestágeno (acetato de medroxiprogesterona - AMP - 2.5 a 5 mg ou norestisterona - NET - 0.35 mg);

2. Sequencial (oral e transdérmico): estrogênio (EC 0.625 a 1.25 mg; VE 1 a 2 mg ou TTS 50 μ g) do 1 $^{\circ}$ ao 25 $^{\circ}$ dia do ciclo associado a progestágeno (AMP 5 a 10 mg ou NET 0.35 a 0.70 mg) do 13 $^{\circ}$ ao 25 $^{\circ}$ dia do ciclo.

3. Estrogênio isolado (oral ou transdérmico): EC 0.625 a 1.25 mg; VE 1 a 2 mg ou TTS 50 μ g (esquema endereçado às pacientes hysterectomizadas).

4. Estrogênio isolado por via vaginal (estriol, sulfato de estrona ou promestriene).

As pacientes foram divididas em dois grupos: com e sem TRH. Ao primeiro grupo foi prescrito TRH para 237 pacientes, enquanto que para o segundo grupo composto de 86 pacientes que tinham contra-indicações ou restrições à TRH, outras medidas clínicas, como dietas, exercícios, medicamentos para alívio de sintomas vaso-motores ou neuropsíquicos e/ou anti-oxidantes, foram prescritos. Para as 237 pacientes que receberam algum tipo de TRH, 192 pacientes receberam medicação exclusivamente por via oral, 44 por via transdérmica e 01 por via vaginal (Tabela I). Os principais sintomas pré-TRH estão sumarizados na tabela II e as intercorrências clínicas mais frequentes podem ser vistas na tabela III. Ao final do período de estudo as pacientes que abandonaram o programa foram contactadas sendo os motivos inquiridos e discutidos individualmente. Vinte e seis pacientes não foram localizadas. A tabela IV lista estes motivos.

Tabela I - Esquemas terapêuticos utilizados no grupo de mulheres climatéricas atendidas em hospital universitário.

	Esquema Proposto			Total
	ORAL	TRANSDÉRMICO	VAGINAL	
Contínuo	133	26	01	160
Sequencial	44	10		54
Estrogênio isolado	15	08		23
Total	192	44	01	237

Tabela II - Principais sintomas referidos pelas pacientes estudadas antes do início do acompanhamento.

Sintoma	Nº de pacientes
Dores osteomusculares	163
Sintomas urinários	45
Sintomas genito-sexuais	157
Sintomas neuro-psíquicos	186
Sintomas vasomotores	260

Tabela III - Principais patologias clínicas atuais ou progressas, nas pacientes estudadas antes do início do seguimento clínico.

Patologias Clínicas	Nº de pacientes n=323
Hipertensão arterial crônica	69 (21,3%)
Câncer genital	03 (0,9%)
Câncer extra-genital	04 (1,2%)
Doença cardio-vascular	42 (13%)
Doença hepática	03 (0,9%)
Doenças tireoidianas	13 (4,0%)
Passado de tromboembolismo	05 (1,5%)
TOTAL	147 (45,5%)

Tabela IV - Motivos individuais da não-adesão ao tratamento ou ao seguimento clínico das pacientes dos grupos estudados.

Motivos de abandono	TRH	sem-TRH
Dificuldades na aquisição dos medicamentos	100 (44,85)	17 (7,6%)
Dificuldades de acesso às consultas clínicas ou aos médicos	33 (14,7%)	20 (30,7%)
Efeitos colaterais		
. Sangramento irregular	36 (16,1%)	
. Mastalgia	16 (7,1%)	
. Edema	6 (2,6%)	
. Ganho de peso	4 (1,7%)	
. Alergia ao adesivo	4 (1,7%)	
Outros	4 (1,7%)	10 (5,3%)
Não contactadas	20 (8,9%)	18 (27,6%)
Total	223	65

Resultados

O tempo médio de menopausa no grupo estudado foi de 2,91 anos. Das 237 mulheres que utilizaram TRH 90% apresentaram melhora subjetiva e objetiva dos sintomas inicialmente relatados.

Observa-se na tabela V o número de pacientes que aderiram ao tratamento e ao seguimento clínico aos 3, 6, 12, 18, 24, 36 e 60 meses de acompanhamento. Na análise comparativa entre os grupos não se observaram diferenças significantes

Tabela V - Número de pacientes que aderiram ao tratamento e ao seguimento clínico durante o tempo de estudo (meses).

Tempo	Nº de pacientes	
	TRH	sem TRH
3	230 (97%)	70 (81,3%)
6	165 (69,6%)	55 (63,9%)
12	133 (56,1%)	39 (45,3%)
18	107 (45,1%)	26 (30,2%)
24	71 (29,9%)	18 (20,9%)
36	14 (5,9%)	8 (9,3%)
> 60	14 (5,9%)	5 (5,8%)

p não significante

entre os dois grupos estudados. Na tabela VI encontram-se relacionados os principais efeitos colaterais observados pelas pacientes. A tabela VII compara a adesão entre as pacientes que utilizaram TRH nos esquemas terapêuticos utilizados. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os três esquemas utilizados a partir de 18 meses de acompanhamento, sendo que os grupos que usaram os esquemas sequencial e estrogênio isolado tenderam a se manter constantes, enquanto que o grupo utilizando esquema contínuo manteve tendência de queda em relação à adesão ao tratamento e seguimento.

Tabela VI - Efeitos colaterais referidos pelas 237 pacientes em uso de TRH

Efeito Colateral	Nº de pacientes
Mastalgia	150 (63,2%)
Retenção hídrica	54 (22,75%)
Sangramento vaginal irregular	126 (53,1%)
Depressão	28 (11,8%)
Alergia ao adesivo	15 (6,3%)
Ganho de peso	73 (30,8%)

Tabela VII - Taxa de adesão no grupo de pacientes que usaram TRH sob diversos regimes de TRH.

Esquema \ Tempo (meses)	Adesão						
	3	6	12	18	24	36 *	> 60 *
Contínuo n=160	153	120	101	100	48	7	7
Sequencial n=54	54	33	24	21	18	4	4
Estrogênio isolado n=23	23	12	8	6	5	5	5
Total	230	165	133	107	71	14	14

* p<0,05 (teste X²)

Discussão

A adesão à terapia de reposição hormonal deve ser vista como uma atividade conjunta onde a paciente não apenas obedece a prescrição médica, mas entende, concorda e segue aquelas orientações, sendo o objetivo a existência de uma "aliança terapêutica" entre o médico e a paciente. A capacidade de adesão à TRH mostra que os aspectos sócio-econômicos e sócio-demográficos não são geralmente fatores preditivos de adesão (Blackwell, 1992). Apesar disto, é provável que, neste estudo, as condições culturais e sócio-econômicas possam ter influenciado a avaliação clínica permitindo uma queda vertiginosa da adesão ao tratamento e ao acompanhamento de mulheres climatéricas, haja visto as dificuldades inerentes ao serviço público principalmente na dificuldade de aquisição de medicamentos hormonais. Tal denotação reafir-

ma a necessidade de uma política de saúde séria e compromissada com a realidade de nosso meio.

Sabe-se ainda que o próprio médico tem baixa capacidade de prever se uma paciente terá ou não boa adesão e que isto geralmente é menor se a comunicação e a interação entre o binômio "médico/paciente" for deficiente (Doren & Schneider 1996). Em geral os clínicos sentem que explicar o tratamento às suas pacientes é demorado e complicado; ao mesmo tempo a maioria das mulheres sente que tomar hormônios não é "natural". Acreditamos que este acontecimento possa ter tido baixa inferência sobre os resultados, uma vez que apenas um único profissional orientou a condução clínica e postural diante das pacientes.

Observa-se também, que como em qualquer seguimento clínico em longo prazo, que a adesão segue uma curva de distribuição, onde aproximadamente, 50% das pacientes tomam a medicação corretamente em 80% do tempo, outras 20%

tomam a medicação entre 50 e 80% do tempo e as restantes 30% das pacientes utilizam em menos de 50% do tempo total de tratamento. Tal observação sofre fortes influências do esquema de tratamento (número de drogas e doses ao dia) se o regime interfere nas atividades diárias e estilo de vida da paciente, se há uma atitude pessimista em relação à doença, demonstrando um comportamento depressivo e, principalmente da presença dos efeitos colaterais (Nachtigall, 1990). Neste estudo, utilizaram-se esquemas terapêuticos atualmente recomendados, com um baixo grau de complexidade, porém preconizados por tempo indeterminado, o que provavelmente dificultou a adesão terapêutica a longo prazo.

Além disso, vários sintomas interferem no estilo de vida das pacientes, sobressaindo as perdas sangüíneas irregulares, a mastalgia, o relativo ganho de peso, e a retenção hídrica, além obviamente do freqüente encontro de atitudes negativistas das mulheres diante sua própria imagem e principalmente diante suas realidades (Ferguson *et al*, 1989). Entre estes efeitos colaterais o que mais apavora as pacientes é o sangramento genital inesperado. Apenas 16% das mulheres pós-menopausadas aceitam o retorno às menstruações após um ano de amenorréia (Staland, 1985). A parada da menstruação deve ser compreendida como um evento específico e íntimo de cada paciente e muitas delas acreditam que sangramentos menstruais após a menopausa seja um fato "anti-natural" ou "anormal". Uma discussão acalorada, cuidadosa e individualizada sobre os benefícios potenciais, é o único caminho para capacitar as mulheres à tomada de decisões. Todos estes fatores estiveram presentes em todas as fases do processo de acompanhamento e eram constantemente debatidos com as pacientes. Na tabela IV podemos observar que os fatores socioeconômicos interferiram fortemente no abandono ao tratamento, sendo estes os principais motivos da não-adesão ao seguimento clínico. Já os efeitos colaterais responderam em conjunto como fatores de abandono por menos de um quarto do total. Este fato ilustra o quão se torna difícil o seguimento à TRH quando os fatores socio-econômicos predominam sobre os interesses sanitários de uma população.

Observamos ainda que a taxa de adesão em ambos os grupos foi caindo uniformemente, não havendo diferenças entre os mesmos, denotando mais uma vez que o abandono à TRH teve como causa principal as dificuldades em aquisição dos medicamentos ou o acesso das pacientes à rede pública de saúde, tendo pouco peso os efeitos indesejáveis das drogas utilizadas. Já quando se compararam as pacientes sob esquemas terapêuticos diferentes observou-se que os grupos sob TRH em esquemas seqüencial ou com estrogênio isolado aderiram mais firmemente que aquelas em esquema contínuo. Supomos que este comportamento deva-se à presença de sangramento uterino indesejável, uma vez que este efeito colateral é o principal diferencial entre os esquemas utilizados.

