

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@fmrp.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



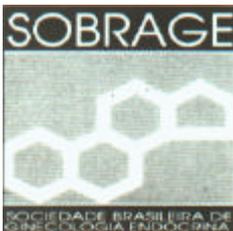
Sociedade Brasileira do Climatério

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

Editorial 61

Agenda 63

Atualização

Tratamento hormonal da osteoporose Laura Olinda B. Fernandes Costa Hélio De Lima F. Fernandes Costa 65

Hormonal treatment of osteoporosis

São discutidos o diagnóstico, as opções terapêuticas hormonais, a monitorização do tratamento e uma análise crítica sobre a duração do tratamento.

A mama e o climatério Carlos Henrique Menke Jorge Villanova Biazús José Antônio Cavalheiro Nilton Leite Xavier Ana Cristina Bittelbrun Eliane Goldberg Rabin Rodrigo Cericatto 71

The breast and menopause

Repercussões da terapêutica de reposição hormonal no processo involutivo da mama e no risco para câncer de mama à luz dos mais recentes estudos.

Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da menorragia na adolescência Solange Garcia Accetta Edison Capp Daniela Vanessa Vettori Daniel Melecchi de Oliveira Freitas 77

Menorrhagia in adolescence: physiopathology, diagnosis and treatment

A menorragia é um problema ginecológico comum em adolescentes. São abordados aspectos da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da menorragia na adolescência.

Tratamento clínico e por reprodução assistida na síndrome dos ovários policísticos associada à infertilidade Marco Antônio Barreto de Melo Selmo Geber Sandro Magnavita Sabino Marcos Sampaio 82

Clinical treatment and assisted reproduction in infertility associated to polycystic ovaries

Os autores apresentam uma revisão da literatura abordando a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e infertilidade, sob o enfoque do seu tratamento clínico e da reprodução assistida.

Artigos originais

Avaliação de uma combinação estro-progestativa sequencial contendo valerato de estradiol e acetato de medroxiprogesterona no controle dos sintomas climatéricos, ciclo menstrual e efeitos sobre o perfil lipídico em mulheres na peri-menopausa.

Salim Wehba
José Arnaldo de Souza Ferreira
César Eduardo Fernandes
Lúcia Helena Azevedo
Nilson Roberto de Melo
Aarão Mendes Pinto Neto
Edmund Chada Baracat
Lucas Viana Machado

88

Estradiol valerate and medroxiprogesterone acetate treatment in climacteric patients: effects on symptoms, menstrual cycle and lipidic profile

A associação de valerato de estradiol e medroxiprogesterona é uma boa opção de tratamento na perimenopausa, por resultar em altos índices de remissão dos sintomas climatéricos, promover regularidade menstrual e não alterar o perfil lipídico.

Disgenesias gonadais – estudo de 84 pacientes

Gonadal dysgenesis – study of 84 patients

A observação clínica e laboratorial é importante para a orientação e prognóstico das pacientes portadoras de disgenesias gonadais.

Adriane de André Cardoso
Anna Lúcia Bignardi de Soares Brisola
Fernanda Villar Fonseca
Arcélio Carneiro Teixeira
Mauri José Piazza

95

Sangramento na pós menopausa: avaliação clínica e histopatológica

Clinical and hystopatological findings in women with postmenopausal bleeding

O sangramento na pós menopausa representa sinal de alerta, necessitando da avaliação histopatológica do endométrio.

Anaglória Pontes
Marcello Franco
Eliana Aguiar Petri Nahás
Paulo Traiman
Rogério Dias
Joelcio Francisco Abbade
Laurival Antonio De Luca

100

Relato de Caso

Ovário inguinal, útero unicorno, agenesia ureteral e hipoplasia renal ipsilaterais: relato de caso e revisão de literatura

Liliane Herter
Alberto Saute
Juliano Missel
Ricardo Boose

107

Inguinal ovary, unicom uterus, ureteral agenesis and renal hypoplasia ipsilateral: case report and review of the literature

O que há de novo !

Resumos de publicações

110

Revisões e atualizações

115

NOTÍCIAS

116

Conflitos de interesse

Há pelo menos dois anos, **Reprodução & Climatério** adota uma política de revelar os conflitos de interesse que possa haver nos diversos artigos publicados. Esta medida, que visa exclusivamente o direito do leitor em saber os vínculos de determinado autor, não minimiza em hipótese alguma o conteúdo de eventuais informações científicas. Tão importante é este fato, que o **N Engl J Med**, um dos maiores jornais científicos do mundo, admitiu recentemente ter omitido esta informação. A editora principal, Márcia Angell, admitiu que o jornal violou sua política de conflito de interesses por 18 vezes ao longo dos últimos três anos, ao publicar artigos cujos autores receberam suporte econômico relevante de companhias farmacêuticas.

No Brasil, esta política não é muito clara, mas felizmente o **Conselho Federal de Medicina** adotou como regra que todos os artigos publicados em periódicos nacionais contenham menção se há algum conflito de interesse, de encontro ao procedimento adotado em *Reprod Climat*. Além disso, o CFM recomenda que durante os eventos científicos seja também mencionado se determinado palestrante recebeu patrocínio de companhias farmacêuticas. Esta medida é muito comum nos eventos internacionais, onde no próprio programa do congresso há menção de eventuais conflitos de interesse. Tais medidas são saudáveis, merecem o apoio de toda a comunidade e precisam ser respeitadas. Ao fazê-lo, nossas sociedades médicas estão colaborando para uma formação sólida dos nossos médicos, dando-lhes o direito do conhecimento. É mister assinalar, por força de justiça, que a indústria farmacêutica participa hoje de uma maneira marcante nos processos de educação continuada dos médicos espalhados pelo Brasil. Basta ver o número de eventos científicos que hoje se tem oportunidade de frequentar, e grande parte, se não a totalidade deles, tem um patrocínio comercial. A ausência deste patrocínio diminuiria a oportunidade de aprendizado. Portanto, a parceria é válida, necessitando ser apenas regulamentada e transparente.

A programação científica de um congresso precisa ir de encontro aos interesses das sociedades patrocinadoras, e é de responsabilidade exclusiva da Comissão Científica do evento. Eventuais informações de interesse da indústria precisam ser explicitadas. Lamen-

tavelmente, ainda vemos alguns colegas fazendo encontros onde o único compromisso é atender aos interesses comerciais. Isto não é bom, e deve ser combatido! Mas alijar a indústria de participação no evento seria atirar contra o próprio pé! Delimitar espaços destinados aos patrocinadores, como os simpósios patrocinados com clara referência ao fato e palestras com professores patrocinados, cuidar da isenção da programação científica e tornar tudo transparente tem tripla consequência: o público tem condições de ter acesso aos mais modernos avanços médicos, a indústria tem espaço para poder trabalhar e a sociedade promotora consegue fazer o seu evento. Isto é parceria saudável!

Interesses em conflito (em quais estudos acreditar?)

Tenho sido questionado algumas vezes sobre a dificuldade em se determinar o que é verdade em medicina, pelo fato de que os estudos são muitas vezes conflitantes e as conclusões têm mudado frequentemente. Afinal, para se fazer a medicina do consultório, é preciso conhecer o que é uma meta-análise, como é conduzido um estudo observacional, como foi a análise estatística, etc etc??? Ou o médico pode ficar quieto, recebendo passivamente as informações que lhe chegam às mãos? Quem tem acompanhado nossos editoriais tem visto que nossa linha mestre é sempre fazer questionamentos críticos, à luz dos fatos, reconhecendo limitações e colocando às vezes mais dúvidas do que soluções.

Sei que o médico quer ter uma resposta rápida a um diagnóstico e tratamento. Isto é evidente, pois elucubrações não fazem parte dos desejos de uma paciente que procura ajuda médica. Ela também quer uma resposta rápida e definitiva de seu problema. É nossa função tentar dar esta resposta! Isto fica fácil quando a resposta é clara, sem dúvidas, baseada em fortes evidências clínicas, em estudos bem clássicos, e que a experiência clínica concorda plenamente. Acontece que nem tudo é assim na medicina!

Exatamente por haver questões controversas (provavelmente a maioria delas!) é que surgem as conclusões divergentes e os conflitos. E como não há respos-

tas definitivas para a questão clínica, o médico tem que formar seu próprio juízo, e assim o fará aquele que estiver mais bem preparado para analisar criticamente as informações recebidas, sejam elas através de artigos científicos, sejam elas através de conferências em eventos científicos. Porque nem tudo que se fala ou se escreve é verdade absoluta e sem viés!

Vam os trazer mais conflitos para aqueles que quiserem continuar esta leitura. Todos devem ter ouvido falar das famosas meta-análises, quais sejam, estudos que reúnem dados de diversos trabalhos com casuísticas menores, a fim de ter maior confiabilidade nas conclusões. Tem sido a moda! O que ali se conclui é uma verdade! Certo? Nem sempre. Em uma avaliação de 50 revisões ou meta-análises do tratamento da asma, Jadad *et al* concluíram que em 40 delas havia erros sérios (Br Med J, 2000;320:532). Todas as seis revisões patrocinadas pela indústria farmacêutica continham erros. A maioria dos erros poderiam ter sido evitados facilmente. O interessante é que várias das revisões que continham erros tinham sido publicadas em jornais com forte conselho editorial. Sete das 10 revisões sem erros eram publicadas na *Cochrane Library*. Para quem não sabe, estas revisões são feitas sob auspícios da Fundação Cochrane, por assessores convidados, e estão disponíveis na internet, sendo consideradas como padrão ouro de levantamentos bibliográficos. Mas alguns semanas depois, Sutton *et al*, utilizando um novo método de análise, encontraram viés de publicação em cerca de metade de 48 meta-análises examinadas pela Cochrane (Br Med J, 2000;320:1574). Eles estimam que 54% das revisões tinham deixado de incluir estudos necessários, e em 10 delas este erro tinha um impacto importante nas conclusões da revisão.

Outro tipo de estudo que se tem falado é o chamado *clinical trial*, randomizado com placebo. Este é um modelo considerado padrão ouro, pois se escolhe aleatoriamente quem vai tomar ou não determinada medicação ou fazer determinado procedimento, sempre comparado a placebo. Na maioria das vezes são duplo-cego, ou seja, nem o investigador e nem a paciente sabem qual o procedimento escolhido. Este modelo, bem caro, veio se contrapor ao clássico estudo chamado observacional, onde, por exemplo, analisa-se um grupo de pacientes que usou determinada medicação e com-

para-se a um grupo controle que não usou a medicação no passado. O problema destes estudos é que foi a própria paciente quem decidiu usar a medicação, e por isto constitui-se um viés, pois se sabe que quem adere mais a tratamento tem um perfil diferente, perfil este que pode por si ser um fator de proteção para algumas doenças.

Em diversas situações, temos usado os estudos observacionais para orientar possíveis trials, que vem ou não confirmar os dados anteriores. Recentemente, duas publicações analisaram diversos estudos observacionais e os compararam a estudos randomizados, e concluíram que os estudos observacionais dão resultados similares aos estudos randomizados (Concato *et al*, Benson *et al*, N Engl J Med 2000;25:1878, 1887). Entretanto, no mesmo número do NEJM, em editorial, Pocock *et al* vêm com preocupação estas conclusões. Em extensa argumentação, utilizam inclusive um exemplo em nossa área, que diz respeito ao uso da TRH e proteção cardiovascular. A maioria dos estudos observacionais mostrava um efeito protetor da TRH sobre a morbidade cardiovascular, mas o estudo HERS (padrão ouro) não demonstrou este fato. Outras conclusões que não foram demonstradas pelos estudos randomizados foram que o uso de vitamina E previne doença cardiovascular e beta caroteno diminui o risco de câncer de pulmão.

Em nossa área, há fortes conflitos entre meta-análises publicadas. Alguns exemplos: o *screening* de mama previne o câncer de mama? A episiotomia é sempre necessária? A TRH previne doença cardiovascular? O tratamento da endometriose aumenta a fertilidade?

Por que falarmos sobre isto? Apenas para alertar o médico, distante muitas vezes das informações das diversas publicações, que as verdades podem ser passageiras, e precisam ser sempre questionadas. Aqueles que menosprezam publicações bem conduzidas, baseados apenas em experiência pessoal, têm uma visão curta, e merecem desconfiança. A experiência pessoal é sim de suma importância, mais para bem compreender o que se tem publicado e traduzi-lo para a paciente, que tem o direito de ser informada sobre as dúvidas que a ciência hoje tem.

Rui Alberto Ferriani

2000

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: SOBAMEF - 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: plenaar@zaz.com.br

Porto Alegre, RS

17 a 19/08

Encontro da Sociedade Brasileira de Fertilidade Assistida

Ribeirão Preto, SP

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

2 a 4/10

4th International Conference on Human Fertility and Reproduction: The oocyte, the embryo and the uterus

www.net-medicine.net

New York, USA

12 a 14/10

Third World Congress on Ovulation Induction

Tel.: +39-051-22360; FAX: +39-051-222101;

E-mail: scicon@tin.it

Bologna, Italy

19 a 21/10

9th Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy

Tel: +33 (0) 1 43647777, Fax: +33 (0) 1 40310165

E-mail: convergences@convergences.fr

Website: <http://www.convergences.fr>

Paris, França

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 Andrología – 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,

E-mail: 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@popost.eunet.be

Lausanne, Suíça

E V E N T O S

A G E N D A

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

49^o Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

Telefax: (11) 5082-1474

São Paulo, SP

2002

12 a 16/10

58th Annual Meeting American society of Reproductive Medicine

Washington, USA

18 a 21/11

VII Congreso de la Federacion Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad

Montevideo, Uruguai

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

Tratamento hormonal da osteoporose

Hormonal treatment of osteoporosis

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

RESUMO

As pacientes que necessitam submeter-se a prevenção ou tratamento da osteoporose devem ser identificadas através dos fatores de risco e, sempre que possível, pela medida da massa óssea obtida através da densitometria óssea. O uso da ultra-sonometria óssea ainda não é um método empregado de rotina. Para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, condição de alto *turnover* ósseo, o tratamento hormonal inclui drogas antireabsortivas como a terapêutica com estrogênios e/ou progestágenos, tibolona, calcitonina, ou moduladores seletivos dos receptores estrogênicos. Estratégias para aumentar a adesão ao tratamento, mantendo sua efetividade tem sido utilizadas, como estrógenos em baixas doses, podendo ser utilizados mesmo em idades mais avançadas, progestágenos em dias alternados, e tem-se estudado também os fitoestrogênios ou isoflavonóides sintéticos. Para a monitorização do tratamento, segundo alguns autores, se for observada uma queda dos marcadores ósseos superior a 25%, ou um aumento de no mínimo 4,5% na densidade mineral óssea, o tratamento pode ser considerado efetivo. A duração do tratamento é controversa, embora um período de 7 a 10 anos seja preconizado, para uma redução da incidência de fraturas. Alguns estudos sugerem que a retirada da TRH não resulta em imediata instalação do processo de perda óssea.

UNITERMOS: Osteoporose; Terapêutica de Reposição Hormonal; Pós-menopausa.

Segundo o grupo de estudos da Organização Mundial da Saúde (Kanis *et al*, 1994), a osteoporose pode ser definida de acordo com a densidade mineral óssea (DMO), medida pela densitometria óssea. Dessa forma, temos: osteopenia, quando a DMO situa-se entre -1 e -2,5 desvios padrões (DP) abaixo da média do pico de massa óssea de um adulto jovem; osteoporose, quando a DMO situar-se abaixo de -2,5 DP da média do pico de massa óssea do adulto jovem, sem fraturas e, finalmente, osteoporose estabelecida quando, nas mesmas condições da osteoporose existirem uma ou mais fraturas.

Quem deve submeter-se à prevenção e tratamento da osteoporose?

É importante identificar as pacientes que necessitam submeter-se à prevenção e tratamento da osteoporose. Os fatores de risco para a osteoporose incluem mulheres, em geral, brancas, com história familiar de osteoporose, baixa estatura, magras e pós-menopausadas, conhecidos como fatores de risco inevitáveis. Outros podem acelerar a perda óssea, como os fatores nutricionais; os hábitos de vida, como a inatividade física, tabagismo e etilismo; afecções médicas, como a insuficiência renal crônica, hipertireoidismo; e o uso de determinadas medicações, como os hormônios tireoideanos, antiácidos

com alumínio, anticonvulsivantes.

Se a decisão de iniciarmos a terapêutica de reposição hormonal (TRH) basear-se apenas na presença dos fatores de risco, certamente haverá espaço para equívocos, tanto em subestimar como em superestimar as indicações terapêuticas. Portanto, nessas pacientes, seria altamente interessante a medição objetiva da densidade mineral óssea (DMO), que poderia estimar o risco de fraturas, e contribuir com mais precisão, na decisão terapêutica. Obviamente, em pacientes muito idosas, com fatores de risco adicionais severos como a deficiência visual, distúrbios do equilíbrio, defeitos físicos, ou uso de drogas psicotrópicas, a medida da DMO provavelmente se torne menos crucial na decisão terapêutica. Para a medida da DMO, a absorciometria por energia dupla por raios-X, a densitometria óssea, detecta diminuição da massa óssea e correlaciona essa diminuição com o aumento do risco de fraturas osteoporóticas. Especificamente, uma diminuição de 1 desvio padrão (DP) abaixo da média do pico de massa óssea de um adulto jovem, implica num aumento de 2 vezes o risco de fraturas do fêmur, vértebras e antebraço (Eastell, 1998). No entanto, é importante ressaltar a necessidade de distinguir o uso diagnóstico e prognóstico da Densitometria óssea. Como ferramenta diagnóstica, ela fornece informações sobre a presença ou ausência da doença osteoporose, a partir dos valores de corte definidos para uma população. Como ferramenta prognóstica, estabelece a probabilidade de ocorrência de fraturas, sem, no entanto, ser o único indicador do risco de fraturas.

Disciplina de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife - Pernambuco
Endereço para correspondência:
Rua Bruno Maia 217, apto 1001 - Graças
Cep: 52011-110 - Recife - PE
Tel: (81) 221-2017

Alguns critérios objetivos têm sido propostos para orientar o momento de instituímos a terapêutica na mulher na pós-menopausa, baseados no T "score", que é o DP que representa a diferença da DMO entre o indivíduo e o adulto jovem, e o Z "score" que é o DP que representa a diferença da DMO entre o indivíduo e o adulto do mesmo sexo e idade. Assim, T "score" até -1 é considerado normal e não necessita de esquemas de prevenção e tratamento neste momento; T "score" menor que -1 nos 5 primeiros anos após a menopausa ou Z "score" menor que -1 em qualquer idade, sugere a necessidade de esquemas de prevenção de perda óssea adicional; T "score" menor que -2,5 ou Z "score" menor que -2, implica na necessidade de tratamento para prevenir fraturas ósseas (Eastell, 1998). No entanto, recentemente, tem-se questionado o valor da medida da DMO como valor preditivo do risco de fraturas ósseas (Wilkin, 1999).

A ultra-sonometria óssea do calcâneo é uma técnica em franco desenvolvimento, porém pela limitada experiência com o método não tem sido utilizada rotineiramente. Um consenso sobre a ultra-sonometria, recentemente publicado, recomenda que devido a dificuldade em se avaliar a acurácia do método e da fraca correlação entre os seus resultados com os parâmetros da densitometria óssea, o diagnóstico da osteoporose não pode ser feito pela ultra-sonometria (Glüer *et al*, 1997). Parece prestar-se, no entanto, para a predição de fraturas, principalmente do colo do fêmur, em pacientes idosas, já que os resultados da ultra-sonometria óssea foram comparáveis aos da densitometria nas pacientes daquela faixa etária (Glüer *et al*, 1997).

Como Prevenir ou Tratar a Osteoporose?