Tendo em vista que a paciente seja o principal foco das intervenções no aumento à adesão ao tratamento seria útil a adoção de algumas estratégias para aumentar a adesão a TRH. Inicialmente um regime terapêutico simples é preconizável. Ilacções quanto às restrições e efeitos colaterais devem ser enfatizados. O uso de doses preferencialmente baixas de progesterona para minimizar efeitos TPM-símile devem ser pres-

critas. Necessário se faz também a utilização de estratégias visando supressão completa do fluxo menstrual e a investigação se a paciente toma a medicação corretamente e, no caso da medicação transdérmica, se a utiliza de maneira correta e se compreende os benefícios da adesão para o sucesso de seu tratamento. Outra estratégia é manter a paciente sempre bem informada acerca dos progressos de seu tratamento, assim como de novos medicamentos e esquemas terapêuticos.

Torna-se imprescindível um maior investimento nestas estratégias para a boa adesão ao tratamento principalmente nos primeiros meses após seu início já que uma taxa de adesão precoce é importante fator preditivo de uma boa adesão em longo prazo (Doren & Schneider, 1996). Importante, ressaltar as medidas adicionais tentando motivar e envolver a paciente no seu próprio tratamento, utilizando-se de medidas práticas, de baixo custo e de fácil execução, ajustando-os conforme as necessidades individuais em longo prazo, ressaltando-se aí as atividades físicas aeróbicas, a alimentação adequada e sobretudo um grande impulso rumo a auto estima. Desta maneira, utilizando métodos persuasivos e encorajadores estará o clínico capacitado, tendo condições assim para impulsionar suas pacientes rumo a maiores taxas de adesão à TRH.

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: The hormonal replacement therapy has been used in universal but not uniform way in the last 15 years and there are lots of difficulties to reach an acceptable degree of compliance. The social, economic and demographic factors, the medical-patient relationship and the side effects are the most influent factors. Because of the lack of data among us, this study objected to evaluate the compliance to the hormonal replacement therapy and to the follow-up in a group of climacteric women.

MATERIAL AND METHODS: 323 climacteric patients were studied. 237 took sequential or continuous schedule: oral, transdermic or vaginal, and 86 patients were offered other treatments. It was evaluated the major symptoms, the compliance rate and the side effects in a five-year follow-up. The compliance between the groups was studied comparing both groups, and in that one which hormone replacement therapy was used the schedules were marched.

RESULTS: There was a progressive and sustained fall in the compliance rate to the treatment; it was observed that only 6% of the patients continued the follow-up after the 5-year period.

CONCLUSIONS: Several factors influence the follow-up on climacteric women what usually conducts to the abandon of the treatment. Several measures and clinical approaches can enhance the compliance and drop these levels of abandon.

UNITERMS: Hormonal Replacement Therapy; Menopause; Estrogen; Compliance to Treatment.

Bibliografia

- Blackwell B.** Compliance. *Psychother Psychosom* 1992; 58: 161.
- Cano A.** Compliance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in a third level academic centre. *Maturitas* 1995; 20: 91.
- Christiansen C, Riis BJ.** Five year with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 1087.
- Doren M & Scheneider HPG.** The impact of different HRT regimens on compliance. *Int J Fertil* 1996; 41: 29.
- Falkeborn M, Persson I, Adami HO.** Risk of acute myocardio infarction after estrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 821.
- Ferguson KJ, Hoegh C, Johnson S.** Estrogen replacement therapy. A survey of women's knowledge and attitudes. *Arch Intern Med* 1989; 149: 133.
- Finucane FF, Madans JH, Bush TL.** Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. *Arch Int Med* 1993; 153: 73.
- Nachtigall LE.** Enhancing patient compliance with hormonal replacement therapy at menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 577.
- Nielsen SP, Barenholdt O, Hermansen F.** Magnitude and pattern of skeletal response to long term continuous and cyclic sequential oestrogen/progestin treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 319.
- Oddens BJ, Boulet MJ, Lehert P.** Has the climacteric been medicalized? A study on the use of medication for climacteric complaints in four countries. *Maturitas* 1992; 15: 171.
- Staland B.** Continuous treatment with natural estrogens and progestogens. A method to avoid endometrial stimulation. *Maturitas* 1985; 3: 145.

Agradecimentos

Os autores agradecem os residentes da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, que sem o fruto de seus esforços, este trabalho seria impossível de ser realizado.

Recebido em: 13/07/1999
Aceito definitivamente: 10/01/2000

Avaliação dos efeitos vasculares do 17 β -estradiol sobre as artérias uterinas de mulheres na pós-menopausa através da Dopplervelocimetria transvaginal colorida.

Transvaginal color Dopplerflow assessment of vascular effects of 17 β -estradiol in the uterine arteries in postmenopausal women.

João Pedro Junqueira Caetano^(1,2), João Oscar A. Falcão Jr⁽¹⁾, Erika Surerus P. Marques⁽¹⁾
Paulo Augusto C. A. Reis⁽¹⁾, Paula F. Távora⁽¹⁾, Aroldo F. Camargos⁽²⁾

RESUMO

OBJETIVOS: Desenvolver um estudo controlado, triplo cego, randomizado para avaliar os efeitos do estradiol (E₂) sobre a resistência vascular sobre as artérias uterinas em mulheres na pós-menopausa.

PACIENTES E MÉTODOS: Sessenta e quatro pacientes menopausadas foram incluídas em um estudo randomizado, triplo cego e divididos em 2 grupos: Grupo estudo, 32 pacientes que receberam estradiol transdérmico (E₂), e Grupo controle, 32 pacientes que receberam adesivos transdérmicos com placebo. O Doppler colorido foi usado para avaliar a resistência vascular das artérias uterinas, utilizando-se o Índice de Pulsatilidade (IP) como base para a análise. A primeira avaliação ao Doppler foi realizada antes do início da terapia estrogênica e a segunda avaliação no 12^o dia do primeiro ciclo de E₂. Análise estatística foi feita através do teste de *t de Student*.

RESULTADOS: Os valores de IP pré-tratamento foram 3,41 \pm 0,81 para o grupo estudo e 3,41 \pm 0,66 para o grupo controle; após a administração de E₂, os valores médios de IP encontrados foram 2,37 \pm 0,82 no grupo com reposição de estradiol ($p < 0,0001$), enquanto que no grupo controle esta diferença não foi significativa ($p = 0,9439$).

CONCLUSÃO: Os resultados demonstram que a estrogênio terapia possui efeito vasodilatador nas artérias uterinas promovendo uma diminuição na resistência vascular local. Este efeito pode ser demonstrado já em um curto período de tempo e provavelmente tem um importante papel nos mecanismos de proteção cardiovascular após a menopausa.

UNITERMOS: Estradiol, Climatério, Artéria Uterina, Resistência vascular, Dopplervelocimetria, Ultrasonografia Transvaginal.

Introdução

A terapia de reposição estrogênica na mulher apresenta incontáveis benefícios (Colditz *et al.*, 1987) sendo que um dos mais importantes seria o de levar a uma diminuição significativa no risco de doenças cardiovasculares. (Colditz *et al.*, 1987; Harlap, 1992; Cheang *et al.*, 1994; Lobo, 1995; Stampfer & Colditz, 1991; Falkeborn *et al.*, 1992; Manolio *et al.*, 1993; Finucane *et al.*, 1993; O'keefe *et al.*, 1997). Os dados epidemiológicos disponíveis atualmente mostram que a utilização da TRH nas pacientes na pós menopausa reduz o risco de doenças coronarianas em até 50% (Stampfer & Colditz, 1991), e os acidentes cerebrovasculares em mais de 50% (Henderson *et al.*, 1991).

Inicialmente, a hipótese acerca de alterações benéficas dos estrogênios sobre o perfil lipídico recebia a maior parte dos créditos na redução do risco cardiovascular, mas evidên-

cias atuais demonstraram que as alterações no perfil lipídico representam somente uma parte do efeito cardioprotetor da TRH (Beaglehole *et al.*, 1980; Bush, 1996; Barrett-Connor & Bush, 1991; Shewmon, 1994). Desta forma, outros mecanismos estariam envolvidos e hipóteses foram propostas

Os efeitos dos estrogênios sobre a parede arterial dos vasos sanguíneos representam papel importante na compreensão dos processos de desenvolvimento da arteriosclerose e na regulação do fluxo sanguíneo arterial. Vários estudos em animais e em humanos demonstraram que os estrogênios participam da maioria dos processos de formação e desenvolvimento da arteriosclerose (Williams *et al.*, 1990; Clarkson, 1994; Espeland *et al.*, 1995; Holm *et al.*, 1995; Punnonen *et al.*, 1995; Clarkson *et al.*, 1996). Os estrogênios apresentam uma série de efeitos sobre as artérias. Inibem a agregação plaquetária e aumentam a produção de prostaciclina pelas células endoteliais das artérias promovendo uma ação antiagregante plaquetária e vasodilatadora (Fogelberg *et al.*, 1990; Mikkola *et al.*, 1996). A administração aguda de 17 β -estradiol nas mulheres pós menopausa reduz a resistência vascular periférica e aumenta o fluxo sanguíneo periférico sugerindo, também, um efeito dos estrogênios sobre o sistema vascular (Volterrani *et al.*, 1995), provavelmente resultado direto exercido por intermédio dos receptores de estrogênio existentes na parede vascular (Colburn & Buonassisi, 1978; Lantta *et al.*, 1983; Perrot-Appianat *et al.*, 1988). Estudos recentes (Collins *et al.*, 1993;

1. Clínica Pró-Criar / Mater Dei - Belo Horizonte
2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte
Endereço para correspondência:
Clínica Pró-Criar / Mater Dei
João Pedro Junqueira Caetano
Rua: Alvarenga Peixoto, 1365
CEP: 30.180-121 - Belo Horizonte, MG
Tel: (31) 292-5299
E-mail: jpjc@fiv.com.br

Collins *et al.*, 1996) demonstraram que os estrogênios possuem uma capacidade de vasodilatação da musculatura arterial lisa, atuando como bloqueador dos canais de cálcio. O endotélio vascular participa do controle do tônus vascular produzindo uma substância vasodilatadora denominada fator dilatador derivado do endotélio (EDRF - endothelial-derived relaxing factor) e que, provavelmente, se trata do óxido nítrico (Jiang *et al.*, 1992). Existem evidências de que a utilização do 17 β -estradiol estimule a liberação da EDRF e suprima a liberação da endotelina-1, potente vasoconstritor, promovendo uma vasodilatação (Jiang *et al.*, 1992).

Estudos em diferentes animais mostraram um aumento do fluxo sanguíneo uterino após a administração de estrogênios. (Rosenfeld *et al.*, 1973; Killiam *et al.*, 1973; Anderson & Hackshaw, 1974; Sarrel, 1994).

Os estudos realizados em mulheres na pós-menopausa, que se submeteram a terapia de reposição hormonal (TRH), mostraram que os estrogênios produzem uma diminuição significativa da resistência vascular com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo em todo o organismo (Boume *et al.*, 1990; De Ziegler *et al.*, 1991; Gangar *et al.*, 1991; Pines *et al.*, 1991; Hillard *et al.*, 1992; Penotti *et al.*, 1993; Battaglia *et al.*, 1995; Guis *et al.*, 1995; Penotti *et al.*, 1996).

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo randomizado para avaliar os efeitos do estradiol (E₂) na resistência das artérias uterinas em pacientes na pós-menopausa.

Materiais e Métodos

Um estudo experimental do tipo triplo-cego randomizado foi realizado no período de fevereiro a julho de 1997 com 64 pacientes pós-menopausadas. Todas as pacientes deram consentimento pós-informado. Todas as pacientes tinham pelo menos 1 ano de menopausa natural ou, então, 1 ano do início da sintomatologia climatérica e apresentavam uma dosagem sanguínea de FSH > que 30 IU/L. Do total de 64 pacientes, 49 nunca tinham utilizado nenhum tipo de reposição hormonal e 15 já o tinham utilizado, mas há mais de 6 meses. As pacientes apresentavam úteros e ovários sem afecções e não estavam usando nenhum medicamento com potencial efeito vascular.

As pacientes foram randomizadas em dois grupos de 32 pacientes cada. O Grupo I recebeu estradiol através da via transdérmica na dose de 50 mg/dia (Estraderm TTS 50, Ciba-Geigy) sob a forma de adesivos colados às nádegas ou na parede abdominal, trocados duas vezes por semana. O Grupo II recebeu um sistema transdérmico idêntico contendo placebo.

As pacientes incluídas no estudo realizaram então duas visitas ao Hospital Mater Dei, Belo Horizonte. A primeira visita foi realizada pré-tratamento. As pacientes se submeteram a avaliação inicial: anamnese e exame físico, medida da pressão sistólica/diastólica, da frequência cardíaca e do peso; realização de ultrassom transvaginal, do Doppler transvaginal colorido, medida da espessura do endométrio; realização de dosagens sanguíneas de FSH e estradiol. Nesta visita as pacientes recebiam também a medicação e eram orientadas quanto a forma de utilização e data

de início do esquema terapêutico proposto. A 2ª medida do Doppler foi realizada no décimo segundo (12º) dia de medicação. Na segunda visita realizou-se: anamnese e exame físico; medida da pressão sistólica/diastólica, da frequência cardíaca e do peso; ultra-som transvaginal, Doppler transvaginal colorido, medida do IP das artérias uterinas direita e esquerda, medida da espessura do endométrio e medida do volume uterino; dosagens sanguíneas de FSH, estradiol. Foram realizadas dosagens de 17-estradiol e medida da espessura endometrial para avaliação de aderência ao esquema terapêutico.

Todos os exames de ultra-som foram realizados utilizando-se sonda transvaginal de 5,0 MHz com Doppler colorido pulsátil e modo-B em tempo real (SSA-270A; Toshiba, Tóquio, Japão). Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador. A janela de insonação do pulso Doppler foi aplicada a cada vaso sanguíneo estudado de forma que o ângulo entre a frequência Doppler e o vaso fosse próximo de 0° (Zaidi *et al.*, 1995). O ângulo do transdutor foi movido para se obter a amplitude máxima da curva analógica e da forma mais clara (Steer *et al.*, 1995). Para avaliação Dopplervelocimétrica da resistência vascular das artérias uterinas foi utilizado o Índice de Pulsatibilidade ou Índice de MacCallum. ($IP = S - D / M$, onde S = velocidade máxima durante a sístole; D = velocidade mínima durante a diástole; e M = velocidade média do fluxo sanguíneo). Com o objetivo de se evitar os possíveis efeitos que o ciclo circadiano pudesse ter sobre o fluxo sanguíneo (Zaidi *et al.*, 1995), todos os registros Dopplerfluxométricos foram realizados no mesmo período, isto é, entre 11:00 e 13:00 horas. A análise dos dados foi baseada na média dos valores de IP entre as artérias uterinas direita e esquerda (Hillard *et al.*, 1992; Caetano *et al.*, 1994; Penotti *et al.*, 1996).

As dosagens sanguíneas do hormônio folículo estimulante (FSH) foram realizadas utilizando-se a técnica de quimioluminescência através do "kit" ACS:180 Chiron? FSH (Chiron |Diagnostics Corporation, MA, USA) apresentando uma variação de detecção de 0,3 a 200 mIU/ML com um coeficiente de variação (CV) de 3,59%.

As dosagens sanguíneas de estradiol foram realizadas utilizando-se a técnica de determinação imunoenzimática por fluorescência polarizada (Enzyme Linked Fluorescent Assay) através do "kit" VIDAS Estradiol II (E2II)? (Laboratoire Bio-Merieux, Lyon, France) apresentando uma variação de detecção de 9 a 3.000 pg/ml. Os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio e inter-ensaio foram 7,8 e 9,5 %.

A análise estatística foi realizada com o teste *t* de Student. Significância estatística foi definida quando *P* foi < 0,05.

Resultados

Do total de 64 pacientes que iniciaram o estudo, 61 completaram o estudo. As 3 pacientes restantes foram excluídas por não terem completado o protocolo. Após a abertura do código de randomização, no final do período do estudo, ficaram assim constituídos os grupos: **Grupo I**, contendo 30 pacientes que receberam estrogênio (17 β -estradiol) através da via transdérmica; e **Grupo II**, contendo 31 pacientes, que

receberam placebo através da via transdérmica.

A média de idade no Grupo I (casos) foi de $52,4 \pm 5,1$ anos (média \pm dp), variando de 43 a 63 anos; e no Grupo II (controle) de $54,2 \pm 6,6$ anos (média \pm dp), variando de 46 a 69 anos; O tempo de menopausa no Grupo I (casos) foi de $5,5 \pm 4,1$ anos (média \pm dp), variando de 1 a 16 anos e no grupo II (controle) de $5,8 \pm 5,3$ anos (média \pm dp), variando de 1 a 19 anos; A idade da paciente quando do início da menopausa no Grupo I (casos) foi de $46,9 \pm 4,8$ anos (média \pm dp), variando de 40 a 55 anos e no grupo II (controle) de $48,4 \pm 3,6$ anos, (média \pm dp), variando de 42 a 58 anos.

A Tabela I mostra comparação entre as amostras pareadas da dosagem média de estradiol antes do tratamento no **Grupo I - casos** foi de $26,5 \pm 11,1$ pg/ml (média \pm d.p.) e depois do tratamento foi de $58,3 \pm 27,0$ pg/ml (média \pm d.p.); a análise estatística

mostrou uma variação estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). No **Grupo II - controle** foi de $22,2 \pm 10,4$ pg/ml (média \pm d.p.) antes e $20,2 \pm 7,6$ pg/ml (média \pm d.p.) depois; não houve diferença estatística no grupo controle ($p = 0,2544$). A comparação entre as amostras independentes (caso x controle) mostrou que a dosagem média de estradiol antes do tratamento no **Grupo I - casos** e **Grupo II - controle** não apresentou diferença estatística entre os dois grupos antes do tratamento ($p = 0,1139$). Por sua vez, quando se comparou a dosagem média de estradiol depois do tratamento, a diferença entre os dois grupos apresentou um valor de p estatisticamente significativo ($p < 0,0001$). As dosagens plasmáticas de estradiol mostraram que a aderência das pacientes ao tratamento e a absorção do 17β -estradiol foram satisfatórias nas pacientes do estudo.

Tabela I - Comparação do Estradiol (pg/ml) entre Grupo I - Casos e Grupo II - Controle antes do início do tratamento e depois de 2 semanas de acompanhamento

Grupo	Estradiol (*) Antes (média \pm d.p.)	Estradiol (*) Depois (média \pm d.p.)	Diferença antes / depois (média \pm d.p.)	Comparação antes / depois
Casos	$26,5 \pm 11,1$	$58,3 \pm 27,0$	$31,7 \pm 25,6$	t pareado = 6,79 p < 0,0001
Controles	$22,2 \pm 10,4$	$20,2 \pm 7,6$	$-1,9 \pm 9,3$	t pareado = 1,16 p = 0,2544
Comparação antes / antes e depois / depois	t = 1,58 p = 0,1139	t = 8,37 (**) p < 0,0001	-	-

d.p. : desvio padrão

t = t Student

(*): Estradiol em pg/ml

(**): Devido à heterogeneidade das variâncias foi necessária a transformação logarítmica dos dados para a comparação entre as médias

A Tabela II. mostra a comparação entre as amostras pareadas da medida da espessura média endometrial no **Grupo I - casos** foi de $2,4 \pm 1,0$ mm (média \pm d.p.) antes do tratamento e de $5,0 \pm 1,9$ mm (média \pm d.p.) depois, com um valor para o p estatisticamente significativo ($p < 0,0001$). Já no **Grupo II - controle**, a média da espessura foi de $2,8 \pm 0,9$ (média \pm d.p.) antes do tratamento e de $2,8 \pm 1,1$ (média \pm d.p.) depois, sem significado estatístico ($p = 0,5594$). Quando se fez a compara-

ção entre as amostras independentes (caso x controle), a espessura média endometrial antes do tratamento no **Grupo I - casos** e no **Grupo II - controle**, observou-se um valor de p não significativo ($p = 0,1805$), mostrando não haver diferença estatística entre os dois grupos antes do tratamento. Depois do tratamento, a diferença entre a espessura média do endométrio no **Grupo I - caso** e no **Grupo II - controle** mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabela II - Comparação da espessura do Endométrio (mm) entre Grupo I - Casos e Grupo II - Controle antes do início do tratamento e depois de 2 semanas de acompanhamento.

Grupo	Endométrio (*) antes (média \pm d.p.)	Endométrio (*) depois (média \pm d.p.)	Diferença antes / depois (média \pm d.p.)	Comparação antes / depois
Casos	$2,4 \pm 1,0$	$5,0 \pm 1,9$	$2,6 \pm 1,7$	t pareado = 8,21 p < 0,0001
Controles	$2,8 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,1$	$0,1 \pm 0,5$	t pareado = 0,60 p = 0,5594
Comparação antes / antes e depois / depois	t = 1,34 p = 0,1805	t = 5,15 (**) p < 0,0001	-	-

d.p. : desvio padrão

t = t Student

(*): Espessura endometrial em milímetros.

(**): Devido à heterogeneidade das variâncias foi necessária a transformação logarítmica dos dados para a comparação entre as médias.

A análise da tabela II mostra que, antes do tratamento, os grupos caso e controle eram homogêneos quanto à espessura do endométrio e que o aumento médio desta espessura, que ocorreu no grupo que fez uso da medicação, não se deu ao acaso. A medida da espessura endometrial, também, permitiu a demonstração de que a aderência das pacientes ao tratamento e a absorção do 17 β -estradiol foram satisfatórias nas pacientes do estudo.