Genericamente, na prevenção e tratamento da osteoporose, deve-se levar em conta o estado do *turnover* ósseo. Para as condições de alto *turnover* ósseo, onde a reabsorção pelos osteoclastos está incrementada, representada principalmente pela osteoporose pós-menopausa, o tratamento eficaz inclui drogas antireabsorptivas com o a terapêutica estrogênica, os progestágenos, a calcitonina, e os bifosfonados (Lane, 1997). Já a osteoporose com baixo *turnover* ósseo, que resulta na formação óssea deficiente pelos osteoblastos, respondem melhor aos programas de tratamento com drogas formadoras de osso, com os fluoretos, o paratormônio e peptídeos análogos (Lane, 1997).

I. Estrogenioterapia

A estrogenioterapia é a 1ª linha de tratamento farmacológico. Outras opções terapêuticas, como os bifosfonados e a calcitonina, embora também ofereçam bons resultados na preservação da massa óssea devem ser utilizados somente na presença de contra-indicações aos estrógenos ou se a paciente não desejar usar a estrogenioterapia. As principais razões para isso são o alívio dos sintomas imediatos decorrentes do hipoestrogenismo, os efeitos benéficos de reduzir a reabsorção óssea e consequentemente do importante

impacto na redução das fraturas osteoporóticas (Ribot & Trémollières, 1997), e os comprovados benefícios no sistema cardiovascular com redução de até 50% da mortalidade por coronariopatias (Stampfer, *et al*, 1991), embora o primeiro estudo prospectivo, randomizado e duplo cego sobre os efeitos cardiovasculares da TRH (estudo HERS), tenha mostrado que as mulheres menopausadas com doença cardiovascular instalada não tem um risco menor de desenvolver um novo episódio de acidente coronariano (Hulley *et al*, 1998). Questão ainda controversa é a possível associação da terapêutica de reposição hormonal e o aumento na incidência do câncer de mama, quando aquela terapêutica é usada por longo tempo (Beral, 1997). Embora a decisão final para o uso da estrogenioterapia pela mulher na pós-menopausa, principalmente se associada a fatores de risco para o câncer de mama, deva ser tomada depois de ponderada avaliação dos riscos e benefícios, as evidências atuais sugerem claras vantagens do uso da TRH (Ribot & Trémollières, 1997).

Os principais tipos de estrógenos utilizados na prática diária podem ser administrados pela via oral, a exemplo dos estrógenos conjugados (EC), do valerato de estradiol (VE) e do estradiol, pela via transdérmica por adesivos ou gel percutâneo a base de 17 β estradiol e, mais recentemente, pelos implantes subcutâneos, também a base de 17 β estradiol. As doses utilizadas são as que habitualmente determinam níveis plasmáticos de estradiol entre 40 a 60 pg/ml, o que se obtém com 0,625mg de estrógenos conjugados, 2mg de valerato de estradiol ou 2mg de estradiol por dia; 50 μ g de 17 β estradiol transdérmico, 2 vezes por semana; 1 a 1,5mg de 17 β estradiol gel percutâneo diariamente e, 25 mg de 17 β estradiol a cada 6 meses, em média, através dos implantes subcutâneos. Os esquemas mais utilizados são os contínuos com estrógenos isolados (para pacientes histerectomizadas), ou associados aos progestágenos, e os cíclicos sequenciais (estrógenos por 21 dias ou continuamente associados aos progestágenos por no mínimo 12 dias por mês).

II. Progestágenos

Os progestágenos, a princípio, são utilizados na terapêutica de reposição hormonal, associados aos estrógenos como medida preventiva da hiperplasia endometrial. Poucos estudos têm sido publicados sobre o efeito individual dos diferentes tipos de progestágenos no metabolismo ósseo. Aparentemente, a noretisterona pode prevenir a perda óssea, mesmo quando empregada isoladamente, enquanto o acetato de medroxiprogesterona (AMP) parece não ter esse efeito (Abdalla *et al*, 1985). Enquanto os estrógenos parecem ter uma ação predominantemente anti-osteoclástica, diminuindo a reabsorção óssea, os progestágenos parecem ter uma ação estimuladora sobre os osteoblastos, favorecendo a formação óssea (McNeeley *et al*, 1991). Os progestágenos mais utilizados são o AMP, nas doses de 5 a 10 mg/dia, por 12 dias em esquemas cíclicos, ou 2,5 a 5 mg/dia em esquemas contínuos ou acetato de noretisterona em doses de 0,7 a 1,0 mg/dia por 12 dias em esquemas cíclicos, ou 0,35 mg/dia em esquema contínuo.

O benefício da terapêutica estroprogestativa no meta-

bolismo ósseo, ou seja, o impacto desse tratamento na redução da incidência de fraturas depende dentre outros fatores da adesão ao tratamento e, basicamente, dois fatores podem contribuir para a dificuldade de aceitação dos esquemas de reposição hormonal, que segundo alguns autores podem chegar a 70%, apesar da prescrição médica (Hammond, 1995). São eles, o sangramento durante a TRH e o temor ao desenvolvimento de câncer de mama. Por isso, algumas opções de esquemas terapêuticos tem sido recentemente empregadas, com o objetivo de diminuir a ocorrência de sangramento durante a TRH, atenuar os efeitos de estimulação mamária, mantendo, no entanto, a mesma efetividade na profilaxia e tratamento da osteoporose. São elas:

Estrogênios em baixas doses: Estudo recente avaliou a mínima dose efetiva de estrógenos conjugados associados ao acetato de medroxiprogesterona na prevenção da perda óssea pós-menopausa. Foram utilizados, em mulheres pós-menopausadas, três esquemas distintos de reposição hormonal, quais sejam 0,625 mg/dia de EC, 0,625mg de EC associados a 2,5 mg de AMP/dia e 0,3 mg de EC mais 2,5 mg de AMP/dia, todos comparados a um grupo controle, sem TRH. Foi observado aumento, estatisticamente significativo da DMO de 8,5%, 7,4%, 3,2%, respectivamente, nos grupos citados, quando comparados ao grupo controle, que mostrou redução da DMO. Os autores sugerem que o esquema de baixas doses de EC (0,3mg/dia) parece ser uma opção para a profilaxia da perda óssea da pós-menopausa, podendo ser usada em pacientes com sangramento uterino indesejado e persistente, com perfil lipídico normal, e poucos fatores de risco para a osteoporose (Mizunuma *et al*, 1997). Já como tratamento da osteoporose, esse ganho de massa óssea parece não ser suficiente (Blake & Folgeman, 1997).

Progestágenos em dias alternados: O sangramento uterino que ocorre durante os esquemas cíclicos, embora geralmente regulares e previsíveis, tendem a ser menos frequentes com o emprego dos esquemas contínuos. Entretanto, habitualmente se observa algum grau de sangramento irregular e imprevisível nos primeiros meses de uso do esquema contínuo, que em nossa experiência chega a quase 50% (dados a serem publicados). A causa desse sangramento permanece pouco clara. Sabe-se que a progesterona dada continuamente causa uma *down regulation* dos receptores de estrógeno e progesterona, atrofia endometrial que leva a rotura do suporte estromal com dilatação, exposição demasiada e rotura dos vasos endometriais, neovascularização, possivelmente por estimulação de fatores de crescimento endotelial e, finalmente a morte celular e apoptose parecem ocorrer no estroma endometrial após exposição prolongada a progesterona o que, da mesma forma, pode contribuir para o sangramento de rotura (Casper, 1996). Tem sido sugerido um esquema contínuo com progestágenos em dias alternados, 3 dias sim, 3 dias não, com o intuito de prevenir a *down regulation* dos receptores de estrogênios e progesterona, já que tais receptores poderiam ser readquiridos no período sem progesterona (Casper, 1996). Em nosso serviço, de fato observamos que a progesterona em dias alternados (dia sim, dia não), foi o esquema que levou a menor inci-

dência de sangramento durante a TRH, com controle histeroscópico revelando atrofia endometrial (dados a serem publicados).

Raloxifeno: Os Moduladores Seletivos do Receptor Estrogênico (SERM do inglês *selective estrogen receptor modulator*) são compostos que se ligam especificamente aos receptores estrogênicos com efeito tanto agonista, como antagonista, de acordo com o órgão em que estiver atuando. O raloxifeno tem ação agonista sobre osso e lípidos (Sato *et al*, 1996) e ação antagonista sobre mamas e útero (Delmas *et al*, 1997). Estudos clínicos comparativos recentes, realizados em mulheres na pós-menopausa, mostrou que raloxifeno na dose de 60mg/dia, por dois anos, aumentou de modo significativo a densidade mineral óssea (DMO), quando comparada ao placebo, tendo, no entanto, efeitos mais modestos, quando comparado aos estrógenos conjugados na dose de 0,625mg/dia, também por dois anos (Balfour & Goa, 1998). Estes estudos sobre o efeito dos moduladores seletivos sobre a DMO precisam de suporte científico adicional, principalmente no que diz respeito ao impacto do tratamento na incidência de fraturas, embora pareçam ser uma alternativa viável à terapêutica de reposição estrogênica (Eastell, 1998). Os principais efeitos adversos são as ondas de calor e câimbras, estando limitado o seu uso em mulheres sintomáticas e com risco aumentado de tromboembolismo venoso (Balfour & Goa, 1998).

Tibolona: Esteróide sintético com ação estrogênica, progestagênica e androgênica, empregada na dose de 2,5mg/dia continuamente, tem-se mostrado efetiva na conservação da massa óssea em mulheres na pós-menopausa, na melhora dos sinais e sintomas do hipoestrogenismo com pouco ou nenhum efeito estimulatório a nível endometrial (Lippuner *et al*, 1997).

Fitoestrogênios: Fitoestrogênios são compostos identificados em frutas, vegetais e grãos comumente consumidos por humanos dotados de ação estrogênica. Estudos em humanos, animais e cultura de células sugerem que os fitoestrogênicos da dieta (isoflavonóides) desempenham importante papel na prevenção dos sintomas do hipoestrogenismo, osteoporose, câncer e doenças cardíacas, embora pareçam ser insuficientes para completa proteção (Kurzer & Xu, 1997).

Os mecanismos de ação propostos incluem efeitos estrogênicos e anti-estrogênicos, inibição da atividade da enzima tirosina-kinase, supressão da angiogênese e efeitos antioxidantes (Kurzer & Xu, 1997). Embora ainda não haja recomendações dietéticas específicas visando o consumo dos fitoestrogênios, acredita-se que a inclusão na dieta de vegetais e cereais variados, seja medida altamente benéfica para as mulheres no período do climatério.

Os isoflavonóides sintéticos, o ipriflavone, parece ser uma opção terapêutica promissora. São compostos capazes de reduzir a perda óssea em vários modelos animais e em mulheres pós-menopausadas osteoporóticas. Possivelmente tornar-se-ão outra opção terapêutica já que podem aumentar a DMO e prevenir fraturas em mulheres idosas com osteoporose

estabelecida (Murkies *et al*, 1998). Entretanto, mais estudos se fazem necessários para melhor conhecimento do mecanismo de ação e comprovação da eficácia terapêutica do ipriflavone.

III. Calcitonina

Hormônio peptídeo de cadeia longa produzida pelas células parafoliculares da glândula tireóide. Inibe a reabsorção óssea por ação inibitória direta sobre a atividade dos osteoclastos, onde existem inúmeros receptores na superfície destas células (Eastell, 1998). A calcitonina é especialmente efetiva em mulheres com alto *turnover* ósseo e baixa massa óssea, onde doses de 200UI / dia de calcitonina de salmão, em *spray* nasal, em esquema descontínuo, ou seja 2 semanas sim e 2 semanas não, induzem a significativa aumento da DMO (Reginster, 1997). Existem evidências que 100 UI/dia de calcitonina nasal podem prevenir a perda de osso trabecular, o que não tem parecido ser uma alternativa efetiva na prevenção da perda óssea cortical (Reginster, 1997). Outros estudos sugerem que a calcitonina não parece ser eficaz na profilaxia da perda óssea na perimenopausa (Arnala *et al*, 1996.). Possui potente efeito analgésico, o que diminui o tempo de confinamento no leito (Reginster, 1997). Alguns pacientes tornam-se resistentes após longo tempo de uso, possivelmente como resultado do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (Muff *et al*, 1991).

IV. DHEA

A dehidroepiandrosterona (DHEA), tem sido considerada como uma opção terapêutica, no capítulo da TRH. Estudos iniciais mostram que a DHEA, por sua ação androgênica, pode estimular a formação óssea (Labre *et al*, 1997). Entretanto, se faz necessário, o desenvolvimento de estudos para confirmar se a DHEA, embora seja androgênio de menor atividade biológica, quando comparado à testosterona, tem algum efeito negativo no perfil lipídico.

Quando Iniciar a TRH?

O aumento da remodelação óssea parece ser mais pronunciado nos primeiros anos do período da pós-menopausa (Christiansen, 1994). Com o avançar da idade, parece haver uma tendência à redução do *turnover* ósseo e, portanto, uma redução da taxa de perda óssea. Dessa forma, alguns autores sugeriram que o maior benefício seria obtido se a TRH fosse instituída logo após o declínio da função ovariana (Lindsay *et al*, 1976). Entretanto, alguns estudos recentes têm avaliado o uso da TRH em mulheres com idade superior a 65 anos. Tais estudos mostram que após 2 anos de tratamento, o grupo usuário dessa terapêutica mostrava uma massa óssea cortical 7 a 10% maior que no grupo controle, e no osso trabecular esse acréscimo era de 16% (Christiansen & Riggs, 1990). Outros estudos encontraram uma diminuição significativa na incidência de fraturas (Roux, 1997).

Como Avaliar a Eficácia Terapêutica?

O resultado terapêutico da reposição hormonal pode ser avaliado através da dosagem dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea e da medida da densidade mineral óssea, a densitometria óssea. Segundo dados da literatura, a eficácia da TRH pode ser observada 2 a 6 meses após o início do tratamento, quando se utilizam os marcadores ósseos, ou seja, os marcadores da formação e da reabsorção óssea (Eastell, 1998). Uma queda nos níveis dos marcadores de, pelo menos 25% sugerem um resultado positivo da terapêutica (Holick, 1997).

Por outro lado, a utilização da densitometria óssea para o acompanhamento com maior segurança da resposta terapêutica requer pelo menos 2 anos de uso da TRH (Stepan *et al*, 1997). Recentes estudos confirmam que a avaliação da coluna lombar é o local do esqueleto ideal para monitorizar a resposta ao tratamento e, que apenas acréscimos iguais ou acima de 4,5% na DMO são considerados como um ganho de massa óssea estatisticamente significativo (Blake & Fogelman, 1997).

Por Quanto Tempo Tratar?

O tempo de tratamento para a osteoporose precisa ser definido e parece diferir entre os agentes terapêuticos. Em relação a TRH, vários estudos observaram que, um decréscimo estatisticamente significativo na incidência de fraturas osteoporóticas foi obtido somente quando a duração da TRH foi superior a 7 anos, iniciada logo após a menopausa (Roux, 1997). Lindsay *et al* (1976), referiram que com 5 a 10 anos de uso, reduz-se em 50% o risco de fraturas osteoporóticas, mesmo iniciando a TRH em idade mais avançada, após 65 anos de idade. Entretanto, quando a TRH é interrompida parece que a perda óssea inicia-se novamente, em ritmo acelerado, comparável aquele observado na pós-menopausa. Estudos prospectivos sugerem que a retirada da TRH não resulta em imediata instalação do processo da perda óssea, sendo necessário no mínimo 7 anos sem a terapia para que a mulher, agora sem TRH, apresentasse o mesmo risco de fratura que as nunca usuárias (Felson *et al*, 1993). Esses dados sugerem que após a suspensão da TRH, mesmo que a perda óssea não ocorra num ritmo acelerado, a DMO pode alcançar um nível que determina o mesmo risco de fraturas das nunca usuárias, e principalmente numa época em que a incidência das fraturas de maior morbidade aumenta de fato. Devemos então prolongar o tempo de duração da TRH? Cairemos, agora, numa das questões mais polêmicas da TRH, uma vez que existem estudos mostrando um aumento da incidência de câncer de mama relacionado ao tempo de uso desse tratamento, sendo um aumento de 2,3% no risco para cada ano de uso (Beral, 1997). Portanto, se o efeito protetor da TRH ao longo dos anos mostra uma atenuação, principalmente às custas do aumento da incidência do câncer de mama, a duração ideal da TRH deve

ser reconsiderada? Se o benefício da TRH na massa óssea se faz até em idades mais avançadas, seria sensato iniciar a TRH mais tardiamente, para que as pacientes usufruíssem dos benefícios da TRH na época de maior risco de fraturas? E como ficaria a proteção cardiovascular nessa última hipótese? Certamente as novas drogas que vem surgindo, como os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos, parecem representar uma alternativa terapêutica. Dessa forma, essas novas opções de tratamento associadas a uma consciente ponderação dos riscos e benefícios da TRH para cada paciente, e em comum acordo com o seu desejo, seguramente encontraremos uma saída. A resposta a estas indagações só o tempo e novos estudos nos trarão.

Abstract

Patients who need prevention or treatment of osteoporosis should be identified by risk factors and, if possible, by measurement of bone mineral density. The hormonal treatment of postmenopausal osteoporosis (high bone turnover) is done with estrogens and / or progestagens, tibolone, calcitonine, or selective estrogen receptor modulator. In order to improve compliance, low doses of estrogens, progestagens in alternated days have been used, and the phytoestrogens or synthetic isoflavones have been studied. For treatment monitoring, a reduction of 25% in biochemical markers of bone turnover or an increment of, at least, 4,5% in bone density can indicate successful therapy. The duration of the treatment is controversial, but 7 to 10 years seems to be necessary to reduce the fracture incidence. Some studies suggest that withdrawal of hormonal treatment does not result in an immediate loss of bone.

UNITERMS: Osteoporosis; Hormonal Replacement Therapy; Postmenopausal.

Referências Bibliográficas

- Abdalla HI, Hart DM, Lindsay R, Leggate I, Hooke A.** Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol* 1985;66: 789.
- Arnala I, Saastamoinen J, Alhava, EM.** Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996; 18: 629.
- Balfour JÁ, Goa KL.** Raloxifene *Drugs Aging* 1998; 12: 335-41; discussion 342.
- Beral V.** Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer *Lancet* 1997; 350: 1047.
- Blake GM, Fogelman I.** Interpretation of bone densitometry studies. *Semin Nucl Med*; 1997; 27: 248.
- Casper RF.** Regulation of estrogens/progestogen receptors in the endometrium. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41: 16.
- Christiansen C.** Treatment of Osteoporosis. In Lobo. R.A., editor. *Treatment of the postmenopausal Woman. Basic and clinical aspects.* New York: Raven Press, 1994:183.
- Christiansen C, Riggs BJ.** 17 beta estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment of established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:836.
- Delmas P, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah A, Huster WJ, Draper M, Christiansen C.** Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337: 1641.
- Eastell R.** Treatment of postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med* 1998;338: 736.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP.** The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329: 1141.
- Glüer CC et al** Quantitative Ultrasound Techniques for the assessment of osteoporosis. Expert Agreement on Current Status. *J Bone Min Res* 1997; 8: 1280.
- Hammond CB.** Hormonal therapy replacement: the adherence questions. *Fertil Steril* 1995; 62: 5157.
- Holick MF.** Marcadores Bioquímicos no diagnóstico e monitorização de terapias em osteoporose. *Osteotopics: Tópicos em Osteoporose* 1997; 3: 3.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E.** Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280: 605.
- Kanis JÁ, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N.** The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9: 1137.
- Kurzer MS, Xu X.** Dietary phytoestrogens *Annu Rev Nutr* 1997;17:353.
- Labre F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Candas B.** Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82: 10,3498.
- Lane JM.** Osteoporosis: Medical prevention and treatment *Spine* 1997;22:24 Suppl 32S-37S.
- Lindsay R, Aitken JM, Anderson JB, Hart DM, MacDonald EB.** Long term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet*, 1976; 1: 1038.

- Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P.** Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 beta estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997;12: 806.
- Mc Neeley SG, Schinfeld TG, Stovall FW, Burxton BH.** Prevention of osteoporosis by medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1991;34:253.
- Mizunuma H, Okano H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Tokizawa T.** Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study *Maturitas* 1997;27: 69.
- Muff R, Dambacher MA, Fisher JA.** Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporose Int* 1991; 1: 72.
- Murkies AL, Wilcox G, Davis SR.** Clinical review 92: Phytoestrogens *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:297.
- Reginster JY.** Calcitonin and bone aging *Pathol Biol (Paris)* 1997;45:52.
- Ribot CA, Trémollières FA.** Effects of estrogens on bone and other system and hormonal substitute treatment. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:362.
- Roux C.** Estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. What we know and what we don't. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:402.
- Sato M, Bryant HU, Iversen P, Helterbrand J, Smetana F, Bemis K, Higgs R, Turner CH, Owan I, Takano Y, Burr BD.** Advantages of raloxifene over alendronate or estrogen on nonreproductive and reproductive tissues in the long-term dosing of ovariectomized rats. *PharmacolExp Ther* 1996;279:298.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC.** Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756.
- Stepan J, Formánková J, Masatová A, Michalsky M.** Comparison of the effectiveness of 17 beta estradiol and calcitonin in women with postmenopausal bone loss. *Cas Lek Cesk* 1997;136:242.
- Wilkin TJ.** Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999; 318:862.

Recebido em: 20/12/1999

Aprovado em: 25/02/2000

A mama e o climatério

The breast and menopause

Carlos Henrique Menke, Jorge Villanova Biazús, José Antônio Cavalheiro, Nilton Leite Xavier
Ana Cristina Bittelbrun, Eliane Goldberg Rabin, Rodrigo Cericatto

RESUMO

A mama sofre importantes transformações involutivas no climatério acompanhadas de um pico de incidência de câncer de mama. A ampla disseminação do uso da terapêutica de reposição hormonal (TRH) nos últimos anos criou um problema clínico no qual se procura avaliar as influências positivas e/ou negativas sobre esse processo involutivo e, sobretudo, sobre o risco de câncer de mama. Com o emprego da TRH, vem se notando a permanência ou o surgimento de micro e macrocistos mamários na pós-menopausa. Observa-se, também, um aumento na densidade do parênquima à radiologia, diminuindo a sensibilidade e a especificidade da mamografia. Os estudos existentes a respeito da conexão TRH e câncer de mama são inconclusivos, mas apontam para um risco aumentado nas usuárias de mais 5 anos e do esquema combinado-contínuo. A história familiar e o diagnóstico histológico de hiperplasia atípica não constituem contra-indicação absoluta para a TRH. Parece haver um consenso de que a TRH sintomática, de curto prazo (1 a 2 anos), não influi na probabilidade de contrair a doença, nem no aumento de recidivas naquelas que tiveram câncer de mama prévio. Muitas das nossas atuais incertezas suscitadas pelos pequenos estudos retrospectivos das décadas de 70 e 80, continuadas nas meta-análises dos anos 90, serão resolvidas (ou adiadas?) com os resultados da Era dos Mega-Trials, recém-iniciada, o que deverá acontecer entre 2005 e 2007.

UNITERMOS: Câncer de Mama, Climatério, Terapêutica de Reposição Hormonal

Introdução

O aumento da expectativa de vida na segunda metade do século XX está fazendo com que a maioria das mulheres passe um terço de suas vidas na pós-menopausa. Em 1900, a proporção de mulheres nessa fase era de apenas 6%, em 1990 era de 40% e em 2030, nos países desenvolvidos, estima-se que seja de 76% (Grady *et al*). Atualmente, no Brasil, existem cerca de 10 milhões de menopausadas, o que demonstra a importância do estudo dessa fase da vida da mulher. Essa importância se traduziu, nos últimos anos, numa verdadeira explosão da terapia de reposição hormonal (TRH), calculando-se que, no nosso país, 8% da população climatórica seja usuária, o que representa 800 mil mulheres. Por outro lado, o câncer de mama vem aumentando a sua incidência, atingindo o seu pico justamente nessa fase da vida feminina. A média de idade do carcinoma de mama, na série histórica do Serviço de Mastologia do HCPA, é de 53,3 anos (Menke *et al*). O cruzamento desses fatores, ou seja, a importância do climatério, a explosão da TRH e a frequência do câncer mamário trouxeram à clínica, neste final de século, um novo problema: a hormonioterapia de substituição versus câncer de mama.

As Transformações da Mama no Climatério

A partir dos 30–35 anos, a mama começa a sofrer, em grau e velocidade variáveis para cada mulher, o processo fisiológico da lipossustituição. Inverte-se, progressivamente, a proporção parênquima/gordura até que, na senectude, há uma adiposidade quase total da mama. O lóbulo mamário entra em involução crescente, o revestimento cutâneo se torna flácido, havendo a natural ptose das mamas. Esses fenômenos involutivos do lóbulo são, tipicamente, representados pelo aparecimento dos micro e macro-cistos, que costumam regredir espontaneamente na pós-menopausa. Esses cistos, além da ansiedade gerada pela formação de um nódulo, podem ocasionar mastalgia de significado clínico. Mesmo sem a presença de macro-cistos, a mastalgia pode acontecer na pré-menopausa (cerca de 4 anos antes da menopausa) devido à resposta da glândula à variação nas concentrações dos hormônios folículo-estimulante, luteinizante, estradiol e estrona. Outras alterações aparecem nesta fase: a involução ductal, que determina retrações mamilares; a fibrose estromal; a dilatação dos ductos ou ectasia ductal, que pode vir a infectar; as hiperplasias ductal e lobular simples, cujo grau máximo são as hiperplasias atípicas, lesões pré-malignas (Hughes *et al*). Também são mais comuns no climatério o papiloma intra-ductal, a necrose gordurosa e o tumor filodes. A par disso, as modificações estéticas da mama, combinadas com outras mudanças corporais, psicológicas e sociais do climatério, levam a mulher a maior procura pela cirurgia plástica, visando melhorar a sua auto-estima, muito

Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Av. Arlindo Pasqualini, 108
91760-140 – Porto Alegre - RS – Brasil
Fone/Fax: (51) 333-3572
E-Mail: menke@portoweb.com.br

agredida nessa quadra da vida. Além do possível aumento de risco para câncer de mama, outras duas questões se levantam no tema da TRH. Até que ponto ela interfere na involução natural da mama e 1) aumenta a densidade glandular, prejudicando a acuidade da mamografia? 2) favorece a manutenção dos cistos mamários? Qual a repercussão disto na pós-menopausa?

A TRH e Risco para Câncer de Mama

Analisando-se a literatura sobre o assunto, podemos dividi-la, didaticamente, em três fases:

FASE I – (1974 a 1990): Fase dos pequenos estudos de *coorte* e caso controle

FASE II – (1988 – 1997): Fase das meta-análises

FASE III – (1995 - 2000): Fase dos Mega-trials

FASE I: Uma série de estudos pequenos, retrospectivos, caso controle e *coorte*, foram publicados nas décadas de 70 e de 80, com resultados pouco consistentes e, não raro, com falhas metodológicas. Alguns deles podem ser apreciados na Tabela I (Hammond 1998). Salvo poucas exceções esses trabalhos históricos não apontam excesso de risco nas usuárias de TRH.

FASE II: No final dos anos 80, começou a era das metanálises, as mais importantes listadas na Tabela II. Seguramente, a maior delas é a de Beral e col., publicada em 1997: trata-se de uma reanálise dos dados de 51 mil mulheres com câncer de mama e 108 mil controles, feita sobre 51 estudos internacionais. Encontraram 14% de aumento no risco relativo (RR) nas usuárias de TRH, principalmente nas usuárias correntes e recentes, nas quais o RR sobe 2 a 3% a cada ano de utilização. Este aumento equívale ao relacionado a um ano de retardo na menopausa. Globalmente, o emprego de TRH por 1-2 anos não demonstrou risco apreciável. Interessante notar que, depois de 5 anos de cessada a TRH, o efeito sobre o risco de câncer desaparece. Outro estudo caso-controle realizado na Suécia, com 3000 mulheres, mostrou também um RR aumentado de 1.65 para as usuárias de preparados estroprogestogênicos, risco que se incrementa com a duração do uso (Magnusson *et al*, 1999). Recente estudo de Schairer *et al*. (janeiro de 2000), causou impacto porque, especificamente, sugere que os regimes estrógenos-progesterona contínuos aumentam os risco para câncer de mama bem mais do que aquele associado ao uso do estrógeno isolado. Trata-se de um *coorte* de 46.355 mulheres pós-menopáusicas, mas que apresenta várias limitações, entre elas a de se basear em questionário retrospectivo sobre o uso da TRH, fator que, certamente, diminui a confiabilidade dos dados (Willet *et al*, 2000).

FASE III: Na década de 90, começaram os chamados MEGATRIALS, grandes estudos prospectivos, multicêntricos, alguns randomizados, com o objetivo não só de avaliar o risco para câncer de mama, mas também outros aspectos da TRH intimamente relacionados (cardioproteção, osteoporose, por exemplo). São conhecidos através de siglas e os mais importantes estão na Tabela III (Wren, 1998). Importantes respostas

a essa questão, provavelmente, virão de um grande estudo, em andamento, chamado *Women's Health Initiative (WHI)*. Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado, rigorosamente controlado, com 275 mil mulheres entre 50 e 79 anos, projetado para ter um poder estatístico de 79% para detectar um RR = 1.22 de câncer de mama no grupo TRH versus placebo. Seus resultados são esperados entre os anos de 2005 e 2007 (WHI Design 1998). Dois aspectos relevantes, todavia, não estão contemplados nessa pesquisa: a adição de progesterona ao estrógeno não vai ser testada em forma randomizada e, também, o uso da TRH por mais de dez anos, justamente a que causa maior preocupação.

Tabela I – Fase I dos Estudos de TRH e Risco de Câncer de Mama (Coorte e Caso Controle)

Autor	Ano	Tipo de Estudo	Risco Relativo
Burch	1974	coorte	1.1
Mark	1975	caso-controle	1.6
Casagrande	1976	coorte	1.2
Hoover	1976	coorte	1.3
Byrd	1977	coorte	1.4
Winder	1978	coorte	1.1
Ross	1980	caso-controle	1.1
Jick	1980	caso-controle	1.1
Hoover	1981	caso-controle	1.4
Kelsey	1981	caso-controle	0.8
Hulka	1982	caso-controle	1.2
Thomas	1982	coorte	1.8
Gambrell	1983	coorte	0.3 a 0.7
Sherman	1983	coorte	0.7
Horwitz	1984	coorte	0.9
Hiatt	1984	coorte	0.8
Gambrell	1985	coorte	< 1.0
Nomura	1986	coorte	1.0
Wingo	1987	coorte	1.0
Buring	1987	coorte	1.1
Hunt	1987	coorte	1.5
Ewertz	1988	caso-controle	1.2
Rohan	1988	coorte	1.1
Mills	1989	coorte	1.6
Bergvist	1989	coorte	1.1
Dupont	1989	coorte	0.9
Kaufman	1991	caso-controle	1.2
Palmer	1991	caso-controle	0.8
Colditz	1991	coorte	0.9 a 1.4
Rishe Howe	1994	coorte	1.1
Schairer	1994	coorte	1.3
Colditz	1995	coorte	1.4
Schumann	1995	coorte	1.1
La Vecchia	1995	coorte	1.3
Stanford	1995	coorte	0.8
Newcomb	1995	coorte	1.1
Magnusson	1999	caso-controle	1.6

Tabela II - Fase II dos Estudos de TRH e Risco de Câncer de Mama (Meta-análises)

Autor	Ano	Número de Estudos	Risco Relativo
Armstrong	1988	15	1.01
Dupont e Page	1991	28	1.07
Steinberg	1991	16	1.0
Grady	1992	10	1.0
Sillero-Arenas	1992	37	1.06
Colditz	1993	31	1.23
Beral	1997	51	1.35

Tabela III – Fase III dos Estudos de TRH e Risco de Câncer de Mama e Correlatos (Mega Trials)

WHI	Women's Health Initiative
WISDOM	Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause
MWS	Million Women Study
HABITS	Hormonal replacement therapy After Breast cancer: is IT Safe?
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation
STAR	Study of Tamoxifen and Raloxifen
PEPI	Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention
HERS	Heart and Estrogen-progestin Replacement Study
RUTH	Raloxifene Use for The Heart

A TRH pode Retardar o Diagnóstico do Câncer de Mama?

A interferência da TRH no processo de liposs substituição, produzindo aumento de densidade do parênquima e prejudicando o exame radiológico é uma questão que tem sido abordada com frequência na última década. Stomper, em 1990, encontrou 24% de aumento de densidade radiológica, às vezes focal e unilateral, que costuma regredir totalmente de 2 a 3 meses após a suspensão da TRH. Não verificou evidências de que esse aumento de densidade aumentasse o risco para câncer, nem que retardasse o diagnóstico na série estudada. Outro autor (Laya, 1996) verificou uma diminuição da sensibilidade da mamografia de 94% (não usuárias) para 69% (usuárias) e da especificidade, de 86% para 82%, o que levaria a aumento dos falsos positivos, com maior número de exames e biópsias, bem como a uma redução da eficácia do *screening* mamográfico: a diminuição da mortalidade baixaria de 33% para 24%. Santos *et al* (1998), num estudo *coorte* de 81 usuárias de TRH encontrou 12,4% de aumento de densidade mamográfica, não havendo correlação com o tipo, o esquema e a dose de progesterona utilizados. A tibolona interfere menos na densidade radiológica, produzindo alterações em apenas 8% dos casos, segundo um estudo de 1998, de Erel. Esse efeito secundário da TRH deve ser levado em conta na avaliação mamográfica das pacientes climatéricas, fazendo-se comparações com exames anteriores ao uso dos hormônios e com planejando-se com outros métodos diagnósticos a fim de não passar despercebida uma neoplasia maligna.

Pacientes com Câncer de Mama Prévio podem Receber TRH?

Existem milhões de mulheres tratadas de câncer de mama no mundo que querem não só quantidade, mas, também, qualidade de sobrevivência. Nos Estados Unidos estima-se que haja, anualmente, 97.000 sobreviventes ao câncer de mama (Proceedings Oncology 1999). No Brasil essa cifra se situa em torno de 17.000 pacientes. Esses números tendem a se tornar mais importantes ainda se tomarmos em conta os seguintes fatores: o aumento da incidência da doença, a melhoria da sobrevivência resultante de tratamentos mais precoces e bem sucedidos, o incremento na expectativa de vida da população em geral e o contingente, cada vez maior, de mulheres que entram em menopausa pelo tratamento oncológico instituído. Classicamente, o antecedente pessoal de câncer de mama sempre se constituiu numa contra-indicação absoluta ao uso da TRH. Esse enfoque vem, gradativamente, mudando nos últimos cinco anos, baseado em alguns argumentos naturais a favor da TRH: a sobrevivência do câncer de mama nas grávidas e não grávidas, da mesma idade e estadiamento, é a mesma; o abortamento não melhora a sobrevivência; a gestação subsequente ao câncer de mama não aumenta a recorrência. Paradoxalmente, sabe-se que a castração na pré-menopausa melhora a sobrevivência (Wile *et al* 1993). A verdade é que ainda não dispomos de dados suficientes para responder à questão. Em seis estudos retrospectivos (total de 490 mulheres), o índice de recidiva de câncer nas usuárias de TRH foi de 0 – 9%, com 0 a 6% de mortes. Em quatro estudos observacionais (seiscentas pacientes), a recorrência e a mortalidade foram semelhantes nas usuárias e não usuárias, Tabela IV (European Inst Oncol 1999). Fentiman (1990) propôs um fluxograma de uso da TRH baseado no estado da axila e no conhecimento do receptor hormonal (18), modificado em 1995 por Freitas e Menke, Figura 1. Face aos resultados não contrários desses estudos iniciais, face ao pequeno aumento de risco nas usuárias a longo prazo da TRH e face aos benefícios no tratamento dos sintomas menopáusicos, alguns autores sugerem que a TRH é segura na paciente que teve câncer (Cobleigh *et al* 1994). Nossa conduta é não prescrever TRH de longo prazo, preventiva de cardiopatia e de osteoporose. A TRH de curto prazo, é uma opção em mulheres fortemente sintomáticas, após suficiente esclarecimento sobre os riscos e a ausência de estudos conclusivos. Vários ensaios clínicos prospectivos e randomizados estão em andamento, sendo o maior deles o HABITS (*Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer Diagnosis. Is IT Safe?*), do *International Breast Cancer Study Group* (Holmberg, 1999).

A TRH está Indicada em Pacientes de Alto Risco para Câncer de Mama?

As alterações benignas da mama, de um modo geral, não representam risco para o uso da TRH. Com o que foi referido anteriormente, a substituição hormonal interfere, em parte, na

involução fisiológica da glândula e pode manter ou fazer surgir os micro e macro cistos que, normalmente, desaparecem na pós-menopausa. Peck e Lowman (1978) foram os primeiros a relatar o aparecimento de cistos à mamografia em mulheres na vigência de TRH e que a parada do tratamento levava à regressão do fenômeno. Não existem estudos conclusivos, até o presente, que avaliem este problema, mas é de se supor que os cistos se comportem como na pré-menopausa e devem ser manejasdas da

mesma forma. Com exceção da ansiedade causada pelo aparecimento súbito de um nódulo palpável ou sua descoberta em um exame de imagem, os cistos não costumam ter significado clínico-patológico maior e as pacientes, suficientemente esclarecidas, convivem bem com eles. Três situações específicas, no entanto, despertam preocupação ao se utilizar a TRH: 1) história familiar de câncer de mama, 2) portadoras do BRCA1 e 2, e 3) mulheres com biópsia prévia de hiperplasia atípica.

Tabela IV – Estudos de TRH em Pacientes com Câncer de Mama Prévio

Referência	n	Estágio	Tipo de TRH	Resultados
Stoll (1989)	?	I-II	contínua/combinada	sem recidiva 3 a 6 meses em 2 anos
Wile (1993)	25	I-IV	estrógeno p/ 36 meses	3 recidivas 1 morte
Di Saia(1993)	77	I-IV	combinado p/ 27 meses	3 recidivas 3 mortes
Powles (1993)	35	I-IV	combinado por 14.6 meses	2 recidivas
Bluming (1994)	70	I-II	desconhecida, 8 meses	2 recidivas
Eden (1995)	90	I-II	combinada p/18 meses	diminuição das recidivas (RR=0.4)
Decker (1996)	77	I-II	combinada p/30 meses	sem recidivas
Ursic (1999)	21	I-II	combinada p/24 meses	sem recidivas
Vassilopoulou	319	I-II	combinada p/ 24 meses	1 recidiva
Selin (1999)				

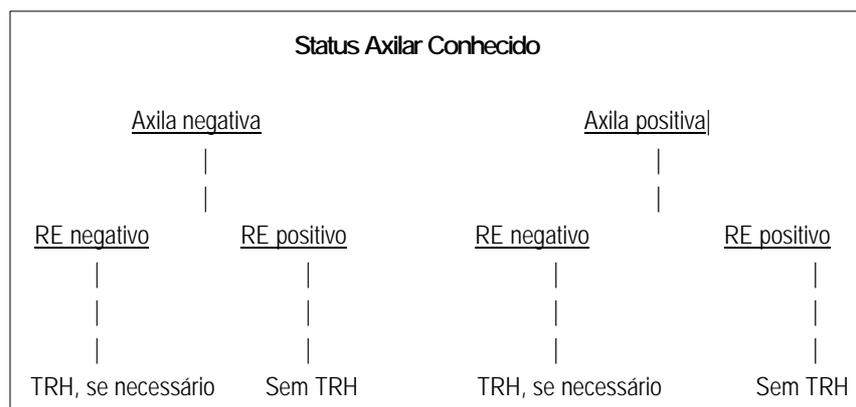


Figura 1 – Fluxograma Do Uso De Trh Em Pacientes Com Câncer De Mama Prévio (segundo Fentiman, 1990, modificado por Freitas e Menke, 1995)

1. História familiar de câncer de mama: os trabalhos disponíveis são inconclusivos, revelando um RR inalterado ou pouco aumentado. Sellers *et al* (1997) em um estudo prospectivo de *coorte* de 41837 mulheres mostrou que o emprego de TRH, por mais de 5 anos, em indivíduos com antecedente familiar de 1º grau redundava num RR= 1.1, ou seja, muito discreto, porém com uma significativa redução do índice de mortalidade global.

2. Portadoras do BRCA1 e 2: não existe nenhuma evidência, a favor ou contra, do uso de TRH em mulheres com mutação nos genes BRCA1 e 2.

3. Biópsia prévia de hiperplasia atípica: Dupont e Page, em recente publicação (1999), analisaram retrospectivamente 9500 mulheres com diagnóstico de doença benigna (fibroadenoma, doença não proliferativa e hiperplasia atípica) e não encontraram diferença estatística significativa entre as usuárias e as

não usuárias de TRH. Especificamente, na hiperplasia atípica os riscos relativos de desenvolver câncer de mama invasor foram de 2,87 e 2,53, entre as que foram submetidas à TRH e as que não foram.

Diante das incertezas a respeito desses três tópicos, a prescrição de TRH fica sujeita a uma adequada avaliação da equação risco x benefício entre a paciente e o seu médico. Em princípio, a tendência atual é **não** contra-indicar a TRH de curto prazo, sintomática, nessas situações de risco.

Alternativas à TRH

Naquelas pacientes que não podem ou não querem a

TRH convencional com o binômio estrógeno-progesterona, temos de lançar mão de alternativas terapêuticas para combater os sintomas climatéricos, nunca esquecendo das indispensáveis recomendações de evitar o fumo, praticar exercícios e alimentar-se adequadamente. Eis algumas opções acessórias:

- 1) Acetato de Megestrol (Megestat – comp. 40mg): na dose de 20mg duas vezes ao dia, mostrou uma resposta de 85% no tratamento dos fogachos, em estudo duplo-cego randomizado de Quella e Loprinzi (1998). Pode ser anti-ídico, com boa tolerância, por períodos prolongados, 3 anos ou mais.
- 2) Tibolona (Livial – comp. 2,5mg): embora não haja estudos clínicos que comprovem sua segurança, pesquisas de laboratório recentes (Chetrite *et al*, 1999) revelam que a tibolona exerce ação protetora do tecido mamário em mulheres pós-menopáusicas. Além disso, provoca menos alterações na densidade do parênquima para fins radiológicos.
- 3) Sulpirida (Equilid – cáps. 50mg): é um anti-psicótico com ação contra os fogachos, na dose 50mg duas vezes ao dia, por 3 meses. É um agonista dopaminérgico, podendo causar galactorrêia.
- 4) Veraliprida (Agreal – cáps. 100mg): tratamento sintomático dos fogachos e dos distúrbios psicofuncionais do climatério. Dose de 100mg ao dia durante 20 dias, com intervalos de 10 dias. Também é agonista dopaminérgico.
- 5) Cinarizina (Stugeron - comp. de 75mg): vasodilatador e antivertiginoso, utilizado na dose de 75mg diários, a longo prazo, mas de eficácia limitada nos fogachos.
- 6) Ciclofenil (comp. de 200mg): droga não esteróide que atua no eixo hipotálamo-hipofisário, dando boa resposta no controle dos fogachos. Dose: 200mg duas vezes ao dia, por 20 dias, com intervalos de uma semana.
- 7) Promestriene (Colpotrofine creme vaginal ou óvulos): tratamento da secura vaginal e dispareunia. É um esteróide de ação exclusivamente local, não passando para a circulação sanguínea. Uso tópico diário.
- 8) Estatinas: nome genérico de substâncias destinadas a melhorar o perfil lipídico e que constituem opção para aquelas menopáusicas com problemas nessa área.
- 9) Cálcio e Alendronatos: existem, no mercado, numerosos suplementos de cálcio e os alendronatos (inibidores da reabsorção óssea) que podem ser usados na prevenção e tratamento da osteoporose.
- 10) Raloxifeno (Evista – comp. 60mg): é um SERM (modulador seletivo do receptor de estrógeno) de segunda geração, destinado à prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Possui ação anti-estrogênica na mama, mas não estimula o endométrio como o tamoxifeno. Resultados recentes do estudo MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation*) demonstram uma redução de 76% no risco para câncer de mama (Cummings *et al*, 1999). Dose: 60mg diários. Constitui notável avanço rumo ao SERM ideal: ser agonista no cérebro, no osso, na pele e no cora-

ção e antagonista na mama e no endométrio (Spencer *et al*, 1999).

- 11) Fito-estrógenos: seriam SERMs naturais, encontráveis nos alimentos ricos em soja, mas que ainda não tem suficiente embasamento clínico (Quella *et al*, 1999). Um dos principais fito-estrógenos é a genisteína, derivado da soja, que se liga ao receptor hormonal e, inclusive, teria efeito protetor contra o câncer de mama (Barnes, 1998). Um produto natural, derivado da planta *Cimicifuga racemosa* (Menofen), vem sendo usado, em alguns países, com bons resultados no manejo dos fogachos.

Conclusões

1. Até o presente momento, não existe comprovação definitiva de que a TRH aumente o risco para câncer de mama.
2. Há indícios de que as usuárias de longo prazo (mais de cinco anos) tem esse risco aumentado.
3. O uso da TRH após esse prazo deve ser discutido com a paciente na base da equação risco x benefício.
4. Pacientes de alto risco (história familiar, hiperplasias atípicas) não constituem contra-indicação absoluta ao uso da TRH.
5. A TRH pode aumentar a densidade do parênquima mamário e interferir na sensibilidade e especificidade da mamografia.
6. Micro e macro-cistos podem permanecer ou surgir na pós-menopausa devido à utilização da TRH.
7. A TRH profilática, de longo prazo, está contra-indicada nas pacientes com câncer de mama prévio, devendo-se empregar os tratamentos alternativos.
8. O desenvolvimento de novos SERMs representa a grande esperança na busca da TRH ideal.

Abstract

Important involutive breast changes and a peak of breast cancer incidence occur during the menopause. The widespread use of hormonal replacement therapy combined with those factors has created a worrisome clinical problem in which we have to deal with hormonal replacement therapy positive and/or negative influences on the normal involutive process and above all, the BC risk. Due to hormonal replacement now we are seeing macro and microcysts appearing or maintained in the postmenopausal period. An increased parenchymal density is also observed with consequences in the sensibility and specificity of mammography. Studies that are available on BC risk are inconclusive, however there is a trend of excessive risk in the long-term users (more than 5 years), mostly those who take progestin-added regimens. Family history of breast cancer and the histologic diagnosis of atypical hiperplasia are not an absolute contraindication for hormonal replacement

therapy. There is almost a consensus that short-term symptomatic hormonal replacement therapy (1-2 years) has no influence on breast cancer risk, even on breast cancer survivors. Most of today's uncertainties about hormonal replacement therapy brought up by small retrospective studies from the seventies and sustained by the nineties meta-analysis, will be solved – or delayed? – with the results of the new Megatrials Age, probably between 2005 and 2007.

UNITERMS: Breast Cancer, Menopause, Hormonal Replacement Therapy

Referências Bibliográficas

- Barnes S.** Phytoestrogens and breast cancer. *Clin Endocrinol Metab* 1998;12(4):559.
- Beral V and the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Breast Cancer and Hormonal Replacement Therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047.
- Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philipp JC, Pasqualini JR.** Effect of Org OD14 (Livial) and its metabolites on human estrogen sulphotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D, and the hormone independent MDA-MB-231, breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1999;19(1):269.
- Cobleigh MA, Berris RF, Trudy B, Davidson NE et al.** Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. *JAMA* 1994;272(7):540.
- Conference on Hormonal Replacement Therapy.** Clinical Synthesis. European Institute of Oncology. *Lancet* 1999;354:152.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D et al.** Effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281(23):2189.
- Dupont WD, Page DL, Parl FF, Plummer WD.** Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999;85(6):1277.
- Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasti G et al.** Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998;69(5):870.
- Fentiman I.** Detection and Treatment of early Breast Cancer. London, Martin Dunitz Ltd, 1990.
- Freitas FM, Menke CH, Guedes EA, Wender MC.** Hormonal replacement therapy and breast cancer. *Reprod Clim* 1995;10(1):16.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS et al.** Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016.
- Hammond CB.** Therapeutic Options for Menopausal Health. New York. MBK Associates LLC, 1998.
- Holmberg L.** Habits Study. International Breast Cancer Study Group, 1999. Personal Communication.
- Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ.** Benign Disorders and Diseases of the Breast. London, Ballière Tindall- WB Saunders, 1989.
- Laya MB, Gallagher JC, Scheireman JS, Larson EB et al.** Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic and parenchymal pattern. *Radiology* 1996.
- Magnusson C, Baron JÁ, Correia N, Bagstrom R et al.** Breast cancer risk following long-term estrogen and estrogen-progestin replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81(3):339.
- Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cavaleiro JA et al.** Rotinas em Mastologia. Porto Alegre. Artes Médicas, 2000.
- Peck D, Lowman R.** Estrogen and the postmenopausal breast: mammographic considerations. *JAMA* 1978;240:1133.
- Proceedings of the Conference** "Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer". *Oncotherapy* 1999;13(1):109.
- Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, Vaught NL et al.** Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. *Cancer* 1998;82(9):1784.
- Quella SK, Loprinzi CL, Barton D.** Evaluation of soy phytoestrogens for treatment of hot flashes in breast cancer survivors: an NCCTG trial. American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting, Atlanta, 1999.
- Santos CC, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LH, Brenelli HB.** Efeitos da terapêutica de reposição hormonal na densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. *Reprod Clim* 1998;13(2):117.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, Brinton L et al.** Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283(4):485.
- Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, Zheng W et al.** The role of hormonal replacement therapy in the risk of breast cancer and total mortality in women with family history of breast cancer. *Annals Int Med* 1997;127:973.
- Spencer CP, Morris EP, Rymer JM.** Selective estrogen receptors modulators: Women's panacea for the next millenium? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(3):763.
- Stomper PC, Bradley JV, Ravnkar VA, Meier JE.** Mammographic changes associated with postmenopausal hormonal replacement therapy. A longitudinal study. *Radiology* 1990;174:487.
- Wile AG, Opfell RW, Margileth DA.** Hormonal replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J Surgery* 1993;165:372.
- Willet WC, Colditz G, Stampfer M.** Postmenopausal estrogens – opposed, unopposed or none of the above. *JAMA* 2000;283(4) – Editorial.
- Women's Health Initiative.** Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials* 1998;19:61.
- Wren BG.** Megatrials of hormonal replacement therapy. *Drugs Aging* 1998;12(5):343.

Recebido em 15/02/2000

Aceito em 30/03/2000

Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da menorragia na adolescência

Menorrhagia in adolescence: physiopathology, diagnosis and treatment

Solange Garcia Accetta, Edison Capp, Daniela Vanessa Vettori, Daniel Melecchi de Oliveira Freitas

RESUMO

A menorragia é um problema ginecológico comum em adolescentes. Os dois primeiros anos pós-menarca geralmente são anovulatórios e a maioria dos casos de sangramento excessivo resulta da imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Entretanto, o diagnóstico diferencial deve incluir coagulopatias, tireoidopatias e Síndrome de Ovarios Policísticos, entre outros. A fisiopatologia do sangramento excessivo ainda não está bem definida mas acredita-se que alterações hemostáticas e hormonais estejam envolvidas. Para o diagnóstico da etiologia da menorragia, a história menstrual e a idade ginecológica (tempo decorrido desde a menarca) são fundamentais. Um hemograma e uma ecografia transvaginal podem auxiliar bastante. O tratamento pode variar desde a tranquilização e acompanhamento da adolescente, até a terapia medicamentosa agressiva. O tratamento cirúrgico é incomum.

UNITERMOS: Menorragia, Adolescência, Sangramento Uterino Disfuncional.

Introdução

A menorragia é definida como uma perda sangüínea menstrual maior que 80 ml por ciclo, que ocorre em intervalos regulares ou irregulares e que pode levar a anemia (Martins, 1996). Num ciclo normal, a perda sangüínea média é, aproximadamente, 40 ml. Fluxos menstruais maiores que 80 ml ocorrem em 10% das mulheres. Somente 38% das mulheres com queixa subjetiva de sangramento aumentado têm perdas sangüíneas verdadeiramente excessivas (Fraser *et al*, 1984; Stirat, 1999).

Em adolescentes, a causa mais comum de fluxo menstrual excessivo é a anovulação. Entretanto, condições patológicas subjacentes, principalmente coagulopatias, devem ser consideradas. A menorragia, além de interferir na vida social da adolescente, é uma causa importante de morbidade, pois constitui um grupo de risco para anemia por deficiência de ferro, transfusões, realização de cirurgias, abortos espontâneos, infertilidade e hiperplasia endometrial adenomatosa.

Estima-se que a taxa de consultas médicas anuais por fluxo menstrual excessivo seja aproximadamente 20,4/1000 mulheres (Rees, 1987). De todas as mulheres que se apresentam ao ginecologista por sangramento uterino aumentado, 20% são adolescentes (Galle, 1993). Segundo Claessens (1981), 74% das adolescentes com menorragia têm anovulação, 19% têm coagulopatias e 7% têm outras patologias subjacentes (incluindo pólipos e tumores raros na adolescência). Aproximadamente a metade das adolescentes com menorragia desde a

menarca apresentam coagulopatias (Claessens, 1981).

O sangramento excessivo agudo, que requer hospitalização e tratamento urgente, apesar de ser um problema clínico menos freqüente, não deve ser subestimado em relação à gravidade com que essas pacientes se apresentam. Assim, diagnóstico e terapia apropriados são essenciais em todas as adolescentes com menorragia. Neste artigo são abordados a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da menorragia na adolescência.

Fisiopatologia do Sangramento

A compreensão da fisiopatologia do fluxo menstrual excessivo, ajuda o médico no diagnóstico e tratamento dessa condição (Davis, 1997; Dealy, 1998). Entretanto, ainda há muitas controvérsias a respeito desses eventos. No período pós-menarca, o *feedback* positivo do estradiol é quase sempre a última mudança neuroendócrina que acontece na puberdade. Até que isso ocorra, os ciclos menstruais são anovulatórios e sem oposição progestogênica.

A cessação do sangramento menstrual depende da coagulação das artérias endometriais espiraladas rompidas, da vasoconstrição prolongada, e da proliferação e regeneração do endométrio. A vasoconstrição intensa e o início da regeneração endometrial estão relacionados à elevação gradativa dos níveis de estrogênio. A plasmina e a atividade do ativador do plasminogênio estão aumentadas no fluido menstrual de mulheres com menorragia essencial quando comparadas com mulheres normais, e este aumento na fibrinólise é, provavelmente, o principal fator contribuinte para o fluxo menstrual excessivo (Bonnar *et al*, 1983).

Estudos de pacientes com menorragia têm mostrado uma concentração endometrial maior da prostaglandina vasodilatadora E (PGE) e uma relação entre a concentração de

Instituição: Ambulatório de Ginecologia Infanto-Puberal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência: Edison Capp
Rua Dr. Barros Cassal, 411/22
CEP 90.035-030 - Porto Alegre - RS - Brasil
FAX: 00 55 51 311-6588
edcapp@vortex.ufrgs.br

prostaglandina total (PGE, PGI₂ e PGF_{2a}) e a perda sanguínea média (Cameron *et al*, 1987).

As alterações na quantidade ou na distribuição de receptores endometriais estrogênicos (RE) e progestogênicos (RP) podem ser uma das causas do fluxo menstrual aumentado (Nardulli *et al*, 1988). Esta hipótese baseia-se no achado de inúmeros ensaios de extratos endometriais nucleares e citoplasmáticos que demonstraram RE e RP com atividade significativamente elevada na fase secretória final em mulheres com menorragia, quando comparadas com controles normais (Critchley *et al*, 1994; Rogers *et al*, 1996).

Evidências recentes indicam que o óxido nítrico (NO) é encontrado no útero humano. Um dos papéis especulativos para o NO é a inibição da ativação plaquetária durante a menstruação. Assim, a sua produção excessiva pelo útero durante a menstruação poderia levar ao fluxo menstrual aumentado (Norman, 1996).

Das adolescentes que vêm ao ginecologista por sangramento menstrual excessivo, 95% têm sangramento uterino disfuncional (Norman, 1996). Os outros 5% apresentam condições patológicas secundárias responsáveis pelo quadro clínico. Se a adolescente, além da atenção médica, requer internação hospitalar por comprometimento hemodinâmico, a probabilidade de descobrir-se uma causa secundária para o sangramento é ainda maior.

Uma causa específica para a menorragia é identificada em menos de 50% das mulheres afetadas (Rees, 1987; Kadir *et al*, 1998). A menorragia pode ocorrer devido a distúrbios sistêmicos, locais ou iatrogênicos (Tabela I).

Tabela I - Diagnóstico Diferencial da Menorragia

Desordens Sistêmicas	Hipotireoidismo
	Anovulação
	Síndrome de ovários policísticos
	Tumores ovarianos produtores de estrogênio
	Doença de Von Willebrand
	Leucemia
	Hemofilia
Desordens Locais	Hiperplasia endometrial
	Endometriose
	Doença inflamatória pélvica
	Leiomiomas, pólipos malignos
	Tumores endometriais e cervicais
Desordens Iatrogênicas	DIU
	Tratamento anticoagulante
Outras Causas	Obesidade (associada com níveis estrogênicos aumentados)
	Fatores psicossociais (fumo, etilismo)
	Complicações da gravidez (aborto, ameaça de aborto, gravidez ectópica)
	Trauma coital
	Uso incorreto de anticoncepcionais

Nas adolescentes, os fatores de risco mais comuns para a menorragia com severidade suficiente para necessitar de admissão hospitalar são: um eixo hipotálamo-hipófise-ovário imaturo (74%) e doença hematológica não diagnosticada (19%) (Claessens, 1981; Smith *et al*, 1998).

Anovulação

A anovulação pode estar associada à menorragia que ocorre próximo à menarca e à menopausa. Nas adolescentes, geralmente, falta o *feedback* positivo necessário para iniciar uma onda de hormônio luteinizante (LH) e subsequente ovulação (March *et al*, 1986). A lenta maturação do eixo é completamente vulnerável às influências de processos fisiológicos e patológicos. A anovulação pode representar um eixo hipotálamo-hipófise-ovário imaturo, síndrome de ovários policísticos (SOP), ou um dos fatores que podem afetar o eixo, como *stress*, anorexia, exercício físico intenso, ou disfunção tireoidiana.

Sangramento uterino disfuncional (SUD) é comum durante os 2 primeiros anos após a menarca. Aproximadamente 50% dos ciclos são anovulatórios no primeiro ano seguinte à menarca (Apter *et al*, 1978), e 20% das adolescentes relatam menstruações irregulares mesmo 5 anos após a menarca (Widholm, 1971). Embora os ciclos anovulatórios sejam comuns nas adolescentes, a maioria desses ciclos não são associados com sangramento ou duração significativamente diferentes dos ciclos ovulatórios. A razão para essa falta de sangramento anormal na maioria das adolescentes é que o sistema de *feedback* negativo do estrogênio sobre o LH e o hormônio folículo-estimulante (FSH) permite alguma ciclicidade. O sangramento anovulatório em curto prazo resulta em sangramento uterino excessivo do endométrio proliferado ou hiperplásico. Sem o complemento da progesterona, a paciente sofre os efeitos da falta de oposição aos estrogênios e hiperandrogenismo. Ciclos anovulatórios em longo prazo podem resultar em (SOP) e em infertilidade.