As médias e os desvios padrão dos IP dos Grupo I - Casos e Grupo II - Controle antes e 12 dias depois do início da TRH são apresentados na tabela III, que mostra a comparação entre amostras do IP das artérias uterinas em 30 pacientes com terapia de reposição hormonal (casos) e 31 pacientes controles, antes do início do tratamento e depois de 2 semanas de acom-

panhamento. Quando se realizou a comparação entre amostras pareadas, a média do IP no **Grupo I - casos**, ANTES do tratamento, foi de $3,41 \pm 0,81$ (média \pm d.p.) e DEPOIS foi de $2,37 \pm 0,66$ (média \pm d.p.), apresentando uma diferença média antes/depois de $1,04 \pm 0,82$ (média \pm d.p.) e representando uma queda de 30,5 % nos valores médios do IP antes do tratamento; a análise estatística revelou uma diferença importante, com um valor de **p** estatisticamente significativo (**p < 0,0001**) para os valores antes e depois no grupo que fez uso da medicação (17 β -estradiol). No **Grupo II - controle** a média do IP ANTES do tratamento foi de $3,46 \pm 0,66$ (média \pm d.p.) e DEPOIS foi de $3,46 \pm 0,50$ (média \pm d.p.), com uma diferença antes e depois de $-0,01 \pm 0,50$ (média \pm d.p.); a análise estatística revelou um valor de **p** estatisticamente não significativo (**p = 0,9439**).

Tabela III - Comparação do Índice de Pulsatilidade das artérias uterinas entre Grupo I - Casos e Grupo II - Controle, antes do início do tratamento e depois de 2 semanas de acompanhamento

Grupo	IP Antes (média \pm d.p.)	IP Depois (média \pm d.p.)	Diferença IP antes / depois (média \pm d.p.)	Comparação IP antes / depois
Casos	$3,41 \pm 0,81$	$2,37 \pm 0,66$	$1,04 \pm 0,82$	t pareado = 6,94 p < 0,0001
Controles	$3,46 \pm 0,66$	$3,46 \pm 0,82$	$-0,01 \pm 0,50$	t pareado = 0,07 p = 0,9439
Comparação IP antes / antes e depois / depois	t = 0,26 p = 0,7915	t = 5,74 p < 0,0001	-	-

IP: Índice de Pulsatilidade

d.p. : desvio padrão

t = t Student

A comparação entre as amostras independentes (caso X controle) mostrou que o IP médio, antes do tratamento, no Grupo I - casos foi de $3,41 \pm 0,81$ (média \pm d.p.) e no Grupo II - controle foi de $3,46 \pm 0,66$ (média \pm d.p.) com um valor de **p** não significativo (**p = 0,7915**), indicando não haver diferença estatística entre os dois grupos antes do tratamento, no que se refere ao IP. Depois do tratamento, a média do IP (IP) foi de $2,37 \pm 0,66$ (média \pm d.p.) no **Grupo I - casos** e $3,46 \pm 0,82$ (média \pm d.p.) no **Grupo II - controle**, com um valor de **p** significativo (**p < 0,0001**), indicando a existência de uma diferença estatística entre o grupo que usou a medicação e o grupo que usou o placebo.

Os dados obtidos mostram uma diminuição do IP no grupo submetido à TRH e que esta diminuição não se deu ao acaso.

Discussão

Os resultados obtidos mostram, inicialmente, que as pacientes recrutadas para o estudo formavam um grupo bastante homogêneo (**n=64**) e que não havia diferenças estatísticas entre os dois grupos no que diz respeito à idade, ao tempo de menopausa e à idade ao início da mesma.

As dosagens plasmáticas de estradiol e a medida da

espessura média endometrial mostraram que a aderência das pacientes ao tratamento e que a absorção do 17 β -estradiol foram satisfatórias nas pacientes do estudo.

O presente estudo demonstrou uma redução na resistência vascular das artérias uterinas após a administração de estrogênio (17 β -estradiol) para reposição hormonal em pacientes na pós-menopausa, evidenciando um efeito vasodilatador dos estrogênios. A redução nos valores do IP das pacientes que utilizaram a medicação foi da ordem de 30%. Bourne *et al.* (1990) encontraram uma redução de até 50% nos valores de IP quando estudaram os efeitos da administração de estrogênio exógeno (estradiol transdérmico) em 10 mulheres na pós-menopausa.

Os atuais resultados confirmam nossas observações anteriores (Caetano *et al.*, 1994), e as de outros (Bourne *et al.*, 1990; De Ziegler *et al.*, 1991; Hillard *et al.*, 1992; Marsh *et al.*, 1994; Guis *et al.*, 1995) de que a utilização de estrogênios reduz o IP das artérias uterinas, refletindo uma diminuição na resistência vascular local e conseqüentemente, uma melhora do fluxo sanguíneo local e, ainda, de que este efeito é aplicado a outros sítios arteriais.

Uma constatação importante foi o fato de a queda apresentada nos valores do IP ter sido observada em 12 dias, mostrando que o efeito dos estrogênios sobre a resistência vascular das artérias uterinas é evidenciado em um curto espaço de tempo. A literatura também aponta nesta direção. De

Ziegler *et al.* (1991) encontraram uma diminuição marcante nos valores de IP após 13 a 14 dias de reposição hormonal com estradiol por via transdérmica em 6 mulheres com falência ovariana precoce. Hillard *et al.* (1992) quando investigaram os efeitos da administração de estradiol transdérmico e progesterona oral sobre a impedância do fluxo sanguíneo das artérias uterinas, encontraram uma diminuição de 53% no IP médio, já com 12 dias de administração de estradiol ($p < 0,0001$).

Penotti *et al.* (1996) realizaram um estudo inverso aos anteriores para investigar os efeitos da suspensão da TRH sobre o fluxo sanguíneo, só que, neste estudo, utilizaram as artérias carótida interna e cerebral média. As pacientes que pararam a medicação apresentaram um aumento rápido nos valores do IP e aquelas que continuaram utilizando a TRH apresentaram índices estáveis, evidenciando a forma aguda das alterações vasculares induzidas pelos estrogênios.

Pode ser questionado se os efeitos vasodilatadores dos estrogênios se restringiriam à vasculatura pélvica, mas a literatura mostra que não. Gangar *et al.* (1991) realizaram um estudo com o objetivo de investigar os efeitos dos estrogênios sobre o tônus vascular e utilizaram a artéria carótida para a realização da Dopplervelocimetria. Pines *et al.* (1991) utilizaram a artéria aorta de pacientes na pós-menopausa para realização da Dopplervelocimetria e avaliação dos efeitos vasculares da estrogênio terapia.

Outro fator importante é o tamanho da amostra que, no presente estudo, foi de 61 pacientes. A maioria dos trabalhos da literatura relacionados ao assunto utilizou estudos não randomizados e com amostras pequenas. Bourne *et al.* (1990) estudaram os efeitos da administração de estrogênio exógeno (estradiol transdérmico) sobre as artérias uterinas de 10 mulheres menopausadas utilizando a Dopplervelocimetria. De Ziegler *et al.* (1991) estudaram os efeitos do 17 β estradiol e da progesterona sobre a resistência vascular das artérias uterinas de 6 pacientes com insuficiência ovariana. Gangar *et al.* (1991) realizaram um estudo com 12 pacientes na pós-menopausa para investigar os efeitos dos estrogênios sobre o tônus vascular. Hillard *et al.* (1992) realizaram um estudo com 12 pacientes para avaliar os efeitos da TRH sobre a resistência vascular das artérias uterinas.

A utilização da Dopplervelocimetria Transvaginal Colorida (DTC) no estudo da vascularização uterina sugere que a resistência vascular uterina é influenciada diretamente pelos estrogênios, como mostrado no presente estudo e na literatura. Dessa forma, as artérias uterinas parecem oferecer um reflexo amplificado e facilmente mensurável da ação sistêmica dos estrogênios, uma vez que a Dopplervelocimetria mede a resistência do fluxo abaixo do local onde o sinal Doppler é captado, refletindo, dessa forma, o tônus vascular do órgão em estudo.

Os resultados apresentados parecem validar as avaliações clínicas dos efeitos vasculares do tratamento de reposição estrogênica sobre a resistência nas artérias uterinas, sugerindo que as doses estrogênicas utilizadas nesta investigação levam a um efeito vasodilatador importante e em curto espaço de tempo. Desta forma, os efeitos vasodilatadores dos estrogênios sobre as artérias uterinas e demais sistemas vasculares do organismo provavelmente têm um importante

papel nos mecanismos de proteção cardiovascular após a menopausa.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to make a randomized study to evaluate the estrogen effects of estradiol (E_2) on vascular resistance of the uterine arteries in postmenopausal women.

SUBJECTS: Sixty-four patients diagnosed with menopause joined a randomized, controlled, triple-blind study. They were divided into two groups: 32 patients received transdermal estradiol (E_2) (study group) and the other 32 patients received the same transdermal patch containing placebo (control group). The Color Doppler (transvaginal scanning) was used to evaluate the vascular resistance of the uterine arteries. The basis for the Doppler flow study was the Pulsatility Index (PI). The first Doppler evaluation was held before the beginning of the estrogen therapy and second evaluation took place on the 12th day of the first cycle of transdermal E_2 administration. Statistical analyses were performed using paired Student's t-test.

RESULTS: The mean value for the PI pretreatment was 3.41 ± 0.81 for the study group and 3.46 ± 0.66 for the control group; after E_2 administration, the mean pulsatility index found was 2.37 ± 0.66 in the study group and 3.46 ± 0.82 in the control group. The statistical analysis showed a significant difference between IP before and after in the estradiol replacement group ($p < 0.0001$), while in the control group, was not statistically significant ($p = 0.9439$).

CONCLUSION: The results reveal that estrogen therapy affects uterine arteries working as a vasodilator promoting a decrease in the local vascular resistance. This effect can be noticed in a short period of time and probably plays an important role in the protective mechanisms of estradiol in preventing cardiovascular diseases after menopause.

UNITERMS: Estradiol, Postmenopausal, Uterine Artery, Vascular Resistance, Doppler, Transvaginal Ultrasound.

Referências Bibliográficas

- Anderson SG, Hackshaw BT. The effect of estrogen on uterine blood flow and its distribution in nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 589.
- Barret-Connor E, Bush TL. Oestrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861.
- Battaglia C, Artini PG, Bencini S, Bianchi R, D'Ambrogio G, Genazzani AR. Doppler analysis of uterine blood flow changes in spontaneous and medically induced menopause. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 143.