Tanto a produção estrogênica acíclica, como a deficiência de progesterona contribuem para o mecanismo de hipersecreção de hormônio luteinizante (Kiddy *et al*, 1989). Os efeitos estrogênicos sem oposição sobre o endométrio incluem episódios de sangramento uterino excessivo e não programados e um risco aumentado, em longo prazo, de carcinoma endometrial (Sherman, 1979) e, possivelmente, de câncer de mama (Wild, 1996).

Coagulopatias

Um distúrbio subjacente da coagulação pode ser encontrado em 20% das adolescentes que necessitam de hospitalização, em 25% com menorragia severa e hemoglobina menor que 10 mg/100 ml, em 33% necessitando transfusão, e em 50% com apresentação de menorragia na menarca (Claessens, 1981). O processo hemostático normal pode ser dividido em 3 fases: hemostasia primária, secundária e fibrinólise. As principais alterações da hemostasia primária que podem levar a um sangramento excessivo são: doença de von Willebrand, Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Doença de Glanzmann e Leucemia. Essas condições caracterizam-se clinicamente por epistaxe, petéquias, equimose, hemorragias após procedimen-

tos cirúrgicos e menorragia. Durante a hemostasia secundária os fatores de coagulação são seqüencialmente ativados, levando à formação de fibrina. Os distúrbios mais frequentes são: deficiência do fator II (protrombina) e dos fatores V, VII, X e XI. Manifesta-se clinicamente como o sangramento em articulações e tecidos moles e sangramento uterino anormal. Alterações na fibrinólise (degradação do coágulo de fibrina) podem dever-se a deficiências nos inibidores normais da fibrinólise (α_2 -antiplasmina ou inibidor-1 do ativador do plasminogênio). Pode manifestar-se como o sangramento uterino prolongado.

A menorragia pode ser a única manifestação clínica de uma coagulopatia hereditária e todas as pacientes deveriam ser investigadas para essas desordens – especialmente doença de von Willebrand e trombocitopenia – antes que procedimentos invasivos fossem realizados (Kadir *et al*, 1998).

Diagnóstico

Para o diagnóstico da causa da perda menstrual excessiva deve-se investigar: a história menstrual completa, o tempo decorrido desde a menarca, a duração e a quantidade dos períodos, sinais e sintomas associados (como dor, náusea, hipovolemia, hematoma, ou petéquias), atividade sexual, método contraceptivo, trauma genital e possibilidade de gravidez. Também se deve verificar se há história de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou dentários e de doença sistêmica, bem como a história familiar da paciente. Finalmente, uma revisão de sistemas deve focar o sistema endocrinológico em particular e o uso recente de medicamentos (incluindo anticoagulantes e inibidores plaquetários).

O exame físico deve incluir sinais vitais ortostáticos, exame físico geral (dando atenção particular a sinais como palidez, petéquias e púrpura), abdominal e pélvico (incluindo exame especular e de toque quando as pacientes não forem virgens). Muitos autores recomendam a realização de um exame retal quando a paciente não tolera o exame vaginal. No entanto, esse exame pode ser traumático para as adolescentes, preferindo-se a ecografia pélvica. Culturas para organismos transmitidos sexualmente (principalmente gonorréia e clamídia) devem ser obtidas, fora do quadro hemorrágico, em todas as adolescentes sexualmente ativas.

Os exames laboratoriais devem incluir: teste de gravidez (para distinguir SUD de patologias do início da gravidez), hemograma completo e contagem de reticulócitos. O volume corpuscular médio (VCM) ajuda a determinar se há anemia ferropriva (sugerindo perda sangüínea a longo prazo). Ferro sérico ou ferritina também podem ser solicitados. Um *screening* da coagulação – contagem plaquetária, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de sangramento - deve ser feito em pacientes que apresentam menorragia desde a menarca, ou que necessitam de internação hospitalar por fluxo menstrual excessivo. Se o tempo de sangramento for anormal, pode-se realizar um *screening* para von Willebrand (que inclui testes do fator VIII, antígeno do fator de von Willebrand e atividade do fator de

von Willebrand). Caso o sangramento seja recorrente ou severo, ainda pode-se testar a função tireoidea (T_4 total sérico e concentração de T_4 livre constituem a triagem inicial; a dosagem do TSH sérico é o melhor teste isolado para se detectar uma insuficiência primária da tireóide; e resposta do TSH ao TRH, que ainda é um teste muito útil). Se anovulação crônica ou menstruações irregulares estão presentes, LH, FSH, testes da tireóide e uma prolactina sérica devem ser considerados.

Os principais procedimentos diagnósticos para avaliar a cavidade uterina incluem: ecografia transvaginal (ECT), biópsia endometrial ambulatorial, histeroscopia, dilatação e curetagem (Wood, 1996). A verificação da histologia endometrial pode ser adiada em adolescentes, a menos que o sangramento seja severo, não responda ao tratamento, ou esteja associado com sangramento intermenstrual.

Tratamento

O tratamento do sangramento uterino disfuncional na adolescente é quase exclusivamente medicamentoso e individualizado de acordo com a apresentação clínica. Pode-se simplificar o manejo usando a classificação de sangramento leve, moderado e grave (Tabela II) (Coupey, 1989; Bayer, 1993).

Tabela II – Tratamento medicamentoso das amenorréias

Sangramento	Conduta
1. Leve (Ht > 35 % ou Hb > 10 mg/dL)	Conduta expectante - tranquilização da paciente - ferro oral se necessário
2. Moderado (Ht 25-35 % ou Ht 9-10 mg/dL)	Sem manifestações hemodinâmicas - acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia, VO por 12 a 14 dias ou ACO combinado e ferro oral. Com manifestações hemodinâmicas (lipotímia, cansaço) - ACO combinado 2-4 comprimido (cp)/dia até diminuir o sangramento, depois diminuir progressivamente até 1 cp/dia. Usar por 3 meses. Associar ferro via oral.
3. Grave (Ht < 25 % ou Hb < 8 mg/dL)	- hospitalização - reposição de volume - transfusão sangüínea se necessário - estrógenos equinos conjugados 20-40 mg, EV até de 4/4 h por 24 h.* - a partir do 2º. dia iniciar com ACO progesteracional dominante 1cp 4X/dia= 4 dias, 1 cp 3X/dia=3 dias, 2cp 2X/dia=2 dias, 1 cp/dia até completar 21 dias. - manutenção com ACO por pelo menos 3 meses.

* esta terapia deverá parar o sangramento, se não parar aconselha-se dilatação e curetagem.

Outras medicações podem ser utilizadas para controlar ou diminuir o sangramento uterino aumentado. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são descritos como agentes capazes de reduzir o fluxo menstrual em 30 a 50% (Thomeycroft, 1993). Eles têm a vantagem de reduzir a dismenorréia, e podem ser usados em combinação com anticoncepcionais orais (ACO). Ácido mefenâmico (500 mg VO 2x/dia por 3 dias) e naproxeno (750 mg/dia em doses divididas por 3 dias) são eficazes. Danazol tem efeitos colaterais androgênicos indesejáveis, mas é bem sucedido na redução do fluxo menstrual em algumas pacientes (Thomeycroft, 1993). No entanto, seu uso para esse propósito é limitado, sendo substituído pelos análogos do GnRH. Estes últimos, têm o efeito colateral indesejável de produzir um estado semelhante à menopausa em mulheres de idade reprodutiva, o que não é bem tolerado. Análogos do GnRH são eficazes em aliviar menorragia anovulatória, mas não devem ser a terapia de primeira linha porque pílulas contraceptivas orais e progestágenos são mais baratos e são igualmente eficazes na maioria das pacientes, além de não possuírem tantos efeitos colaterais importantes (como a osteoporose, por exemplo). Os análogos do GnRH devem ser reservados para situações específicas, como a hepatopatia e a nefropatia.

O uso de agentes antifibrinolíticos (como o ácido tranexâmico, por exemplo) no manejo da menorragia é limitado pelo risco de trombose, embora um estudo escandinavo (Rybo, 1991), que analisou 238.000 tratamentos com esta droga, não mostrou aumento de eventos trombóticos comparando as usuárias com a população geral da mesma idade. O ácido tranexâmico é mais eficaz em curto prazo, e sua segurança em longo prazo não é bem estabelecida, tomando-o um tratamento de segunda linha.

Conclusão

A menorragia é uma queixa ginecológica prevalente em adolescentes. Geralmente não se identifica uma causa específica. A maioria das adolescentes perimenárquicas experimenta ciclos anovulatórios que, eventualmente, podem resultar em menorragia devido à queda irregular de um endométrio superproliferado. Entretanto, causas patológicas devem ser consideradas. A adolescente menorrágica com idade ginecológica maior ou igual a 3 anos ou aquela com idade ginecológica menor que 3 anos mas com achados clínicos anormais, deve ser investigada minuciosamente (Accetta *et al*, 1997). A ecografia transvaginal é um método eficaz de rastreamento para causas de menorragia. Pacientes com menorragia desde a menarca ou que necessitam de internação hospitalar por sangramento excessivo, devem ser investigadas quanto à possibilidade de uma desordem subjacente da coagulação -principalmente doença de von Willebrand e trombocitopenia. Se o sangramento é recorrente ou severo, pode-se ainda testar a função tireóidea. Se a anovulação crônica ou menstruações irregulares estão presentes, então a relação LH/FSH, testes da tireóide e uma prolactina sérica devem ser solicitados. Se o

hirsutismo está presente, deve-se avaliar a possibilidade de Síndrome de Ovários Policísticos. Nos casos de doença hematológica instável é válido induzir períodos prolongados de amenorréia. Devido às conseqüências graves dos sangramentos e implicações dos tratamentos, o clínico deve estar seguro do diagnóstico antes de iniciar a terapia. Muitas pacientes terão problemas de sangramento por toda vida. O pior prognóstico caberá àquelas que tiveram menorragia já na menarca.

Abstract

Menorrhagia is a common gynecological problem in adolescents. The first two postmenarchal years are usually anovulatory and the most of excessive bleeding cases result from hypothalamic-pituitary-ovarian axis immaturity. However, differential diagnosis should especially include coagulopathy, disorders of the thyroid and polycystic ovarian syndrome. The pathophysiology of excessive bleeding has not been well defined yet, but hemostatic and hormonal events are believed to be involved. History of menstrual patterns and gynecological age (time since the first menstruation) are fundamental to the etiological diagnosis of menorrhagia. A total blood count and a transvaginal ultrasonography can also be helpful. The treatment can vary since tranquilization and follow-up of adolescent, till heavy drug therapy. Surgical treatment is uncommon.

UNITERMS: Menorrhagia, Adolescence, Abnormal Uterine Bleeding

Referências Bibliográficas

- Accetta SG, Abeche AM, Herter LA.** Ginecologia Infanto-Puberal. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP. Rotinas em Ginecologia. Artes Médicas, Porto Alegre, 1997. Cap.4.
- Apter D, Viinikka L, Vihko R.** Hormonal patterns of adolescent menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:944.
- Bayer S, DeCherney A.** Clinical manifestation and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA* 1993; 269:1823.
- Bonnar J, Sheppard BL, Dockeray CJ.** The haemostatic system and dysfunctional uterine bleeding. *Res Clin Forum* 1983;5:27.
- Cameron IT, Leask R, Kelly RW, Baird DT.** Endometrial prostaglandins in women with abnormal menstrual bleeding. *Prostaglandins Leukot Med* 1987;29:249.

- Claessens EF, Cowell CA.** A cute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 277.
- Coupey SM, Ahlstrom P.** Common Menstrual Disorders. *Ped Clin North America* 1989; 36: 551.
- Critchley HOD, Abberton KM, Taylor NH, et al.** Endometrial sex steroid receptor expression in women with menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 428.
- Davis A.** A 21-year-old woman with menstrual irregularity. *JAMA* 1997; 277: 1308.
- Dealy MF.** Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *Nurse Pract* 1998; 23: 12.
- Fraser IS, Mccarron G, Markham R.** A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 788.
- Galle PC, McRae MA.** Abnormal uterine bleeding. *Postgrad Med* 1993; 93: 73.
- Kadir RA, Economides D, Sabin C, Owens D, Lee C.** Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351: 485.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, et al.** Diet-induced changes in sex hormone-binding globulin and free testosterone in women with normal and polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 757.
- March CM, Hoffman DI, Lobo RA.** Dysfunctional uterine bleeding. In Mishell DR Jr, Davajan VD (eds): *Infertility, Contraception and Reproductive Endocrinology*. Oradell, NJ: Medical Economics Books, 1986.
- Martins MMF, Aguiar DE.** Menorragia em adolescentes: a importância dos distúrbios da coagulação sanguínea. *Femina* 1996; 24: 607.
- Nardulli AM, Greene GL, O'Malley BM, Katzenellenbogen BS.** Regulation of progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein levels in MCF-7 cells by estradiol: analysis of oestrogen effect on progesterone receptor synthesis and degradation. *Endocrinology* 1988; 122: 935.
- Norman JE, Cameron IT.** Nitric oxide in the human uterus. *Rev Reprod* 1996; 1: 61.
- Rees M.** Menorrhagia. *Br Med J* 1987; 294: 759.
- Rogers PAW, Lederman F, Kooy J, Taylor NH, Healy DL.** Endometrial vascular smooth muscle oestrogen and progesterone receptor distribution in women with and without menorrhagia. *Human Reprod* 1996; 11: 2003.
- Rybo G.** Tranexamic acid therapy effective treatment in heavy menstrual bleeding. Clinical update on safety. *Ther Adv* 1991; 4: 1.
- Sherman AI, Brown S.** The precursors of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 947.
- Smith YR, Quint EH, Hertzberg RB.** Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998; 11: 13.
- Stirrat, GM.** Choice of treatment of menorrhagia. *Lancet* 1999, 353: 2175.
- Thornycroft IH.** Medical management of abnormal uterine bleeding in the patient in her 40's. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 333.
- Widholm O, Kantero RL.** Menstrual patterns of adolescent girls according to chronological and gynecological ages. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1971; 14: 19.
- Wild RA.** Hyperandrogenism: Implications for cardiovascular, endometrial, and breast disease. In Adashi EY, Rock JA, Rosenwalks Z (eds): *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 1617.
- Wood CE.** Menorrhagia: a clinical update. *Med J Austr* 1996; 165: 510.

Recebido em 09/03/2000

Aceito em 25/04/2000

Tratamento clínico e por reprodução assistida na síndrome dos ovários policísticos associada à infertilidade

Clinical treatment and assisted reproduction in infertility associated to polycystic ovaries

Marco Antônio Barreto de Melo, Selmo Geber, Sandro Magnavita Sabino, Marcos Sampaio

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos é considerada a forma mais comum de infertilidade por anovulação e de irregularidade menstrual que acomete a mulher no período do menarca. Apresenta formas variadas de tratamento, sendo que a FIV tem sido empregada com grande sucesso na última década. O objetivo do presente estudo foi de apresentar uma revisão sistemática da literatura médica abordando o tratamento clínico e por FIV, em pacientes anovulatórias portadoras da síndrome dos ovários policísticos.

UNITERMOS: Síndrome dos Ovários Policísticos, Infertilidade, Reprodução Assistida.

Síndrome dos Ovários Policísticos e Infertilidade

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é considerada a causa mais comum de infertilidade por anovulação e de irregularidade menstrual em mulheres no menarca (Franks, 1995; Shoham *et al*, 1998). Caracteriza-se por ser uma desordem endócrina que se manifesta clinicamente por hirsutismo, alterações do ciclo menstrual e anovulação (Galtier-dereure *et al*, 1997). Entre as mulheres que apresentam oligomenorréia ou irregularidade menstrual associada a hirsutismo, 87% e 92%, respectivamente, são portadoras desta afecção, que também é encontrada em 50% das pacientes com aborto espontâneo recorrente (Kousta *et al*, 1999).

Nas pacientes com anovulação persistente, a produção diária média de estrogênio e androgênios está aumentada e é dependente da estimulação pelo LH. Isto é refletido nas altas concentrações de testosterona, androstenediona, dehidroepi-androsterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, 17 hidroxiprogesterona e estrona. Frequentemente, mas nem sempre, a razão LH:FSH está elevada e, geralmente, ocorrem alterações ovarianas císticas, mas estas não são essenciais para o diagnóstico, já que o achado ultra-sonográfico de ovários polimicrocísticos é comum em mulheres com ciclos menstruais normais, com uma prevalência de aproximadamente de 23% (Polson *et al*, 1988; Clayton *et al*, 1992).

O aumento da produção ovariana de androgênios, principalmente da testosterona, é a alteração fundamental desta síndrome, sendo considerado o substrato para a anovulação,

uma vez que as concentrações elevadas de androgênios intra-ovarianos inibem a maturação folicular e estimulam o seu processo de atresia. Tem sido sugerido que a SOP seja uma forma de hiperandrogenismo ovariano funcional, devido a uma desregulação do complexo enzimático citocromo P450c17. Esta enzima converte a progesterona em 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), através da 17 α -hidroxilase. Em seguida, a 17-OHP origina a androstenediona, pela ação da 17-20 liase. Esta disfunção na atividade do citocromo em mulheres com SOP pode surgir pela estimulação excessiva exercida pelo hormônio luteinizante (LH) ou pela hiperinsulinemia, características da síndrome (Suikkask *et al*, 1995; Nestler *et al*, 1997).

Tratamento

1. Indutores de ovulação

1.1 Citrato de clomifeno

O citrato de clomifeno é um derivado sintético do trifeniletileno que tem sido usado para indução da ovulação nos últimos trinta anos, sendo amplamente aceito como a droga de primeira escolha nas portadoras de SOP. O clomifeno por ser um antiestrógeno se liga aos receptores do estrogênio, modificando a atividade hipotalâmica. Desta forma, ocorre ativação do mecanismo neuroendócrino para a secreção do GnRH, acarretando em aumento da amplitude dos pulsos de FSH e LH.

Além do seu efeito hipotalâmico, ele exerce um efeito sobre o ovário. Curiosamente, na ausência do estrogênio, o citrato de clomifeno é um agonista estrogênico, potencializando o estímulo do FSH sobre os receptores de LH das células da granulosa. No entanto, como esperado, sua ação sobre o úte-

ORIGEN - Centro de Medicina Reprodutiva
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG

CORRESPONDÊNCIA: Selmo Geber
Rua dos Otoni, 881/ 15º andar - Funcionários
30110-100 - Belo Horizonte, MG
Telefone: (31) 271-7788
E-mail: sjgeber@bhnet.com.br

ro, cérvix e vagina é principalmente anti-estrogênica. Assim, diminui a proliferação do epitélio vaginal e os efeitos do estrogênio sobre o muco cervical e o endométrio são antagonizados, estas ações, apresentam implicações potencialmente negativas sobre a implantação e o desenvolvimento embrionário inicial. Clinicamente os resultados relatados apresentam uma taxa de ovulação de 40 a 80%, e uma taxa de gravidez 40 a 50%, quando se utiliza o citrato de clomifeno em doses que variam entre 50 a 200 mg/dia, por cinco dias por um período de até 12 meses (Mitwally *et al* 1999).

Classicamente podemos dividir as pacientes nas quais o citrato de clomifeno foi ineficaz em dois grupos: (1) pacientes anovulatórias clomifeno-resistentes, ou seja, aquelas que não ovulam apesar do aumento da dose do indutor, mesmo acima de 150 mg/dia, dados nos dias três ao sete do ciclo menstrual, por três ciclos consecutivos; (2) pacientes que simplesmente não engravidam apesar do aumento da dose da medicação, mesmo acima de 150 mg/dia, administrados como no grupo anterior. Está bem estabelecido que o clomifeno apresenta pouco sucesso na indução da ovulação em mulheres com baixos níveis de estrogênio endógeno. No que se refere aos fatores que possam predizer a resistência ao clomifeno em mulheres normoestrogênicas ainda não existe consenso. Embora alguns autores tenham mostrado altas taxas de falha em mulheres obesas, laboratorialmente, os níveis séricos de androgênios e do LH não têm diferido consistentemente entre as respondedoras e as não-respondedoras ao clomifeno (Espinosa de los Monteros *et al*, 1995). Utilizando-se a ultrasonografia, foi descrito um maior volume ovariano e maior número de folículos nas pacientes não-respondedoras (Fiçicioglu *et al*, 1996), no entanto, este resultado não foi repetido por outros autores.

Esquemas de tratamento para melhorar as falhas de ovulação, com a administração convencional de citrato de clomifeno, incluem alterações na dose e duração do tratamento, ou associação com outras drogas.

O prolongamento da duração da exposição ao citrato de clomifeno tem sido associado a maiores taxas de sucesso em pacientes clomifeno-resistentes (Fluker *et al*, 1996). Lobo *et al* (1982-a) estenderam o tratamento com 250 mg/dia de clomifeno por oito dias administrando hCG (gonadotrofina coriônica) para desencadear a ovulação através da mimetização do pico de LH. Neste estudo, a ovulação foi observada em oito dentre as quatorze mulheres que falharam ao mesmo tratamento convencional.

1.2 Citrato de clomifeno associado a outras drogas

Devido a presença de fatores associados ao SOP como a hiperprolactinemia (em até 25% dos casos), hiperandrogenismo e resistência a insulina, muitas drogas tem sido usadas sozinhas ou associadas ao citrato de clomifeno.

Dentre as pacientes com hiperandrogenismo uma minoria apresenta elevações dos níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), um androgênio de origem adrenal, implicado no processo de atresia folicular. A supressão de produção adrenal de androgênios, comumente realizada com dexametasona 0,5 mg/dia, tem sido usada em associa-

ção ao clomifeno em mulheres refratárias à indução (Trott *et al*, 1996). Num estudo observacional, doze mulheres com SOP que não ovularam com citrato de clomifeno na dose de 250 mg/dia, foram medicadas com a associação de dexametasona, por duas semanas. Neste grupo, oito pacientes ovularam, todas com níveis séricos elevados de DHEAS antes do tratamento (Lobo *et al*, 1982-b). Outro estudo realizado em pacientes resistentes ao clomifeno, associando-se clomifeno e dexametasona (Singh *et al*, 1992) as taxas de ovulação e de concepção foram de 90% e 53% respectivamente, após nove meses de tratamento.

A alta incidência de hiperprolactinemia na SOP levou alguns autores à utilização da bromocriptina, um agonista dopaminérgico, rotineiramente. No entanto, desde o trabalho de Pepperell *et al* em 1983, ficou demonstrado que esta prática justifica-se somente para as pacientes portadoras de SOP com hiperprolactinemia.

A insulino-resistência e a hiperinsulinemia tem um papel claro na gênese da Síndrome dos Ovários Policísticos (Burghen *et al*, 1980; Chang *et al*, 1983; Espinosa de los Monteros *et al*, 1995). Por isto, agentes insulino-sensibilizantes, tais como a metformina e o troglitazone, vem sendo utilizados no tratamento de mulheres portadoras desta síndrome (Ehrman *et al*, 1997-b).

A metformina é um a biguanida anti-hiperglicemiante utilizada há mais de 30 anos no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2, que provoca uma redução da glicemia por aumentar o uso periférico de glicose, inibir a gliconeogênese hepática e aumentar a sensibilidade insulínica a nível de pós-receptor (Morin-Papunen *et al*, 1998-a; Morin-Papunen *et al*, 1998-b). Alguns autores relataram a ocorrência de ovulação em pacientes portadoras de SOP em uso desta medicação (Velázquez *et al*, 1997; Diamanti *et al*, 1998; Nestler *et al*, 1998). Este último autor, realizou um estudo prospectivo e randomizado em 61 pacientes, sendo que a 35 foi administrada a metformina e a 26, placebo. Constatou-se ovulação em 34% das mulheres que fizeram uso de metformina e em 4% das que receberam placebo. Posteriormente, às mulheres anovulatórias remanescentes, foi acrescentado o citrato de clomifeno, observando-se uma taxa de ovulação de 90% em pacientes que usaram metformina e citrato de clomifeno e de apenas 8% naquelas que receberam placebo e citrato de clomifeno.

O troglitazone é um novo agente oral insulino-sensibilizante que melhora a insulino resistência em indivíduos portadores de intolerância à glicose. Recentemente, esta droga tem mostrado benefícios nas pacientes portadoras de SOP, ao provocar aumento da ação da insulina sobre os receptores periféricos com conseqüente diminuição dos seus níveis séricos levando à normalização da esteroideogênese ovariana e conseqüentemente dos níveis séricos da proteína carreadora dos hormônios sexuais-SHBG (Dunaif *et al*, 1996; Ehrman *et al*, 1997-a). Até o momento, a utilidade desta medicação nas pacientes não respondedoras ao citrato de clomifeno é limitada devido a alta incidência de efeitos colaterais e sua hepatotoxicidade. Utilizando esta droga sozinha ou associada ao citrato de clomifeno, Mitwally *et al* (1999) obteve ovulação em 83% das pacientes.

1.3 Gonadotrofinas

Para as portadoras de SOP resistentes ao citrato de clomifeno, o tratamento com gonadotrofinas injetáveis é a modalidade usual para a indução da ovulação, a ovulação ocorre em quase todos os casos e a taxa de gravidez varia de 40 a 70% no período de seis meses (March *et al*, 1987; Dor *et al*, 1990; Fluker *et al*, 1994).

Disponos hoje de vários tipos de gonadotrofinas no mercado. O tratamento de escolha na SOP consiste no uso de FSH recombinante, uma vez que não apresenta nenhuma contaminação por LH. A dose usual é de 50 UI por dia, por um período mínimo de cinco dias. Alternativamente, o HMG, uma combinação de FSH 75UI com LH 75 UI, pode ser a escolha, a dosagem preconizada é de uma ampola por dia por um período não inferior a cinco dias. Para quaisquer dos esquemas, as injeções são dadas diariamente a partir do terceiro dia do ciclo e a dose é ajustada de acordo com a resposta ovariana. Tradicionalmente, a resposta pode ser avaliada pela ultra-sonografia associada ou não à dosagem sérica de estradiol. Atingindo o critério ultra-sonográfico (em geral, folículos com um diâmetro médio igual ou superior a 17mm) e laboratorial (quando utilizado), o hCG é administrado na dose de 5000 a 10000 UI. Utilizando-se este método, a taxa de gravidez obtida em seis meses, é em torno de 50%. No entanto, existem aspectos negativos importantes com este tipo de tratamento, como a gravidez múltipla, que ocorre em 34% das que atingem o sucesso e a hiperestimulação ovariana que acontece em 5% das pacientes. Provavelmente mais relacionado à Síndrome dos Ovários Policísticos que ao uso destas drogas, o abortamento espontâneo, ocorre em até 25% das gestações (Balén *et al*, 1997).

1.3 Análogos do GnRH

O uso de agonistas dos hormônios liberadores das gonadotrofinas (GnRH_a) na estimulação ovariana foi relatada pela primeira vez em 1984. Foi sugerido que a introdução deste medicamento no esquema de indução ovariana pudesse melhorar a resposta folicular, as taxas de fertilização e de implantação e portanto, uma elevação da taxa de gravidez por ciclo de tratamento. O benefício do uso dos GnRH_a foi estudado por Johnson *et al* (1990), quando verificaram que a supressão pituitária antes da indução da ovulação reduzia significativamente o risco de aborto espontâneo de repetição em mulheres com SOP, quando comparado com o citrato de clomifeno. No entanto devido aos poucos estudos sobre a adição do GnRH à indução da ovulação nas pacientes portadoras de SOP, os resultados ainda estão confusos (Antoine *et al*, 1990, Dor *et al*, 1992). Contudo, o significativo aumento do custo medicamentoso nos protocolos com análogo, faz com que este não seja o método de escolha.

2. Fertilização *in vitro*

O tratamento da infertilidade relacionada à SOP com técnicas de reprodução assistida, em especial à fertilização *in vitro* e transferência de embrião (FIV-TE), vem sendo realizado, nas últimas décadas, com ótimos resultados. A FIV proporciona uma linha adicional de tratamento para as pacientes

que não engravidam após ciclo estimulado com hMG e/ou FSH recombinante associado ou não ao análogo do GnRH (Doldi *et al*, 1999). A ausência de resposta ovariana após três ciclos de indução da foliculogênese é outra indicação comum para a utilização das técnicas de reprodução assistida.

Diferentemente da indução da ovulação, a administração de GnRH_a é um consenso em FIV, principalmente nas pacientes com SOP. Numa recente meta-análise de estudos randomizados, Hughes *et al* (1992) encontraram menores taxas de cancelamento, aumento do número de oócitos obtidos e aumento da taxa de gravidez em ciclos onde se associou o GnRH_a ao esquema tradicional. Existem várias explicações para os resultados observados. Primeiramente, a administração de GnRH_a previne a elevação prematura do LH e a ovulação, desta forma, reduz a taxa de cancelamento. Além disso, em casos de assincronia do crescimento folicular, em ciclos sem análogos, a punção dos oócitos tem sido realizada quando o maior folículo atinge 18 mm de diâmetro. No entanto, quando os análogos são utilizados, é seguro continuar com a estimulação gonadotrópica até que número suficiente cresça e adquira o tamanho ideal.

Avaliando os ciclos de FIV em pacientes portadoras de SOP comparadas com pacientes com ovários normais, Dor *et al*, 1990 e Mac Dougal *et al*, 1993, demonstraram que as primeiras apresentam maior número de folículos e oócitos, porém uma taxa reduzida de fertilização, não havendo, entretanto, diferença na taxa de gravidez e de aborto.

A taxa de fertilização reduzida em pacientes com SOP, descrita por alguns autores, sugere a evidência de que os oócitos obtidos sejam de pior qualidade. As elevadas concentrações de hormônio luteinizante (LH), a maturação prematura do oócito e a possível produção de hormônios esteróides podem interferir com o desenvolvimento oocitário normal (Seagle *et al*, 1988; Regan *et al*, 1990; Balén *et al*, 1997).

No entanto, Wada *et al* (1993) contestam a pior qualidade oocitária verificada por estudos anteriores nas pacientes com SOP. Estes autores propuseram que o problema se encontrava não em uma menor taxa de fertilização mais sim em uma maior quantidade de oócitos imaturos, devido à administração precoce do hCG, uma vez que, enquanto eles o faziam quando os folículos atingiam 20 mm de diâmetro, os outros, utilizavam a gonadotropina coriônica quando os folículos apresentavam apenas 16 mm.

Posteriormente, Hardy *et al* (1995) estudaram o desenvolvimento de embriões de pacientes com SOP comparando-os aos de pacientes com infertilidade de causa tubárea. Verificaram que os embriões das mulheres portadoras da síndrome eram de qualidade comparável, se não melhor, aos embriões obtidos das pacientes com doença tubárea. Mais ainda, as pacientes com SOP, a maioria das quais com LH basal elevado, apresentavam embriões com menos fragmentação, clivagem mais rápida, cavitação mais precoce e maior número de células no estágio de blastocisto.

Entretanto, devido a sua poligenese e com o objetivo de definir o perfil das mulheres portadoras de SOP que potencialmente dispunham de oócitos de baixa qualidade, Cano *et al* (1997), realizaram um estudo retrospectivo no qual foi ava-

liado o perfil hormonal de pacientes com a síndrome submetidas à FIV, comparando-as a um grupo controle, com ovários aparentemente normais, ao ultra-som. Estes autores verificaram a existência de um subgrupo de pacientes com SOP, que apresentavam baixas taxas de fertilização e embriões inviáveis para implantação, constituído por mulheres obesas, não-hiperandrogênicas e com transtorno na secreção da insulina.

Mais recentemente, Engmann *et al* (1999) compararam o resultado de 97 ciclos de FIV em mulheres portadoras de SOP evidenciadas ao rastreamento ultra-sográfico com 332 ciclos de mulheres com ovários morfológicamente normais. Como outros autores, perceberam também a presença de maior número de folículos, oócitos e embriões nas portadoras de SOP do que nas de ovários normais. Ajustada para a idade, a taxa de gravidez foi 69% maior nas pacientes com SOP, em três ciclos de tratamento.

Complicações

As pacientes portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos têm um risco aumentado de duas das complicações mais sérias dos tratamentos de infertilidade com drogas indutoras da ovulação, a hiperestimulação ovariana e a gravidez múltipla.

Para melhor compreendermos a origem da resposta multifolicular à estimulação gonadotrófica nos ovários polimicrocísticos, Zaidi *et al* (1995), estudaram o fluxo sanguíneo no estroma ovariano de pacientes portadoras da SOP e, quando medido por dopplerfluxometria colorida, encontraram um aumento significativo comparado a ovários normais. Fisiologicamente, a ovulação unifolicular requer o domínio de um folículo sobre todos os outros, sendo que ela é mediada por fatores endócrinos e parácrinos. Desta forma, na SOP, o fluxo ovariano estromal aumentado irriga não só o folículo dominante, mas também os demais. Esses folículos são capazes de responder à estimulação gonadotrófica, contribuindo para a resposta ovariana multifolicular, característica da SOP, e conseqüentemente, à síndrome de hiperestímulo ovariano e à gravidez múltipla.

A síndrome de hiperestímulo ovariano é uma complicação decorrente da super-ovulação. Caracteriza-se pelo aumento do volume ovariano e da permeabilidade capilar, levando a uma perda de fluido rico em proteínas do compartimento intra-vascular para o terceiro espaço. Em seus estágios mais graves, manifesta-se por hipovolemia, oligúria, ascite, derrame pleural, hemoconcentração, distúrbios hidroeletrolíticos e, em alguns casos, fenômenos tromboembólicos relacionados a distúrbios de coagulação.

A estratégia para prevenir a síndrome de hiperestímulo ovariano na FIV é assunto controverso. Uma das medidas propostas é alterar a fase de estimulação do ciclo através do uso de menores doses de gonadotrofinas (Forman *et al*, 1990). O seu resultado é limitado, uma vez que a média do número de unidades de gonadotrofinas utilizadas em pacientes que hiperestimulam é menor que a média da pacientes com respos-

ta folicular normal, além do mais, provoca uma resposta ovariana inadequada e um a fase folicular prolongada, acarretando numa qualidade oocitária e resultado da FIV ruins (Clarke *et al*, 1991). Hoje em dia, a tendência está na indução da ovulação com drogas recombinantes, que parecem apresentar uma menor incidência de hiperestímulo.

Alternativamente, sugere-se a criopreservação de todos os embriões, já que o único consenso é que o hCG é o mais importante fator para o desencadeamento desta síndrome. Contudo, esta estratégia não elimina por completo o risco do hiperestímulo ovariano (Wada *et al*, 1993). Citam-se, ainda, na literatura, o cancelamento do ciclo induzido (Navot *et al*, 1992), a redução da dose de hCG (Sher *et al*, 1993), o uso do GnRH-a para gerar elevação endógena do LH (Kol *et al*, 1996) e a administração de albumina intravenosa após o hCG (Asch *et al*, 1993).

A terapia com dose regular de gonadotrofina e FSH recombinante na SOP apresenta bom índice de gravidez, mas uma taxa de “bebês em casa” comprometida por abortos espontâneos e prematuridade causada por gestações múltiplas.

Homburg *et al* (1993) demonstraram que a associação do análogo às gonadotrofinas na FIV acarretou em menores taxas de aborto quando comparado ao uso isolado destas. Acredita-se que isto se deva à redução dos níveis séricos do LH após a administração do GnRH-a, uma vez que altos níveis deste hormônio provocam a reativação prematura da meiose do folículo primordial, podendo levar a alterações cariotípicas e à morte dos embriões e do feto (Johnson *et al*, 1990).

Doyle *et al* (1996) relatam que em muitos países desenvolvidos, a incidência de gemelaridade tem aumentado durante os últimos quinze anos, devendo-se, em sua maioria, ao uso da estimulação ovariana e à reprodução assistida. Contudo, em quase todos estes países ocorria a transferência de mais de cinco embriões por paciente, ato praticamente impensável nos dias de hoje.

As complicações obstétricas da gravidez múltipla incluem maior risco de pré-eclâmpsia, hemorragias da gravidez e prematuridade. Problemas neonatais encontrados são o baixo peso ao nascer, prematuridade e aumento da prevalência de malformações congênitas.

Nossa experiência está de acordo com os achados na literatura, com uma necessidade de um menor número de ampolas de gonadotrofinas, obtendo-se um maior número de folículos e oócitos, igual taxa de fertilização e clivagem, e formação de blastocistos. As taxas de gestação e abortamento também não diferem do encontrado pelos demais grupos inférteis, quando adequado à faixa etária, que continua sendo nosso maior desafio (Geber *et al*, 1999; Sampaio *et al*, 1999).

Em resumo, a SOP é uma causa muito prevalente de anovulação e, conseqüentemente, de infertilidade. A droga de primeira opção, o citrato de clomifeno, restaura a ovulação em até 80% das pacientes, resultando em gravidez em apenas 40% destas. O emprego de dexametasona mostrou-se controverso nas pacientes clomifeno-resistentes hiperandrogênicas, sem causa adrenal. Já a bromocriptina encontra sua indicação precisa para aquelas mulheres portadoras da síndrome e

hiperprolactinêmicas. Já o uso de agentes insulino-sensibilizantes tem apresentado resultados animadores, obtendo-se ovulação por vários autores. No entanto, mais estudos são necessários. A FIV vem sendo realizada com bons resultados, tendo indicações quando ocorre falha em se obter gestação após várias tentativas de indução de ovulação ou quando não há resposta ovariana a vários ciclos de estimulação da foliculogênese. Na SOP, trabalhos atuais têm mostrado a obtenção de maior número de folículos e de oócitos do que nas pacientes com ovários normais, não existindo, entretanto, diferença na taxa de gravidez e aborto. Desta forma, a FIV constitui uma boa técnica de reprodução assistida em pacientes portadoras da SOP.

Abstract

The polycystic ovarian syndrome is the most common cause of female infertility due to anovulation. The authors show a review of the literature concerning to PCO clinical treatment and *in vitro* fertilization. The main objective of the study is to compare the main treatments for PCO associated to infertility.

UNITERMS: Polycystic Ovary Syndrome, Infertility, Assisted Reproduction.

Referências Bibliográficas

- Antoine JM, Salat-baroux J.** Ovarian stimulation using human menopausal gonadotrophins with or without LHRH analogues in a long protocol for IVF. *Hum Reprod* 1990; 5:565.
- Asch RH et al.** The use of intravenous albumin in patients at right risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8: 1015.
- Balen AH et al.** Miscarriage rates following in vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensibilization with busserelin. *Hum Reprod* 1993; 8: 959.
- Balen AH et al.** *Infertility in Practice*. London: Churchill Livingstone, 1997.
- Burghen, GA et al.** Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113.
- Cano F et al.** Oocyte quality in polycystic ovaries revisited. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 254.
- Chang RJ et al.** Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356.
- Clarke L, Stanger J.** Prolonged follicle stimulation decreases pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 2: 1192.
- Clayton RN et al.** How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992; 37: 127.
- Diamanti KE et al.** Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 269.
- Doldi N et al.** Elevated serum progesterone on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 601.
- Dor J, Itzkowic DJ.** Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 102.
- Dor J, Bem-shlomo I.** The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1099 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58: 986.
- Doyle P.** The outcome of multiple pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11: 110.
- Dunaif A, Scott D.** The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299.
- Ehrman DA, Cavaghan MK.** Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997-a; 82: -524.
- Ehrman DA et al.** Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997-b; 82: 2108.
- Engmann L, Maconochie N.** The outcome of in vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum Reprod* 1999; 14: 167.
- Espinosa de los Monteros A, Ayala J.** Serum insulin in clomiphene responders and non-responders with polycystic ovarian disease. *Rev Invest Clin* 1995; 47: 347.
- Ficicioglu C, Api M.** The number of follicles and ovarian volume in the assessment of response to clomiphene citrate treatment in polycystic ovarian syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 917.
- Fluker MR, Wang IY.** An extended 10-day course of clomiphene citrate in women with CC-resistant ovulatory disorders. *Fertil Steril* 1996; 66: 761.
- Fluker MR, Urman B.** Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization Groups I and II ovulatory disorders. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 189.
- Forman RG, Frydman R.** Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 502.