- Beaglehole R, Trost DC, Tamir I, Kwiterovich P, Glueck CJ, Insull W, Christensen B.** Plasm high density lipoprotein cholesterol in children and young adults. *Circulation* 1980;62(4):83.
- Bourne TH, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campbell S.** Oestrogens, arterial status and postmenopausal women. *Lancet* 1990;335:1470.
- Bush TL.** Evidence for primary and secondary prevention of coronary disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl D): 9.
- Caetano JPJ, Fonseca EC, Falcão Jr JOA, Faria MML, Marinho RM.** Estudo da resistência vascular periférica das artérias uterinas durante o climatério através da Dopplerfluxometria transvaginal colorida. *Rev Med MG* 1994;4 (4):23.
- Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G.** Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:571.
- Clarkson TB.** Estrogens, progestins, and coronary heart disease in cynomolgus monkeys. *Fertil Steril* 1994; 62 (2):147s.
- Clarkson TB, Kaplan JR, Shively CA, Klein KP.** Benefits of exogenous oestrogen in inhibiting stress-related coronary artery atherosclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103 (13):73.
- Colburn P, Buonassisi V.** Estrogen-binding sites in endothelial cell cultures. *Science* 1978;201:817.
- Colditz JA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH.** Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316:1105.
- Collins P, Rosano GMC, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Poole-Wilson PA.** Hypothesis: cardiovascular protection by oestrogen - a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993;341:1264.
- Collins P, Beale CM, Rosano GMC.** Oestrogen as a calcium channel locker. *Eur Heart J* 1996; 17 (D): 27.
- De Ziegler D, Bessis R, Frydman R.** Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991; 55 (4): 775.
- Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, Lefkowitz D, Rice L, Hunninghake D.** Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:1011.
- Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, Mohsen R, Naessen T.** The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progesterone replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:821.
- Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC.** Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. *Arch Intern Med* 1993; 153: 73.
- Fogelberg M, Vesterquist O, Diczfalusy U, Henriksson P.** Experimental atherosclerosis: effects of oestrogen and atherosclerosis on thromboxane and prostacyclin formation. *Eur J Clin Invest* 1990;20: 105.
- Gangar KF, Vyas S, Whitehead MI, Crook D, Meire H, Campbell S.** Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991;338:839.
- Guis F, Letur-Konirsch H, Vincent Y, Olivennes F, Fernandez H, Frydman R.** Is median thoracic artery a target organ artery for estradiol and progesterone? A comparison with uterine artery. *J Assist Reprod Genet* 1995;12 (7): 399.
- Harlap S.** The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1986.
- Henderson B, Paganini-Hill A, Ross RK.** Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75.
- Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, Crayford TM, Collins WP, Campbell S.** Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 1992;58 (5):959.
- Holm P, Andersen HO, Nordestgaard BG, Hansen BF, Kjeldsen K, Stender S.** Effect of oestrogen replacement therapy on development of experimental arteriosclerosis: A study in transplanted and balloon-injured rabbit aortas. *Atherosclerosis* 1995; 115 (2): 191.
- Jiang C, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P.** Acute effects of 17 β -estradiol on rabbit coronary response to endothelin-1. *Am J Physiol* 1992;263: H271.
- Killian AP, Rosenfeld CR, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G.** Effect of estrogens on the uterine blood flow of oophorectomized ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:1045.
- Lantta M, Kärkkäinen J, Lehtovirta P.** Progesterone and estradiol receptors in the cytosol of human uterine artery. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:627.
- Lobo RA.** Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:982.
- Manolio TA, Furberg CD, Shemanski L, Psaty BM, O'Leary DH, Tracy RP.** Association of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 1993;88 (1):2163.
- Marsh MS, Bourne TH, Whitehead MI, Collins WP, Campbell S.** The temporal effect of progestogen on uterine artery pulsatility index in postmenopausal women receiving sequential hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1994;62 (4):771.
- Mikkola T, Ranta V, Orpana A, Viinikka L, Ylikorkala O.** Hormone replacement therapy modifies the capacity of plasma and serum to regulate prostacyclin and endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *Fertil Steril* 1996;66 (3):389.

- O'Keefe JH, Kim SC, Hall RR, Cochran VC, Lawhorn SL, McCallister BD.** Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol* 1997;29 (1):1.
- Penotti M, Nencioni T, Gabrieli L, Farina M, Castiglioni E, Polvani F.** Blood flow variation in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1226.
- Penotti M, Farina M, Castiglioni E, Gaffuri MD, Barletta L, Gabrielli L, Vignali M.** Alteration in the pulsatility index values of the internal carotid and middle cerebral arteries after suspension of postmenopausal hormone replacement therapy: a randomized crossover study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:606.
- Perrot-Applanat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E.** Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 1988;123 (3):1511.
- Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Averbuch M, Lidor A, Drory Y, Finkelstein A, Hetman-Peri M, Moshkowitz M, Ben-Ari E.** The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: measurements of Doppler-derived parameters of aortic flow. *J Obstet Gynecol* 1991;164:806.
- Punnonen RH, Jokela HA, Dastidar PS, Nevala M, Laippala PJ.** Combined oestrogen-progestin replacement therapy prevents atherosclerosis in postmenopausal women. *Maturitas* 1995;21:179.
- Rosenfeld CR, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G.** Effect of 17 β -estradiol on the magnitude and distribution of uterine blood flow in nonpregnant, oophorectomized ewes. *Pediatr Res* 1973;7:139.
- Sarrel PM.** Blood flow. In **Lobo RA.** Treatment of postmenopausal woman: basic and clinical aspects. New York: Raven Press, 1994. Cap. 23, p. 251.
- Shewmon DA.** Lipids, atherosclerosis, and the postmenopausal woman: a clinical perspective. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21 (2):337.
- Stampfer MJ, Colditz GA.** Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47.
- Steer CV, Williams J, Zaidi J, Campbell S, Tan SL.** Intra-observer, inter-observer, inter-ultrasound transducer and inter-cycle variation in color Doppler assessment of uterine artery impedance. *Hum Reprod* 1995;10 (2):479.
- Volterrani M, Rosano GMC, Coats A, Beale C, Collins P.** Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:119.
- Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS.** Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990;81:1680.
- Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Pittrof R, McGregor A, Tan SL.** Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum Reprod* 1995;10 (7):1642.

Recebido em: 28/01/2000

Aprovado em: 03/04/2000

Avaliação de testes imunológicos em pacientes com aborto recorrente

Evaluation of immunologic tests in recurrent abortion

Sulani Silva de Souza⁽¹⁾, Rui Alberto Ferriani⁽¹⁾, Júlio César Voltarelli⁽²⁾,
Cássia Maria Paula Santos⁽²⁾

RESUMO

INTRODUÇÃO: O aborto recorrente é um grande enigma, pois apesar das várias causas que lhe são atribuídas poucas tem um real valor. O papel do fator imunológico tem sido pesquisado amplamente.

OBJETIVO: Avaliar alguns testes imunológicos em pacientes com aborto recorrente.

TIPO DE ESTUDO: prospectivo

LOCAL: Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

PARTICIPANTES: Num estudo piloto foram selecionados nove casais com duas perdas fetais ou mais sem causa aparente e nove casais voluntários com pelo menos dois filhos, sem história de aborto e com idade inferior a 40 anos

VARIÁVEIS ESTUDADAS: A frequência de compartilhamento de antígenos HLA e de anticorpos linfocitotóxicos contra antígenos paternos foram avaliados por métodos sorológicos, a variação de fenótipos celulares (CD4, CD8, CD19, CD16, CD56 e HLA-DR) por citometria de fluxo, a atividade "natural killer" (NK) pela liberação de ⁵¹Cr e a dosagem de progesterona por radioimunoensaio.

RESULTADOS: Não houve diferença de compartilhamento entre casais com aborto recorrente tanto em relação à classe I quanto II e não se detectou o aparecimento de anticorpos citotóxicos no grupo investigado. Houve um número absoluto maior de células CD8+ (587 vs 448 linfócitos/mm³, p= 0,01) e das CD19+ (215 vs 182 linfócitos/mm³, p= 0,05) nas pacientes. A atividade NK não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos estudados, mas houve uma tendência à redução da atividade NK entre as pacientes com aborto recorrente. Não houve correlação da atividade NK com o número de células CD16+ e CD56+ nem com a dosagem de progesterona nos dois grupos estudados.

CONCLUSÃO: Estes dados sugerem que o compartilhamento de antígenos HLA, o aparecimento de anticorpos linfocitotóxicos e elevação da atividade NK podem não ser importantes para a ocorrência de abortos repetidos. O aumento de células CD8+ e CD19+ circulantes pode ocorrer independente de qualquer terapêutica e a citotoxicidade contra antígenos fetais pode ser mediada por células T e não por células NK.

UNITERMOS: aborto recorrente, NK, linfócitos, histocompatibilidade, progesterona.

ABREVIATURAS: HLA: antígenos principais de histocompatibilidade; NK: "natural killer"; CE: citotoxicidade específica; UL40%/10⁷: unidade lítica a 40% em 10 milhões de células.

Introdução:

O aborto recorrente classicamente definido como três ou mais perdas conceptuais espontâneas e consecutivas antes de 20 semanas de gestação ou do peso fetal atingir a 500g (Stirrat, 1992; Edmonds *et al*, 1982) é uma complicação da gestação que pode afetar até 2% dos casais que tentam ter filhos (*The recurrent miscarriage...*, 1994). Podemos denominá-lo primário ou secundário, respectivamente na ausência ou na presença de

um feto vivo viável precedendo a seqüência de abortos (Stirrat, 1990). Das gestações clinicamente reconhecidas, 15 a 20% sofrem perda conceptual, na grande maioria antes de 20-22 semanas de gestação (Mishell, 1993; Zinaman *et al*, 1996).

Existem estudos na literatura (Komlos *et al*, 1977; Beer *et al*, 1981) sugerindo que o sucesso reprodutivo seria devido a uma disparidade de antígenos principais de histocompatibilidade (HLA) entre os casais, embora este conceito não seja aceito por todos os autores (Smith & Cowchock, 1988). Apesar do desconhecimento da fisiopatologia do aborto recorrente, moléculas de HLA alogênicas provenientes do esposo têm sido utilizadas na vacinação destas pacientes desde 1981 (Mowbray *et al*, 1985), com resultados questionáveis. Com o emprego da imunoterapia algumas alterações imunológicas foram observadas, como o aparecimento de anticorpos linfocitotóxicos contra antígenos

1- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

2- Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:

Rui A. Ferriani

Depto Ginecol Obstet, Faculdade Medicina Ribeirão Preto, USP
14049-900 - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Telefone e Fax: (16) 633-9633, E-mail: raferriani @fmrp.usp.br.

paternos, a mudança na subpopulação de linfócitos e a atividade "natural killer" (NK) (Virag *et al*, 1986; Makida *et al*, 1991). Entretanto, a contribuição definitiva destes e de outros fatores imunológicos na patogênese dos abortos repetidos é pouco conhecida.

No presente trabalho, avaliou-se o papel do compartilhamento dos antígenos HLA, dos anticorpos linfocitotóxicos contra antígenos paternos, de subpopulações linfocitárias (B,T e NK) e da atividade NK e suas modificações associada ao ambiente progesterogênico em pacientes com aborto recorrente comparando com um grupo controle de mulheres férteis.

Casuística e Métodos:

O grupo de estudo foi constituído de 9 casais com aborto recorrente sem causa aparente e comparado a 9 casais controles com idade máxima de 40 anos. Todos os casais com aborto recorrente, foram atendidos no Setor de Infertilidade Conjugal do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, e tinham história de dois ou mais abortos prévios, espontâneos e consecutivos. O grupo controle foi composto de casais voluntários com história de duas ou mais gestações a termo, sem abortamento e sem doenças aparentes. Todas as mulheres analisadas encontravam-se fora do ciclo grávido-puerperal, sem uso de medicamentos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do HCRP e um consentimento informado foi obtido.

Tipagem HLA dos casais- A tipagem dos antígenos HLA classe I (A, B, C) e classe II (DR e DQ) foi realizada pelo método de microlinfocitotoxicidade dependente do complemento utilizando soros anti-HLA habituais (Biotest, AG63303 Dreieich, Germany). O mesmo método de microlinfocitotoxicidade foi utilizado para a detecção de anticorpos linfocitotóxicos no soro materno dirigidos contra antígenos paternos.