- Franks S.** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853.
- Galtier-dereure F, Pujol P.** Choice of stimulation in polycystic syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 88.
- Geber S, Sales L, Sampaio M.** Resultados dos primeiros 1000 ciclos de reprodução assistida na clínica ORIGEN. Comunicação pessoal. III Congresso da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. 1999.
- Hardy K et al.** Normal development and metabolic activity of preimplantation embryos in vitro from patients with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1995; 10: 2125.
- Homburg R et al.** In vitro fertilization and embryo transfer for treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 60: 858.
- Hughes EG, Federkow DM.** The routine use of GnRH-a prior to an in vitro fertilization and gamete-intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1992; 58: 888.
- Johnson P, Pearce JM.** Recurrent spontaneous abortion and polycystic ovarian disease. *BMJ* 1990; 300: 154.
- Kol S, et al.** Ovarian hyperstimulation. *Human Reprod* 1996; 11:1143.
- Kousta E, et al.** The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2720.
- Lobo RA, et al.** Na extended regimen of clomiphene citrate in women unresponsive to standard therapy. *Fertil Steril* 1982-a; 37: 762.
- Lobo RA, et al.** Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene alone. *Obstet Gynecol* 1982-b; 60: 497.
- Mac Dougal MJ, et al.** A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8: 233.
- March CM.** Improved pregnancy rate with monitoring of gonadotropin therapy by three modalities. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1473.
- Mitwally MFM, Kuscu NK.** High ovulatory rates with use of troglitazone in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 2700.
- Morin-Papunen LC, Koivunen RM.** Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998-a; 69: 691.
- Morin-Papunen LC, et al.** Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998-b; 83: 2566.
- Navot D, Bergh PA.** Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies. *Fertil Steril* 1992; 58: 249.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Decrease in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1997; 335: 617.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876.
- Pepperell RJ.** A rational approach to ovulation induction. *Fertil Steril* 1983; 40: 1.
- Polson DW, Adams J.** Polycystic ovaries- a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 334: 870.
- Regan L, Owen EJ.** Hypersecretion of luteinising hormone, in infertility and miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 1141.
- Sagle M, et al.** Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J* 1988; 297: 1027.
- Sampaio M, Sales L, Geber S.** Resultados dos primeiros 1000 ciclos de reprodução assistida na clínica ORIGEN. Comunicação pessoal. XXV Encontro Mineiro de Ginecologistas e Obstetras. 1999.
- Sher G, et al.** Eliminating the risk of life-endangering complications following overstimulation with metropin fertility agents. *Obstet Gynaecol* 1995; 62: 456.
- Shoham Z, et al.** Polycystic ovarian disease. *Proc. IFFS* 1998; 263.
- Singh KB, et al.** Clomiphene-dexamethasone treatment of clomiphene-resistant women with or without PCOS. *J Reprod Med* 1992; 37: 215.
- Suikkari AM, et al.** Ultrasonographic appearance of polycystic ovaries is associated with exaggerated ovarian androgen and oestradiol responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist in women undergoing assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 1995; 10: 513.
- Trott EA, & Plouffe L.** Ovulation induction in clomiphene-resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels. *Fertil Steril* 1996; 66: 484.
- Velázquez EM, et al.** Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392.
- Wada I, et al.** Assisted conception using buserelin and human menopausal gonadotrophins in women with polycystic ovary syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 365.
- Zaidi J, et al.** Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1995; 10: 1992.

Recebido em 09/03/2000

Aceito em 26/04/2000

Avaliação de uma combinação estro-progestativa sequencial contendo valerato de estradiol e acetato de medroxiprogesterona no controle dos sintomas climatéricos, ciclo menstrual e efeitos sobre o perfil lipídico em mulheres na peri-menopausa.

Estradiol valerate and medroxiprogesterone acetate treatment in climacteric patients: effects on symptoms, menstrual cycle and lipidic profile

Salim Wehba⁽¹⁾, José Amaldo de Souza Ferreira⁽¹⁾, César Eduardo Fernandes⁽¹⁾,
Lúcia Helena Azevedo⁽¹⁾, Nilson Roberto de Melo⁽²⁾, Aarão Mendes Pinto Neto⁽³⁾,
Edmund Chada Baracat⁽⁴⁾, Lucas Viana Machado⁽⁵⁾

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar o efeito sobre a sintomatologia climatérica, ciclo menstrual e perfil lipídico de uma combinação estro-progestativa, em esquema ciclico-sequencial, contendo 2,0 mg de valerato de estradiol e 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (Dilena®), em mulheres na peri-menopausa.

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

MATERIAL E MÉTODOS: 67 mulheres na perimenopausa foram tratadas com a combinação estro-progestativa mencionada, por via oral, durante um período de 6 meses. Foram avaliados antes, durante e ao término do uso da medicação os seguintes parâmetros: Índice de Kuppman, número de fogachos, características do fluxo menstrual e perfil lipídico.

RESULTADOS: A severidade e a frequência da sintomatologia climatérica diminuiu significativamente com o tratamento, bem como o número de fogachos, quando avaliado isoladamente. O sangramento menstrual esteve presente em 95% das mulheres, predominantemente na forma de ciclos regulares (89,5%) e com intensidade semelhante aos ciclos anteriores ao uso da medicação, das pacientes. Na avaliação dos níveis de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes antes e após o tratamento.

CONCLUSÃO: A associação de valerato de estradiol e medroxiprogesterona, nas doses e esquema utilizados, é uma boa opção de tratamento na perimenopausa, por resultar em altos índices de remissão dos sintomas climatéricos, promover regularidade menstrual e não alterar o perfil lipídico.

UNITERMOS: Peri-menopausa; Sintomas Climatéricos; Estrogênio; Progesterona.

Introdução

Os estrogênios são efetivos no alívio das queixas climatéricas e previnem a perda óssea da pós-menopausa, diminuindo a incidência de fraturas osteoporóticas que ocorre com o avançar da idade. Tem efeitos metabólicos importantes, diminuindo as frações aterogênicas do colesterol e melhorando o HDL-colesterol, proporcionando um perfil lipídico que,

associado a efeitos diretos do estrogênio sobre a parede vascular, favorecem a diminuição das doenças cardiovasculares na mulher, índice que pode atingir um valor de 50% (Lobo *et al*, 1989).

Por outro lado, estrogênios usados isoladamente por tempo prolongado, podem predispor às hiperplasias endometriais e aumentar o risco de carcinoma de endométrio, fatos observados em diversos estudos que mostraram um aumento do risco variando de 1,8 a 12 vezes (Smith *et al*, 1975, Antunes, 1979, Hulka, 1980). Os dados da literatura mostram que a incidência do câncer endometrial se manteve relativamente estável até 1970 e a partir desta data, registrou-se nítida elevação em sua frequência, devido principalmente ao uso indiscriminado de estrogênio exógeno (Weiss *et al*, 1976). O endométrio na pós-menopausa é, portanto, sensível aos estrogênios, exibindo nítidas modificações estruturais decorrentes da maior atividade mitótica tanto nas células glandulares quan-

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

² Disciplina de Ginecologia da Universidade de São Paulo

³ Departamento de Tocoginecologia – CAISM – UNICAMP

⁴ Disciplina de Ginecologia da UNIFESP

⁵ Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço para correspondência: Dr. Salim Wehba
Avenida Indianópolis, 2700 - Indianópolis
CEP 04062-003 - São Paulo - SP

to estromais (Baracat, 1991).

Necessário se faz, portanto, associar à reposição estrogênica, os progestogênios, substâncias que, como a progesterona, tem a capacidade de transformar endométrio proliferado em endométrio secretor, permitindo uma diminuição do risco para as hiperplasias e câncer de endométrio (Gam brell *et al*, 1978). Progestogênios adicionados por pelo menos 10 dias de cada ciclo de tratamento tem demonstrado proteção contra as hiperplasias endometriais, e os regimes combinados de estro-progestativos tornaram-se comuns para o uso em mulheres não hysterectomizadas (Hammond *et al*, 1979).

Dois grupos principais de progestogênios tem sido utilizados para a terapia de reposição hormonal: os derivados da 19-nortestosterona, que possuem alguma atividade androgênica, e os derivados alquilados ou halogenados do acetoxiprogesterona, que são considerados progestogênios puros, por serem desprovidos de atividade estrogênica ou androgênica. O acetato de medroxiprogesterona é um dos progestogênios que foram mais largamente utilizados (Neumann, 1978).

A adição dos progestogênios à terapia de reposição estrogênica (TRH) não é isenta de efeitos colaterais, tendo vários estudos evidenciado que alguns progestogênios podem se opor aos efeitos benéficos dos estrogênios no metabolismo dos lipídeos e das lipoproteínas, a depender da dose, da duração e da via de administração utilizadas no tratamento (Lobo *et al*, 1989, Woodruff *et al*, 1994). No uso prolongado, tem crucial importância o uso de uma combinação estro-progestativa, com um componente progestogênico que afete o mínimo possível o metabolismo lipídico e que ao mesmo tempo proteja o endométrio, condição que pode ser obtida com o acetato de medroxiprogesterona (AMP), substância proposta por alguns autores como o progestogênio ideal para a TRH do climatério, por provocar menos efeitos colaterais (Neumann, 1978, Lobo *et al*, 1989).

O sangramento de privação, presente quando da administração cíclica de estrogênios isolados ou associados aos progestogênios é, quando irregular, motivo frequente de desistência do tratamento. Por outro lado, parte das mulheres referem sentir-se bem com o sangramento cíclico, previsível e de pequena monta, que lhes proporciona sensação de manutenção da feminilidade e de retardo no envelhecimento (Deykin *et al*, 1966, Ballinger, 1975).

A peri-menopausa abrange um período parcial que antecede a instalação da menopausa até dois anos após, desde que os sinais ou sintomas da deficiência estrogênica já estejam presentes. Pode ter início a partir do 40 anos e tem como um dos primeiros sinais a irregularidade menstrual. Apesar do fato de neste período ainda persistir alguma produção estrogênica, esta muitas vezes não é suficiente para impedir o aparecimento das alterações já referidas. Torna-se, portanto importante estabelecer um tratamento, respeitando-se o intervalo menstrual e a ciclicidade da produção hormonal ovariana. O uso de uma combinação estro-progestativa sequencial tendo como princípios hormonais o valerato de estradiol (E_2 V) e o acetato de medroxiprogesterona (AMP) é uma das opções terapêuticas a serem utilizadas neste período.

Com a finalidade de avaliar o efeito da combinação destes compostos sobre o controle das queixas climatéricas,

ciclo menstrual e metabolismo lipídico, em mulheres na peri-menopausa, realizamos este estudo, utilizando uma nova preparação, com 21 comprimidos contendo valerato de estradiol (2,0 mg) e nos últimos 10 comprimidos, associativamente, o acetato de medroxiprogesterona na dose de 10 mg (Dilena®).

Pacientes e Métodos

Este foi um estudo multicêntrico, aberto, não comparativo para avaliar os efeitos do Dilena® na intensidade e frequência das queixas climatéricas, ciclo menstrual e metabolismo lipídico, em mulheres na peri-menopausa.

Foram incluídas no estudo 67 mulheres, seguindo os seguintes critérios de inclusão: mulheres saudáveis, com útero, em boas condições físicas e mentais, na peri-menopausa, com irregularidade menstrual há pelo menos 3 ciclos ou amenorréia por um período inferior ou igual a 12 meses e apresentando sintomas climatéricos, dentre eles os fogachos. A idade máxima permitida foi de 55 anos e todas as mulheres assinaram um termo de consentimento informado na primeira visita, antes da realização dos exames laboratoriais iniciais.

Não puderam participar do estudo mulheres que apresentassem: gestação, colpocitologia oncológica classe III, IV ou V, sangramento vaginal não diagnosticado, achados sugestivos de doença maligna da mama, conhecimento ou suspeita de tumores estrógeno-dependentes, miomas ou pólipos endometriais, endometriose ou hiperplasia endometrial, obesidade ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), diabetes melito (glicemia de jejum $> 140 \text{ mg/dl}$), doenças neurológicas (Parkinson, epilepsia, AVC, esclerose múltipla, neuropatia), alcoolismo, Síndrome de Rotor ou Dubin-Johnson, doença cardiovascular ou cerebrovascular (tromboflebite, processo trombo-embólico) ou antecedentes destas situações, problemas renais ou hepáticos graves, hipertensão arterial severa ($PAS > 180 \text{ mmHg}$ ou $PAD > 180 \text{ mmHg}$), dislipidemia familiar severa, anemia falciforme e neoplasia maligna de qualquer tipo. Foram também considerados como fatores de exclusão, o uso no momento ou nos 30 dias anteriores ao estudo, de antidiabéticos, clonidina, digoxina, tranqüilizantes, antidepressivos, citostáticos, e dopaminérgicos, assim como o uso no momento ou nos 3 meses que precederam o estudo, de estrogênios e/ou drogas com influência nas queixas climatéricas e dispositivo intra uterino (DIU).

O período de tratamento foi de 24 semanas (6 ciclos) e o acompanhamento se fez com visitas a cada 2 meses, nos ciclos 1, 2, 4 e 6. As pacientes em amenorréia iniciaram o uso do medicamento imediatamente à primeira visita, enquanto que as que menstruavam passaram a utilizá-lo a partir do 5 dia da menstruação seguinte. Os comprimidos foram tomados na seqüência indicada pelos números contidos no verso da cartela, iniciando-se pelos comprimidos brancos e posteriormente os azuis. Após o término da cartela seguia-se uma pausa de 7 dias, período em que poderia ocorrer um sangramento por privação. Iniciava-se nova cartela 8 dias após o término da cartela seguinte, independente do estado menstrual.

Para análise da severidade e frequência das queixas climatéricas foi utilizado o Índice Menopausal de Kupperman

em todas as visitas de controle. Foram considerados leves, índices de Kupperman até 19; moderados entre 20 e 35 e severo quando acima de 35. Os resultados do Índice de Kupperman e do número de fogachos foram analisados estatisticamente pelo teste estatístico paramétrico, Análise de Variância. Também foi utilizada uma Escala Visual Analógica de 10 centímetros de comprimento, tendo do lado esquerdo a indicação ausente e do lado direito a indicação muito intenso, onde as pacientes graduaram a intensidade dos seus sintomas climatéricos.

O ciclo menstrual foi avaliado através das respostas a cinco questões:

- a paciente esqueceu de tomar algum comprimido?
- ocorreu sangramento menstrual após o ciclo?
- intensidade do sangramento após o ciclo?
- ocorreu sangramento irregular após o ciclo?
- ocorreu dismenorréia durante o ciclo?

Os resultados foram avaliados pelo método estatístico não paramétrico, teste Q de Cochran. A evolução analógica de cada um dos sintomas foi testada através do teste não paramétrico, Prova de Friedman.

O perfil lipídico, com dosagens antes do tratamento e após 6 meses foi realizado pelas dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides. A comparação estatística foi feita pelo método t de Student.

Em todos os testes estatísticos o nível de significância adotado foi de 5%.

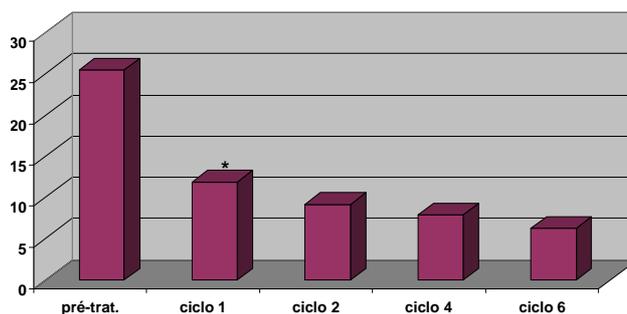
Resultados

Das 67 mulheres incluídas no estudo, 58 (86,6%) completaram os 6 ciclos de tratamento. A média de idade foi de 47,6 anos, com variação de 36 a 55 anos. As características demográficas encontram-se dispostas na tabela I.

Tabela I - Características demográficas (n = 67 pacientes)

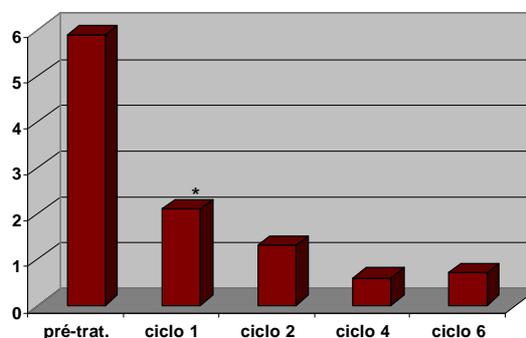
Idade (anos)	média ± dp Amplitude	47.6 ± 4.0 36 - 55
Altura (cm)	Média ± dp Amplitude	158.4 ± 6.4 143 - 176
Peso (kg)	Média ± dp Amplitude	64.2 ± 10.9 36 - 92.4
Menarca (anos)	média ± dp amplitude	13.1 ± 1.8 9 - 17
Gestações	média ± dp amplitude	3.3 ± 1.9 0 - 8
Partos	média ± dp amplitude	2.5 ± 1.5 0 - 6
Fumante		No. (%)
	sim	8 (12.1%)
	não	58 (87.9%)
	total	66 (100%)
	sem informação	1

A sintomatologia climatérica, avaliada pela média da soma dos índices de Kupperman em cada ciclo, decresceu progressivamente a partir do 1º ciclo: no pré-tratamento foi 25,5, no ciclo 1 foi 11,9, no ciclo 2 decresceu para 9,2, no ciclo 4 a média foi 7,9 e ao término do ciclo 6 (pós-tratamento) foi 6,3 (figura 1). A sintomatologia leve de acordo com o índice de Kupperman, evoluiu de 28,4% no pré-tratamento para 85,1% e 94,9% respectivamente, nos ciclos 1 e 6 (tabela II). A incidência dos fogachos diários diminuiu de 5,9 fogachos por dia no pré-tratamento para 0,7 ao final do 6 ciclo (figura 2). Estes resultados mostraram-se significantes a partir do 1º ciclo de tratamento. A Escala Visual Analógica também mostrou uma melhora significativa a partir do ciclo 1, para todos os sintomas avaliados: ondas de calor, vagina seca, palpitações, cansaço e tensão mamária.



* p < 0,001 (a partir do ciclo 1)

Figura 1 - Índice Menopausal de Kupperman - Avaliação da soma total de escores



p < 0,001 (a partir do ciclo 1)

Figura 2 - Número de fogachos por dia - Evolução durante o tratamento.

Na avaliação dos ciclos menstruais, a proporção de pacientes que esqueceram de tomar algum comprimido, em média 1 ou 2, foi de aproximadamente 10%. A ocorrência de sangramento menstrual esteve presente em 95% das pacientes, proporção constantemente estável ao longo do estudo. O sangramento variou de 4 a 6 dias, média de 5 dias, e a intensidade do sangramento também não se alterou durante todo o tratamento, sendo menor ou igual que os ciclos no pré-tratamento, para a maioria das pacientes. A presença de sangramento irregular do tipo *spotting* ou sangramento intermenstrual foi de 17,9% no 1º ciclo diminuindo para 10,5% após o 6º ciclo, diferença estatisticamente significativa (tabela III). A dismenorréia esteve presente em 25% das pacientes, na maioria das vezes de grau leve, sendo esta proporção estável ao longo do estudo.