Subpopulações celulares - A percentagem de células positivas para os antígenos CD4, CD8, CD19, CD16, CD56 e HLA-DR foram determinados por citometria de fluxo utilizando os respectivos anticorpos monoclonais, o citômetro FACSort e o programa de análise Lysis II (Becton Dickinson, San Jose, CA-USA). Os números absolutos de cada fenótipo foram obtidos multiplicando-se as percentagens pelo número total de linfócitos determinado em um contador hematológico.

Atividade NK - Foi realizada por um teste de liberação de ^{51}Cr utilizando células alvo da linhagem tumoral K562 marcadas com 3,7 MBq de $\text{Na}^{251}\text{CrO}_4$ (proveniente do Instituto de Energia Atômica de São Paulo com atividade específica de 370 MBq/ml de cromo). Previamente, estas células eram mantidas em estufa com 5% de CO_2 em meio RPMI 1640 (Sigma) com 10% de soro bovino fetal inativado a 56°C (Cultilab), Tylosin 10 mg/l (Sigma), gentamicina 40 mg/l (Schering), anfotericina B 2,5 mg/l (Bristol-Myers Squibb), HEPES 10 mM (Sigma) e bicarbonato de sódio 2 g/L (Sigma). O ensaio citotóxico foi

montado em placas de cultura de poliestireno de 96 poços com formato em U em triplicata nas seguintes relações de célula efetora/célula alvo: 320:1; 80:1; 20:1; 5:1 e 1,25:1. Após 4 horas de incubação a liberação de ^{51}Cr era medida em contador gama (Cobra auto-gamma, Packard, USA). A atividade NK foi expressa pela citotoxicidade específica (CE= cpm observada - cpm espontânea / cpm máxima - cpm espontânea) e pelo número de unidades líticas 40%/10⁷ células (UL40%/10⁷).

Dosagem de progesterona - A dosagem de progesterona foi realizada por radioimunoensaio de fase sólida, sem extração prévia utilizando "kits" comerciais da DPC (Diagnostic Products Corporation, USA) com sensibilidade de 0,03 ng/ml.

A atividade NK e o nível de progesterona foram avaliados na segunda fase do ciclo menstrual. No grupo controle, foram realizadas as mesmas investigações, com exceção da imunofenotipagem na primeira fase do ciclo menstrual. Todos os testes celulares foram realizados utilizando linfócitos frescos, isolados em gradiente de Ficoll-Hypaque seguido da remoção de monócitos por adesão as placas de vidro.

Análise Estatística:

Para analisar o compartilhamento dos antígenos HLA empregamos o teste exato de Fischer. A comparação entre grupos relacionados foi realizada com o emprego do teste de Wilcoxon, enquanto para grupos não relacionados foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As correlações foram realizadas usando o teste de Spearman. Em preparam-se testes bicaudais e o limite de significância foi $p < 0,05$.

Resultados:

Comparando a tipagem dos antígenos HLA de classe I e II dos casais com aborto recorrente com os do grupo controle, observamos que o número de antígenos compartilhados entre os dois grupos não foi significativamente diferente. Isto foi verdadeiro considerando todos os antígenos estudados ou os de classe I e classe II separadamente.

Todas as reações cruzadas realizadas entre o soro da mulher e linfócitos do cônjuge em casais com aborto recorrente e grupo controle foram negativas.

As variações dos valores percentuais (%) das células do sangue periférico CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+ e HLA-DR+ observadas na primeira e segunda fase do ciclo menstrual nas pacientes com aborto recorrente não mostraram diferença estatística significativa para quaisquer dos fenótipos celulares analisados (dados não demonstrados). Comparando estas pacientes com o grupo controle, na segunda fase do ciclo menstrual, também não houve diferença. Contudo, parece haver uma tendência das células CD8+ circulantes de serem mais elevadas nas pacientes com aborto recorrente em relação ao grupo controle ($p=0,06$) (dados não demonstrados).

Considerando o número absoluto de linfócitos (N^0/mm^3) de cada subpopulação celular estudada, não houve diferença estatística significativa para os fenótipos CD4+, CD16+, CD56+ e HLA DR+. Por outro lado, as células CD8+ estavam significativamente aumentadas e as células CD19+ mostraram uma tendência de aumento nas pacientes em relação ao grupo controle (tabela I).

Avaliando a CE na relação célula efetora/alvo de 320:1 nos dois grupos, observamos uma tendência para menor atividade NK no grupo com aborto recorrente (46 vs 54%, $p=0,06$). Quando analisamos a atividade NK expressa pelo número de $UL40\%/10^7$ encontramos uma mediana de 6,3 e 13,7 para as pacientes com aborto recorrente e grupo controle, respectivamente ($p=0,04$) (Tabela II).

Tabela I - Valor absoluto (N^0/mm^3) dos fenótipos celulares de pacientes com aborto recorrente e do grupo controle na segunda fase do ciclo menstrual.

Fenótipos celulares	Aborto recorrente n=9	Controle n=9	p
CD4+	1199(980-1567)*	1143(1003-1432)	0,79
CD8+	587(502-843)	448(229-494)	0,01
CD19+	215(176-264)	182(131-190)	0,05
CD16+	142(107-242)	192(89-256)	0,85
CD56+	169(122-299)	230(104-291)	0,79
HLA DR+	196(140-247)	175(135-211)	0,66

* % de células positivas - mediana (Q1 - Q3); teste de Mann Whitney.

Tabela II - Atividade NK em pacientes com aborto recorrente e do grupo controle.

Casos	Aborto recorrente		Controle	
	CE*	UL40%/10 ⁷ #	CE*	UL40%/10 ⁷ #
1	46	12,5	56	11,3
2	39	5,2	70	19,2
3	33	5,8	61	21,3
4	60	21,3	47	13,0
5	46	6,3	41	7,8
6	33	5,8	54	18,5
7	25	4,4	51	13,7
8	60	13,5	58	15,8
9	49	9,1	49	9,2
Mediana (Q1-Q3)	46(33-54)	6,3 (5,5-13)	54(48-59)	13,7 (10,2-18,8)

CE= citotoxicidade específica que corresponde ao percentual de células alvo lisadas pelas células efetoras; UL40%/10⁷= unidade lítica à 40% representa o número de células efetoras capaz de lisar 40% das células alvo considerando um total de 10 milhões de células; * $p=0,06$; # $p=0,04$ (teste de Mann Whitney).

Nas pacientes com aborto recorrente e no grupo controle não encontramos correlação significativa entre a atividade citotóxica e a proporção de linfócitos CD16+ ou CD56+ e nem entre a dosagem de progesterona e a atividade NK (dados não demonstrados).

Discussão:

Este estudo visa contribuir para o entendimento dos mecanismos imunológicos envolvidos no aborto recorrente em comparação com o grupo controle.

Não detectamos diferença entre o compartilhamento de antígenos principais de histocompatibilidade, em nosso estudo, quando comparamos o grupo de pacientes com aborto recorrente e controle, sugerindo que o aumento de compartilhamento destes antígenos pode não ter relação com o aborto recorrente. Na literatura observamos que existem resultados conflitantes a este respeito. Assim, alguns autores

observaram aumento de compartilhamento destes antígenos (Komlos *et al*, 1977; Beer *et al*, 1981), outros relataram presença de determinados antígenos em pacientes com aborto recorrente como o HLA-DR5, HLA-B18, HLA-DR17, HLA-DQ2 e HLA-DQA1 (Reznikoff *et al*, 1984; Ober *et al*, 1992; Kilpatrick & Liston, 1993), enquanto um último grupo não encontrou qualquer diferença entre pacientes com aborto recorrente e um grupo controle de pacientes férteis (Smith & Cowchock, 1988; Eroglu *et al*, 1992; Coulam, 1992).

Os dois grupos analisados no presente trabalho mostraram ausência de anticorpos anti-patemos citotóxicos. Isto, poderia ser interpretado do seguinte modo: nas pacientes com aborto recorrente, não houve tempo hábil para a formação dos anticorpos, uma vez que as perdas fetais deste grupo ocorreram no primeiro trimestre de gestação ou, alternativamente estes anticorpos encontravam-se bloqueados por outros anticorpos denominados anti-idiotípicos, formados também durante a gestação (Suciu-Foca *et al*, 1983). A ausência dos anticorpos no grupo controle mostra que eles não são fundamentais para o sucesso da gestação (Regan & Braude, 1987).

Em mulheres normais, Laeopez-karpovitchs *et al.* (1993), referiram não ter encontrado mudança significativa ao longo do ciclo menstrual em subpopulações de linfócitos, enquanto Chen *et al.* (1995) observaram uma elevação de células CD8+ no sangue periférico quando havia uma progressão da fase proliferativa para a secretora, o mesmo não sendo observado para as outras subpopulações. Neste estudo, em relação às subpopulações de linfócitos observamos que o ciclo menstrual não modificou o seu perfil nas pacientes com aborto recorrente.

Considerando a segunda fase do ciclo menstrual, as pacientes mostraram uma elevação das células CD8+ e possivelmente das CD19+ comparado ao controle. Este resultado sugere que as células CD8+ da gestante poderiam ter um papel citotóxico contra tecidos do embrião, ao contrário do papel supressor defendido por outros autores (Takakuwa *et al.*, 1991). O processo de rejeição de transplante de órgãos sólidos é mediado primariamente pelas células T citotóxicas CD8+ restritas ao MHC classe I, embora a ativação das células T auxiliares seja necessária para prover IL-2 necessária durante resposta dependente de MHC classe I (Wood, 1994; Garoroy *et al.*, 1994). É possível que durante o processo fisiológico da "rejeição" fetal ocorra o mesmo mecanismo, o que é reforçado pelos nossos resultados.

As células NK têm ação citotóxica independente de sensibilização prévia e de restrição a antígenos do MHC. Em 1987, Fougerolles & Baines, em experimentos com animais, sugeriram que o aborto espontâneo poderia ser mediado parcialmente pela atividade das células NK aumentada. Posteriormente, Makida *et al.* (1991) relataram que pacientes com aborto recorrente e que logravam levar gestação a termo após imunoterapia com linfócitos apresentavam um decréscimo na atividade NK em relação aos níveis prévios à imunoterapia. De fato, Aoki *et al.* (1995) mostraram que uma elevada atividade NK pré-concepção em mulheres com aborto recorrente era um fator preditivo da evolução gestacional. Entretanto, os nossos dados mostraram que as pacientes com aborto recorrente tiveram uma tendência a uma redução da atividade NK quando comparado ao grupo controle, o que nos faz questionar o real papel da atividade NK como fator preditivo de gestação bem sucedida.

Neste estudo, observamos ausência de correlação entre a atividade NK e células CD16+ e CD56+ nas pacientes com aborto recorrente e nas mulheres do grupo controle. Como estes últimos são marcadores específicos para as células NK, isto pode indicar a existência de outras subpopulações de células NK, distintas daqueles com marcadores celulares CD16 e CD56, que apresentam uma maior atividade citotóxica e que não foram pesquisadas, ou o número de mulheres analisadas nos dois grupos estudados foi pequeno. Esta falta de correlação já foi observada na literatura em relação às células NK (Whiteside *et al.*, 1990). Em relação à progesterona, ela não foi capaz de modificar o padrão da resposta citotóxica em nossos resultados. Na literatura, existem relatos que este hormônio teria um papel modulador da atividade NK, entretanto a opinião entre eles não é coincidente. Hansen *et al.* (1992) e Sorachi *et al.* (1993) não encontraram alterações, enquanto Szekeres-Bartho *et al.* (1995) referem uma supressão da atividade NK com a progesterona.

Em resumo, do ponto de vista clínico, nossos dados

demonstram que a realização tanto da tipagem HLA por métodos sorológicos quanto da reação cruzada podem não ser de auxílio no diagnóstico das pacientes com aborto recorrente. Durante o ciclo menstrual, destas pacientes, não houve variação no padrão dos fenótipos celulares estudados, enquanto as células CD8+ no sangue periférico podem estar elevadas, comparado ao grupo controle, na segunda fase do ciclo. Assim, do ponto de vista imunológico, parece que a citotoxicidade mediada pelas células NK não constitui um fator preponderante para a elevação na taxa de abortos. Para as perdas fetais, é possível que o processo mais importante envolva a citotoxicidade mediada por células T (CD8+).

ABSTRACT

BACKGROUND. Recurrent abortion remains a great enigma because the various causes attributed to it, including immunological ones, were not proved.

OBJECTIVE: Evaluation of some immunological tests in patients with recurrent abortion

DESIGN: prospective study

PARTICIPANTS AND METHODS. In this study, nine couples with two or more fetal losses of no apparent cause were selected, and nine volunteer couples with at least two children and without a history of abortion were used as controls. The frequency of major histocompatibility complex (HLA) antigen sharing was determined by serologic methods, the variation in cell phenotype (CD4, CD8, CD19, CD16, CD56 and HLA-DR) by flow cytometry, natural killer (NK) cell activity by ⁵¹Cr release, and progesterone levels by radioimmunoassay.

RESULTS. No difference in class I or class II HLA antigen sharing was detected between couples with recurrent abortion. A higher absolute number of CD8+ cells ($p = 0.01$) and a trend to increased CD19+ cells ($p = 0.05$) was observed among the patients. NK activity did not differ between groups but tended to be reduced among patients with recurrent abortion.

CONCLUSION. The data suggest that HLA antigen sharing and increased NK activity are not necessary for the occurrence of repeated abortion. An increase in circulating CD8+ T cells was observed regardless of any treatment suggesting that anti-fetal cytotoxicity is mediated by T cells and not by NK cells.

UNITERMS: recurrent abortion; NK activity; lymphocyte subsets; histocompatibility; progesterone

Referências Bibliográficas

Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, Gleicher N. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 345: 1340-2.

- Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JWT, Haines RF.** Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *Am. J. Gynecol. Obstet* 1981; 141: 897-999.
- Chen CK, Huang SC, Chen CL, Yen MR, Hsu HC, Ho HN.** Increase expressions of CD69 and HLA-DR but not of CD25 or CD71 on endometrial T lymphocytes of nonpregnant women. *Hum Immunol* 1995; 42: 227-32.
- Coulam CB.** Immunologic tests in the evaluation of reproductive disorders: a critical review. *Am. J. Gynecol. Obstet* 1992; 167: 1844-51.
- Edmonds DK; Lindsay KI; Miller JF, Williamson F, Wood PJ.** Early embryonic mortality in women. *Fertil. Steril* 1982; 38:447-53.
- Eroglu G, Betz G, Torregano C.** Impact of histocompatibility antigens on pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1992; 166: 1364-9.
- Fougerolles AR & Baines MG.** Modulation of the natural killer cell activity in pregnant mice alters the spontaneous abortion rate. *J. Reprod. Immunol* 1987; 11:147-53.
- Garoroy MR, Stock P, Bumgardner G, Keith F, Linker C.** Clinical transplantation. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Basic & Clinical Immunology. USA: Prentice Hall International.* 1994: 744-64.
- Hansen KA, Opsahl MS, Nieman LK, Baker JR, Klein TA.** Natural Killer cell activity from pregnant subjects is modulated by RU 486. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 87-90.
- Kilpatrick DC & Liston WA.** Influence of histocompatibility antigens in recurrent spontaneous abortion and its relevance to leukocyte immunotherapy. *Human Reprod* 1993;8: 1645-49.
- Komlos L., Zamir R, Joshua H, Halbrecht I.** Common HLA antigens in couples with repeated abortions. *Clin. Immunol. Immunopathol* 1977; 7: 330-5.
- Laeopez-Karpovitchs X, Larrea F, Caardenas R, Valencia X, Piedras J, Daeiaz-Saeanchez V, Alarcaon-Segovia D.** Peripheral blood lymphocyte subsets and serum immunoglobins in Sheehan's syndrome and in normal women during the menstrual cycle. *Rev Invest Clin* 1993;45:247-53.
- Makida R, Minanmi M, Takamizawa M, Juji T, Fujii T, Mizuno M.** Natural killer cell activity and immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Lancet* 1991; 338: 579-80.
- Mishell DR.** Recurrent abortion. *J. Reprod. Med* 1993; 38: 250-9.
- Mowbray JF, Gibblings C, Liddell H, Reginald PW, Underwood JL, Beard RW.** Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal cells. *Lancet* 1985; 1: 931-3.
- Ober C, Elias S, Kostyu DD, Hauck WW.** Decreased fecundability in Hutterite couples sharing HLA-DR. *Am. J. Hum. Genet* 1992; 50: 6-14.
- Regan L & Braude PR.** Is antipaternal cytotoxic antibody a valid marker in the management of recurrent abortion? *Lancet* 1987; 28: 1280.
- Reznikoff-Etievant MF, Edelman P, Muller JY, Pinon F, Sureau C.** HLA-DR locus and maternal-fetal relation. *Tissue Antigens* 1984; 24: 30-4.
- Smith JB & Cowchock FS.** Immunological studies in recurrent spontaneous abortion: effects of immunization of women with paternal mononuclear cells on lymphocytotoxic and mixed lymphocyte reaction blocking antibodies and correlation with sharing of HLA and pregnancy outcome. *J. Reprod. Immunol* 1988; 14:99-113.
- Sorachi K, Kumagai S, Sugita M, Yodoi J, Imura H.** Enhancing effect of 17 beta-estradiol on human NK cell activity. *Immunol Lett* 1993; 36: 31-5.
- Stirrat GM.** Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet* 1990; 336: 673-5.
- Stirrat GM.** Recurrent spontaneous abortion. In: Coulam CB, Faulk WP, McIntrud JA. *Immunological Obstetrics.* New York: WW. Norton & Company. 1992: 357-76.
- Suciu-Foca N, Reed E, Rohowsky C, Kung P, King DW.** Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983; 80: 830-4.
- Szekeres-Bartho J, Faust Z, Varga P.** The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 342-8.
- Takakuwa K, Ueda H, Goto S, Hasegawa I, Yamada K, Kazama Y, Kimura M et al.** Influence of immunotherapy on the cellular immunity of unexplained recurrent abortions. *J. Reprod. Immunol* 1991; 20: 153-63.
- THE Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialist Group.** Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol* 1994; 32: 55-72.
- Virag I, Schecter E, Elgat M, Zakut M, Meytes D.** Lymphocyte subsets in habitual abortion. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol* 1986; 12: 7-9.
- Whiteside TL, Bryant J, Day R, Herberman RB.** Natural killer cytotoxicity in diagnosis of immune dysfunction: criteria for reproducible assay. *J Clin Lab Anal* 1990; 4: 102-114.
- Wood GW.** Is restricted antigen presentation the explanation for fetal allograft survival? *Immunol Today* 1994; 15: 15-8.
- Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'connor J, Selevan SG.** Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil. Steril* 1996; 65: 503-9.

Agradecimentos

Este trabalho foi desenvolvido pelo Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e teve auxílio da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto e CAPES.

Conflito de interesses: RAF é editor deste jornal e o trabalho foi analisado por revisores externos.

Recebido em: 15/11/99

Aceito em: 20/02/00

IV Congresso Brasileiro de Climatério e Menopausa e II Congresso Brasileiro de Ginecologia Endócrina

São Paulo, 01 a 03 de junho de 2000

São Paulo

O estado da arte neste tema tão
abrangente
Compareça!

Resumos de Publicações

Poucos benefícios da mamografia de screening após os 69 anos

Foi comparada a eficácia, através de modelo matemático, de 3 métodos de screening das mamas: mamografia a cada 2 anos entre 65 e 69 anos, mamografia a cada 2 anos entre 65 e 69 anos continuando a mamografia até os 79 anos somente para mulheres que tinham alta densidade óssea e mamografia a cada 2 anos entre 65 e 79 anos. Os cálculos de custo e benefício do exame revelam que a mamografia tem seu maior benefício entre os 50 e 69 anos, sendo seus benefícios muito discretos após esta idade. Através de estudos como este pode-se chegar a adotar estratégias de saúde pública bastante custo-efetivas.
JAMA 1999;282:2156-2163.

Tratamento da prenhez ectópica com metotrexate

Ao estudar 350 mulheres com gestação ectópica que foram tratadas com metotrexate intra muscular em protocolo dose única, os autores não encontraram relação do sucesso da terapêutica com a idade, paridade, tamanho do concepto e a presença de fluido na cavidade. A única medida que tem um fator preditivo sobre o sucesso da terapêutica é o nível de HCG, sendo a média dos casos tratados com sucesso de 4019 nmol/ml, contra média de 13420 nmol/ml nos casos com insucesso do tratamento.
N Engl J Med 1999;341:1974-8

Clomifeno ainda é uma boa alternativa

Estudo randomizado e prospectivo realizado para determinar se o HMG oferece vantagem sobre o Citrato de Clomifeno (CC) em casos de inseminação intra-uterina homóloga, com 56 pacientes. Os resultados não mostraram diferenças entre as duas drogas, concluindo que a alternativa mais barata do CC ainda é uma boa escolha inicial para tratamento de casos iniciais de infertilidade.
Fertil Steril 2000;73:90.

ICSI de rotina não se justifica em casos de fator tubáreo

Estudo prospectivo e randomizado com 76 pacientes com fator tuboperitonal de infertilidade, randomizadas para receber ICSI ou FIV. Não houve diferenças significativas em nenhum dos parâmetros de infertilidade. A FIV, método menos invasivo, tem uma indicação como primeira escolha nestes casos de fator tuboperitonal, não se justificando a ICSI de rotina nestas pacientes.
Fertil Steril 2000;73:38

FSH recombinante: sem diferença entre as folicotropinas alfa e beta

Estudo randomizado com 45 mulheres inférteis submetidas à indução de ovulação para FIV, com 150 UI de Puregon? ou Gonol? . Não houve diferenças nas diversas taxas de resposta e gravidez. Comparando-se as mesmas doses, as folicotropinas alfa e beta têm a mesma eficácia em termos de indução de ovulação e taxas de gravidez.
Fertil Steril 2000;73:114

Gestações após Reprodução Assistida tem maior morbidade

Estudo caso-controle com gestações obtidas pós FIV na Bélgica, de 1992 a 1997. Foram analisadas 3057 gestações únicas e 1241 gestações gemelares, controladas com casos do registro nacional. As gestações simples obtidas pós FIV têm uma evolução perinatal pior do que aquelas espontaneamente concebidas, principalmente devido a maior taxa de prematuridade. A evolução dos gemelares pós FIV é comparável à evolução dos gemelares espontaneamente concebidos. Para ambas gestações, únicas e gemelares, a taxa de cesárea é maior após FIV.
Am J Obstet Gynecol 1999;181:688

TRH não impede a progressão de Doença de Alzheimer

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego com 120 mulheres com Doença de Alzheimer leve ou moderada. Com esta casuística considerável para este tipo de patologia, as mulheres foram randomizadas para usar 0,625 mg ou 1,25 mg de estrogênio conjugado ou placebo. Foi avaliado a evolução do Mini Mental State Examination antes e após 1 ano de tratamento. O uso de estrogênio durante 1 ano não diminuiu a progressão da doença nem melhorou funções cognitivas.
JAMA 2000;283:1007

Revisões e Atualizações

Use, misuse and abuse of androgens	Conway AJ, Handelsman DJ, Lording DW, Stuckey B, Zajac JD	<i>Med J Austr</i> 2000;172:220
Pelvic Inflammatory Disease after tubal sterilization: a review	Levgur M, Duvivier R	<i>Obstet Gynecol Survey,</i> 2000;55:41
Genetics of osteoporosis	Eisman JA	<i>Endocrine Rev</i> 1999;20:788
GnRH Antagonists	Devroey P	<i>Fertil Steril</i> 2000;73:15
The septate uterus: a review of management and reproductive outcome.	Homer HA, Tin- Chiu L, Cooke ID	<i>Fertil Steril</i> 2000;73:1
Management adolescents with eating disorders	Slupik RI	<i>Int J Fertil</i> 1999;44:125
The protective effects of estrogen on the cardiovascular system	Mendelson ME, Karas RH	<i>N Engl J Med</i> 1999;340: 1801
Evaluation and treatment of infertile couple.	Forti G, Krausz C	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1998;83:4177
Alzheimer's disease	Reiman EM, Caselli RJ	<i>Maturitas,</i> 1999;31:185
Hysterectomy and sexual functioning	Rhodes JC, Kjerulff KH, Langenberg PW, Guzinski GM	<i>JAMA</i> 1999;282:1934
Sex selection and preimplantation genetic diagnosis	The Ethics Committee AMSR	<i>Fertil Steril</i> 1999;72:595
Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause	Wise PM, Smith MJ, Dubal DB, Wilson ME, Krajnak KM, Rosewell KL	<i>Endocrine Rev</i> 1999;20:243
Overview of women's decision making regarding elective hysterectomy, oophorectomy, and hormone replacement therapy.	<u>Lewis CE, Groff JY, Herman CJ, McKeown RE, Wilcox LS</u>	<i>J Womens Health Gend Based Med</i> 2000 9 Suppl 2 S5-14
The role of prolactin and growth hormone in breast cancer	<u>Wennbo H, Törnell J</u>	<i>Oncogene</i> 2000 Feb 21 19:8 1072-6
Managing endometriosis. Strategies to minimize pain and damage.	<u>Canavan TP, Radosh L</u>	<i>Postgrad Med</i> 2000 Mar 107:3 213-6, 222-4
Importance of angiogenesis in reproductive physiology.	<u>Jaffe RB</u>	<i>Semin Perinatal</i> 2000 Feb 24:1 79-81

A-Normas Gerais

1. Os trabalhos enviados para publicação não devem ter sido publicados, nem o serão, em outras revistas, no todo ou parcialmente. O material publicado passa a ser propriedade de **REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO** e dos autores, só podendo ser reproduzido com a anuência de ambas as partes.

2. Serão aceitos artigos em português, ficando os textos dos mesmos sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião do corpo editorial.

3. A revista **REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO** reserva-se o direito de submeter todos os originais à apreciação do Conselho Editorial, que dispõe de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive reapresentá-los aos autores para que sejam feitas alterações necessárias na apresentação do trabalho. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo.

4. As datas de recebimento e de aceitação do trabalho constarão, obrigatoriamente, ao final do mesmo, quando de sua publicação.

5. Os originais e as ilustrações publicadas não serão devolvidos aos autores.

6. Os trabalhos enviados devem pertencer a uma das seguintes categorias: Trabalho Inédito, Relato de Casos, Notícias ou Carta ao Editor e Comunicações Breves. Além disso, serão publicados também Artigos de Atualização, Opinião, Resumos Comentados de Artigos Publicados, Debates e Editoriais. Os temas a serem abordados devem ser de interesse da área de Reprodução e Climatério, com as seguintes subseções: Anticoncepção, Climatério, Urologia/Andrologia, Endoscopia, Endocrinologia, Sexologia, Infertilidade, Fertilidade Assistida, Investigação Básica e Fisiologia da Reprodução.

B-Encaminhamento dos Originais

7. Os originais deverão ser encaminhados para *Rui Alberto Ferriani, Depto Ginecol Obstetrícia, Fac Medicina Ribeirão Preto, USP, Campus Universitário, Ribeirão Preto, SP, 14049-900*. Podem ser encaminhados por internet, endereço raferria@fmrp.usp.br, mas 2 cópias em papel devem ser enviadas separadamente. Para agilizar, forneça seu endereço eletrônico.

8. Recomenda-se aos autores conservar uma cópia do manuscrito, para o caso de eventual extravio ou para referências futuras.

9. Enviar um original, com figuras e tabelas, e 2 cópias completas. Recomenda-se o envio também de disquete contendo o texto e figuras. Na capa do disquete, especificar nome do 1º autor e programa usado (apenas compatíveis com IBM PC, de preferência programa Word for Windows).

C-Preparo dos Manuscritos

10. Os originais enviados deverão conter as seções abaixo discriminadas, salvo situações não aplicáveis. Por favor subdivida o manuscrito na seguinte seqüência: Página Título, Resumo, Resumo Conciso, Abstract, Introdução, Material e Métodos ou Casuística e Metodologia, Resultados, Discussão, Agradecimentos, Referências, Tabelas, Legendas das Figuras. Para Relato de Casos, a seqüência deverá ser: Página Título, Resumo, Abstract, Introdução, Relato do Caso, Discussão, Referências, Tabelas, Legendas das Figuras. Para Revisões ou Atualizações, sugere-se, além do corpo principal do artigo, um Resumo, Abstract, Introdução, Conclusões e Referências. No caso de Comunicações Breves, o formato é menos rígido, podendo-se agrupar resultados e discussão e o corpo do artigo tem menor extensão.

11. Os originais deverão ser escritos na ortografia oficial, datilografados em folha de papel A4 com espaço duplo e margem de 3 cm de cada um dos lados. Trabalhos maiores que 15 páginas, incluindo ilustrações, tornam-se pouco lidos e não são recomendados.

12. As ilustrações (fotografias em preto e branco, gráficos, desenhos, quadros) deverão ser **limitados ao mínimo** indispensável, apresentadas em folhas separadas e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As respectivas legendas, obrigatórias, deverão ser claras o suficiente para a análise da figura, e apresentadas em folha anexa. Deverá ser utilizado papel branco para a confecção dos mesmos, com letras e traços pretos nítidos, em nanquim ou impressora de alta resolução.

13. As tabelas serão numeradas em algarismos romanos. A legenda será colocada na parte superior das mesmas. Enviar as tabelas em páginas separadas, conforme normas de apresentação tabular. Não se colocam traços verticais e os traços horizontais devem ser no menor número possível, um abaixo do título e um ao final da tabela.

14. As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

15. Não usar maiúsculas nos nomes próprios, a não ser a primeira letra. Não utilizar pontos em siglas, e toda abreviação deverá conter o significado quando da primeira citação. As abreviações devem seguir normas internacionais de abreviações.

D-Estrutura

16. Página Título: Título do artigo em português e inglês, nome completo dos autores, serviço ao qual pertencem, endereço do autor para correspondência. O título deve ser curto e compatível com objetivos e conclusões do trabalho. Acrescentar um título conciso, com 2 a 3 palavras, para constar no alto da página.

17. Resumo: especial atenção deve ser dada ao resumo. Deve ser objetivo (não mais de 200 palavras) e suficiente para o entendimento do trabalho, remetendo o leitor para o corpo do trabalho se houver algum interesse específico. Deve ser estruturado (exceto para Atualizações e Relato de Casos), contendo os seguintes sub-ítem, obrigatórios salvo menção: Retrospectiva (opcional), Objetivos, Casuística ou Participantes (opcional), Intervenções ou Plano de Estudo, Métodos, Resultados, Conclusões, Unitermos. Os unitermos devem ser em número de 2 a 10 e seguir as normas de cabeçalho do *MeSH* do *Index Medicus* para efeitos de indexação. Evitar no resumo abreviações e referências bibliográficas.

18. Resumo Conciso: O resumo conciso consiste em 2 a 3 linhas com as principais conclusões do trabalho, e será colocado junto ao índice da revista.

19. Abstract: versão do resumo, com os sub-ítem: Background, Objectives, Patients or Participants, Setting or Interventions, Methods, Results, Conclusions, Uniterms.

20. Texto: deve ser redigido em seqüência, com os sub-ítem: Introdução, Material e Métodos ou Casuística e Metodologia, Resultados, Discussão e Conclusões (opcional), Agradecimentos (opcional).

21. Referências Bibliográficas: no texto as referências devem ser citadas por autor e data em parênteses. Até 2 autores serão citados, e se houver mais que 2 coloca-se o primeiro autor seguido de *et al* (em itálico). Exemplos: Smith (1994); Smith & Jansen (1994); Smith *et al*, (1994). As referências serão ordenadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, os jomais deverão ser abreviados de acordo com o estilo do *Index Medicus* e o estilo da citação deverá ser de acordo com o *International Committee of Medical Journal Editors* (*Fertil Steril* 1994; 61:204-16). Exemplos:

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311.

Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd rev. ed. London: S. Paul, 1986.

Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974:457.

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science*. In press.

Evitar comunicações pessoais.

??Observações: No caso de ter sido aceito o trabalho com correções, ao enviar a resposta aos editores, solicita-se uma carta anexa referenciando as modificações introduzidas.

D-Conflito de interesse

No sentido de preservar o direito do leitor, todas as situações que envolvam a participação de Indústrias Farmacêuticas, de agências de financiamento ou eventuais relações de trabalho que porventura constituam algum conflito devem ser mencionadas ao final do trabalho, após Agradecimentos.

Para a publicação final, será necessária uma carta com a assinatura de todos os autores, concordando com a publicação do manuscrito e garantindo sua exclusividade.