Tabela II - Índice Menopausal de Kupperman. Evolução da soma total de escores

Classes:	Pré-trat.		Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 4		Ciclo 6		Comparação estatística*
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Leve (até 19)	19	28,4	57	85,1	62	95,4	59	93,7	56	94,9	P < 0.001
Moderado (20 - 35)	41	61,2	10	14,9	3	4,6	4	6,3	3	5,1	
Severo (acima 35)	7	10,4	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total	67	100	67	100	65	100	63	100	59	100	
s.i.	-	-	-	-	2	-	4	-	9	-	

* Prova de Friedman: significativa a partir do ciclo 1
s.i. - sem informação

Tabela III - Avaliação dos ciclos menstruais- Ocorrência de sangramento irregular

	Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3		Ciclo 4		Ciclo 5		Ciclo 6		Comparação estatística*
	No.	%											
Sim	12	17,9	6	9,5	11	17,7	5	8,2	4	6,9	6	10,5	n.s.
Não	55	82,1	57	90,5	51	82,3	56	91,8	54	93,1	51	89,5	
Total	67	100	63	100	62	100	61	100	58	100	57	100	
s.i.	-	-	4	-	5	-	6	-	9	-	10	-	

* Teste Q de Cochran: não significativa
s.i. - sem informação

O perfil lipídico, representado pelas dosagens de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides, não apresentou diferença estatística

quando comparadas as dosagens pré-tratamento e as dosagens após os 6 ciclos (tabela IV).

Tabela IV- Perfil Lipídico Avaliação antes e após 6 meses de tratamento

		Pré-tratam.	Ciclo 6	comparação estatística*
Colesterol Total	médias ± dp amplitude	212.7 ± 45.3 101 - 424	214.6 ± 40.6 147 - 343	n.s.
HDL colesterol	médias ± dp amplitude	46.4 ± 12.2 24 - 80	51.0 ± 144.3 22 - 93.2	n.s.
VLDL colesterol	médias ± dp amplitude	27.5 ± 14.3 9 - 79	27.9 ± 16.8 1 - 92	n.s.
LDL colesterol	médias ± dp amplitude	141.2 ± 37.2 63 - 315	136.0 ± 38.1 62 - 247	n.s.
triglicérides	médias ± dp amplitude	137.0 ± 73.0 35 - 397	138.7 ± 83.8 57 - 464	n.s.

* Teste t de Student: não significativa

Eventos adversos

A taxa de ocorrência de eventos adversos foi de 9% (6 pacientes), sendo o evento mais freqüente a cefaléia. A maioria dos eventos adversa foi de intensidade leve, apenas uma paciente interrompeu o estudo por distúrbio gástrico.

Discussão

Face à inerente necessidade do tratamento de reposição estrogênica, associado aos progestogênios nas mulheres na pós-menopausa e sintomáticas, que apresentam útero, tem

fundamental importância estabelecer esquemas de tratamento que proporcionem todos os benefícios já largamente divulgados da reposição estrogênica, que sejam desprovidos de eventuais adversos importantes e que quando cíclicos permitam um padrão menstrual satisfatório.

O período de transição menopausal tem nas suas características principais, a mudança da ocorrência de um padrão de fertilidade normal, com ciclos ovulatórios bem caracterizados, para um perfil hormonal próprio da pós-menopausa, com baixa produção estrogênica e progestogênica e altos níveis de gonadotrofinas. A incidência de sangramento uterino disfuncional e histerectomias é máxima durante este período e a incidência de sintomas é semelhante ao período da pós-menopausa (Flowers *et al*, 1983). Destacam-se entre os sintomas, os fogachos, a sudorese, os distúrbios sexuais e os sintomas psicológicos, que parecem atingir sua intensidade máxima nesta fase, gerando uma perda da sensação de bem estar e uma queda da qualidade de vida (Antunes *et al*, 1979).

O uso do valerato de estradiol associado ao acetato de medroxiprogesterona nas doses já anteriormente citadas, em mulheres no período de transição menopausal, mostrou-se bastante eficaz no controle das queixas climatéricas, proporcionando uma melhora da sintomatologia em 94,9% das mulheres. A efetividade da terapia estrogênica na remissão dos fogachos e outros sintomas climatéricos já foi anteriormente referido por vários autores. Assim Coope *et al*. (1975), mostraram uma diminuição dos fogachos em 94% das pacientes após 3 meses de tratamento com estrogênios conjugados (1,25 mg/dia), enquanto que em usuárias de placebo este fato se deu em apenas 62%. Em outro estudo Campbell & Whitehead, (1977) observaram melhora da sintomatologia climatérica em 40-50% das mulheres utilizando 1,25 mg/dia de estrogênios conjugados e apenas 10% nas usuárias de placebo. A via transdérmica também mostrou-se eficaz no controle dos sintomas climatéricos, proporcionando declínio nos índices de avaliação do estado menopausal que variaram de 85% a 91% (Steingold, 1985, Haas *et al*, 1988). A eficácia do valerato de estradiol no controle das queixas climatéricas já foi anteriormente observada por vários autores, em diferentes associações com progestogênios utilizados de forma cíclica (Marslew *et al*, 1991, Haenggi *et al*, 1993, Egarter *et al*, 1996).

O efeito sobre as ondas de calor não é imediato e o benefício total pode ser atingido apenas após alguns meses do início do tratamento e podem persistir por algum tempo mesmo após o término (Kronenberg, 1994). Este padrão de resposta foi o mesmo observado neste estudo, a melhora dos sintomas climatéricos foi progressiva com o evoluir do tratamento e manteve-se após o término do último ciclo de tratamento.

O sangramento de privação, presente frente à administração cíclica de estrogênios isolados ou associados aos progestogênios, é muitas vezes motivo de diminuição das taxas de aderência ao tratamento, principalmente quando irregular (Flowers *et al*, 1983, Archer *et al*, 1994). Por outro lado, parte das mulheres refere sentir-se bem com o sangramento cíclico, previsível e de pequena monta (Ballinger, 1975). Para o sucesso da hormonioterapia de reposição no climatério e para

a obtenção máxima dos benefícios é fundamental a continuidade do tratamento. Estudos recentes mostram que 20% das mulheres que iniciam a TRH, a interrompem após nove meses e 80% ao final de cinco anos. Um dos fatores motivadores desta interrupção é o sangramento irregular (Gangar, 1993). A dose, o tipo e a duração do uso cíclico dos progestogênios parecem ter influência sobre o padrão menstrual e, portanto sobre a adesão ao tratamento (Archer *et al*, 1994, Jamieson *et al*, 1994). Egarter *et al*, (1996) comparando mulheres utilizando a associação de E2V/AMP, de forma cíclica sequencial, com estrogênios conjugados/medrogestona no mesmo esquema de tratamento, encontraram fluxos menstruais mais curtos na primeira associação. A regularidade menstrual esteve presente em percentagem bastante alta, em outros estudos utilizando E2V/AMP. Assim, Byrjalsen *et al*, (1992) observaram que a maioria dos sangramentos iniciava após 9 a 12 dias da adição dos progestogênios; Wehba (1997) obteve 95,4% de regularidade menstrual, com sangramentos com duração média de 3 a 4 dias, em estudo com 354 mulheres (Byrjalsen, 1992, Wehba, 1997). A associação usada neste estudo resultou em aproximadamente 90% de ciclos regulares a partir do 2º ciclo de tratamento, fluxo de pequena monta, duração do sangramento semelhante ao padrão anterior ao uso da hormonioterapia e baixa incidência de dismenorréia, resultados bastante satisfatórios para a manutenção da terapia.

A adição dos progestogênios à terapia de reposição estrogênica não é desprovida de efeitos indesejáveis e dentre eles a perda do benefício cardiovascular obtido com a estrogênio-terapia. Os progestogênios podem afetar o metabolismo lipídico de maneira adversa, aumentando a fração LDL-colesterol e diminuindo o HDL-colesterol, sendo, entretanto estes efeitos dependentes do tipo de progestogênio, da dose utilizada, da via de administração e da duração do tratamento (Lobo *et al*, 1989, Woodruff *et al*, 1994). Hirvonen *et al*., em 1981 avaliaram o efeito de diferentes tipos de progestogênios em três grupos de mulheres na pós-menopausa, tratadas por dois ciclos consecutivos de 3 semanas, intercaladas com uma semana livre de medicação, usando valerato de estradiol, 2,0 mg por dia e três diferentes progestogênios administrados nos últimos 10 dias de cada ciclo, sendo eles o acetato de noretindrone (10 mg/dia), o acetato de medroxiprogesterona (10 mg/dia) e o norgestrel (0,5 mg/dia). Seus resultados mostraram um decréscimo no colesterol total em todos os grupos, enquanto que a diminuição da fração HDL-colesterol somente ocorreu nos grupos utilizando o acetato de noretindrone e o norgestrel, reafirmando desta forma que os progestogênios derivados da 19-nortestosterona, nas doses utilizadas, reverteram os benefícios obtidos com a estrogênio-terapia na pós-menopausa, enquanto que o acetato de medroxiprogesterona não acarreta tal efeito (Hirvonen *et al*, 1981). “The Writing Group for the PEPI Trial” (1995) mostrou aumentos dos níveis de HDL-colesterol, diminuição do LDL-colesterol e nenhum alteração nos níveis de triglicérides, em esquema de estrogênio-terapia (estrogênios conjugados 0,625 mg/dia) associada ao acetato de medroxiprogesterona durante 12 dias por mês, na dose de 10,0 mg/dia. Egarter *et al*, (1996) estudando mulheres utilizando o

mesmo esquema de tratamento por nós utilizado, durante 6 meses, não observaram ao final do tratamento, alterações nos níveis de colesterol total e HDL-colesterol, enquanto houve redução nos níveis de LDL-colesterol. No esquema utilizado neste estudo, a associação valerato de estradiol e acetato de medroxiprogesterona não promoveu efeitos deletérios sobre o metabolismo lipídico, mostrando ser este esquema de tratamento adequado para a reposição hormonal do climatério.

Concluímos com este estudo que a associação do valerato de estradiol e acetato de medroxiprogesterona em esquema cíclico de reposição hormonal, é uma boa opção de tratamento na perimenopausa por acarretar altos índices de remissão da sintomatologia climatérica, promover regularidade menstrual na maioria dos casos e não alterar o metabolismo lipídico.

Conflito de interesses:

Este trabalho teve o patrocínio da Organon do Brasil

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the effect of a biphasic sequential preparation containing estradiol valerate 2mg and medroxyprogesterone acetate 10 mg(Dilena®) on climacteric symptoms, cycle control and lipid metabolism on perimenopausal woman.

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

MATERIAL AND METHOD: 67 perimenopausal women were treated with the mentioned preparation during a period of 6 months. The following assessments were performed before and during the treatment: Kupperman Index, number of hot flushes, Visual Analogic Scale, cycle control and lipid profile.

RESULTS: There was significant decrease on severity and frequency of climacteric symptoms as well as the number of hot flushes during the treatment. 95% of the women had menstrual bleeding and the majority of cycles were regular. There were no significant changes in serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and triglycerides.

CONCLUSION: The estrogen/progestogen preparation evaluated is a good option to treat perimenopausal women not only for resulting in climacteric symptoms remission and good cycle control but also for not changing the lipid profile.

UNITERMS: Perimenopause; Climacteric Symptom; Estrogen; Progestogen.

Referências Bibliográficas

- Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB et al.** Endometrial cancer and estrogen use: report of a large case-control study. *N Engl J Med*, 1979; 300: 9.
- Archer MD, Pickar JH, Bottiglioni F.** Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol*, 1994; 83: 686.
- Ballinger CB.** Psychiatric morbidity and the menopause, screening of general population sample. *Br Med J*, 1975; 3: 334.
- Baracat EC.** – Aspectos morfológicos e morfométricos do endométrio humano na pós-menopausa, antes e após estrogênio terapia oral e transdérmica. São Paulo, 1991. (Tese de Docência Livre – Escola Paulista de Medicina)
- Byrjalsen I, Thormann L, Meinecke B, Riis BJ, Christiansen C.** Sequential estrogen and progestogen therapy: assessment of progestational effects on the postmenopausal endometrium. *Obstet & Gynecol*, 1992; 79: 523.
- Campbell S, Whitehead M.** Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol*, 1977; 4: 31.
- Coope J, Thompson JM, Poller L.** Effects of “natural oestrogen” replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting. *Br Med J*, 1975; 4: 139.
- Deykin EY, Jabson S, Klerman G, Solomon M.** The empty nest: psychosocial aspects of conflict between depressed women and their grown children. *Am J Psychiatric*, 1966; 122: Haas *et al*, 198822.
- Egarter C, Geurts P, Boschitsch E, Speiser P, Huber J.** The effects of estradiol valerate plus medroxyprogesterone acetate and conjugated estrogens plus medrogestone on climacteric symptoms and metabolic variables in perimenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1996; 75: 386.
- Flowers Jr CE, Wilborn WH, Hyde BM.** Mechanisms of uterine bleeding in postmenopausal patients receiving estrogen alone or with a progestin. *Obstet Gynecol*, 1983; 61: 135.
- Gambrell Jr RD, Castaneda TA, Ricci CA.** Management of postmenopausal bleeding to prevent endometrial cancer. *Maturitas*, 1978; 1: 99.
- Gangar K, Key E.** Individualising. *Practitioner*, 1993; 237: 358.
- Haas S, Walsh B, Evans S, Krache M, Ravnikar V, Schiff I.** The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six-week period. *Obstet Gynecol*, 1988; 71: 671.

- Haengi W, Birkhaeuser MH.** A new peroral estrogen/progestin combination for postmenopausal hormone substitution: an open multicentric field study. *Maturitas*, 1993; 16: 11.
- Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, et al.** Effects of long-term estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*, 1979; 133:525.
- Hirvonen E, Malkonen M, Manninen V.** Effects of different progestins on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med*, 1981; 304: 560.
- Hulka B.** Effect of exogenous estrogens on postmenopausal women: the epidemiologic evidence. *Obstet Gynecol Surv*, 1980; 35:389.
- Jamieson MA, Reid RL.** Compliance with menopausal hormone replacement therapy. In: Lorrain, J.; Plouffe Junior, L.; Ravnkar, V.; Speroff, L.; Watts, N. – *Comprehensive management of menopause*. New York, Spring Verlag, 1994; p.309.
- Kronenberg F.** Hot flashes. In: Lobo, R. – *Treatment of the postmenopausal woman. Basic and clinical aspects*. New York, Raven Press, 1994; p. 97.
- Lobo RA, Whitehead MI.** Too much of a good thing? Use of progestogens in the menopause: an international consensus statement. *Fertil Steril*, 1989; 51: 229.
- Marslew U, Riis BJ, Christiansen C.** Desogestrel in hormone replacement therapy: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms and bleeding. *Eur J Clin Invest*, 1991; 21: 601.
- Neumann F.** The physiological action of progesterone and the pharmacological effects of progestogens – a short review. *Postgrad Med J* 1978; 54: Suppl 2: 11.
- Smith D C, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL.** Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med*, 1975; 3: 1164.
- Steingold KA.** Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 627.
- The Writing Group for the PEPI Trial.** - Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199.
- Wehba S.** Avaliação clínica de um esquema seqüencial de terapia de reposição hormonal contendo acetato de medroxiprogesterona e valerato de estradiol em mulheres climatéricas. In: XV FIGO, Copenhagen, 1997. *Anais*. Copenhagen, 1997.
- Weiss NS, Szekely DR, Austin DF.** Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med* 1976; 294: 1259.
- Woodruff J, Pickar JH.** Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213.

Recebido em 05/04/2000

Aceito em 15/05/2000

Disgenesias gonadais – estudo de 84 pacientes

Gonadal dysgenesis – study of 84 patients

Adriane de André Cardoso, Anna Lúcia Bignardi de Soares Brisola,
Femanda Villar Fonseca, Arcélio Cameiro Teixeira, Mauri José Piazza

RESUMO

OBJETIVOS: Este estudo pretende avaliar as pacientes portadoras de disgenesia gonadal atendidas no período de janeiro de 1970 a maio de 1999 no Serviço de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Realizou-se estudo retrospectivo das 84 pacientes com disgenesia gonadal atendidas no ambulatório de Ginecologia Endócrina deste serviço.

RESULTADOS: Das 84 pacientes estudadas, 39 (46,43%) tiveram o diagnóstico de disgenesia gônado-somática (grupo I); 41 delas (48,81%) tiveram o diagnóstico de disgenesia gonadal pura (grupo II) e em quatro (4,76%), o diagnóstico foi de disgenesia gonadal mista (grupo III).

CONCLUSÕES: O presente estudo analisou e concluiu que conveniente observação clínica e laboratorial é importante para a orientação e prognóstico das pacientes portadoras de disgenesias gonadais. Discute-se a orientação medicamentosa e cirúrgica nesta entidade.

UNITERMOS: Amenorréia; Disgenesia gonadal; Infertilidade

Introdução

A ocorrência das disgenesias gonadais é infrequente, mas exige atenção para o seu diagnóstico e conduta terapêutica. O diagnóstico precoce destas pacientes com amenorréia primária ou com retardo do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários é mister nesta entidade, como sejam a disgenesia gônado-somática, disgenesia gonadal pura e, infreqüentemente, nas disgenesias gonadais mistas.

Materiais e métodos

Realizou-se estudo retrospectivo das 84 pacientes atendidas no ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de janeiro de 1970 a maio de 1999, com o diagnóstico de disgenesia gonádica. Aplicou-se a cada paciente, um protocolo de estudo, onde foram coletados dados de sua ficha clínica, entre os quais a idade ao diagnóstico, a queixa inicial, a presença de cromatina sexual ou o cariótipo, a existência de anomalias as-

sociadas, bem como o tratamento instituído.

Resultados

Das 84 pacientes estudadas, 39 (46,43%) tiveram o diagnóstico de disgenesia gônado-somática (DGS-grupo I); 41 delas (48,81%) tiveram o diagnóstico de disgenesia gonadal pura (DGP-grupo II) e em quatro (4,76%), o diagnóstico foi de disgenesia gonadal mista (DGM-grupo III), conforme mostrado na figura 1. Todas, com exceção de uma paciente com diagnóstico de DGM, apresentavam registro civil como do sexo feminino.

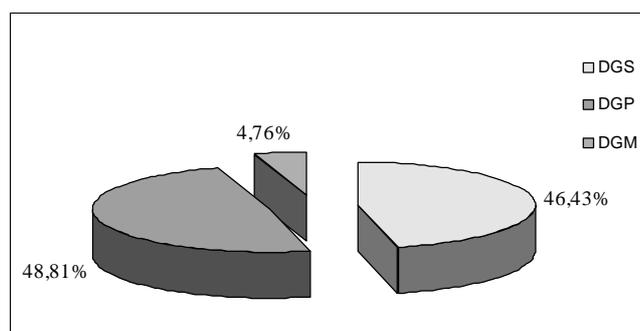


Figura 1 – Distribuição das pacientes por diagnóstico

Nos três grupos, a ausência de mênstruos (amenorréia primária), que apareceu tanto isoladamente como em associação a outras queixas, foi a queixa primordial mais freqüente (tabela I). Seguindo a amenorréia primária, tem-se a ausência de caracteres sexuais secundários e a baixa estatura. No grupo II, a amenorréia primária foi a única queixa inicial em 25 pacientes (60,98%). Outras queixas que surgiram nos grupos I e II, com menor freqüência, foram a ocorrência de uma única menstruação na adolescência, a parada da menstruação (amenorréia secundária), dispareunia, infertilidade e “síndrome de Turner” ou “disgenesia gonadal” em pacientes que já haviam procurado outro serviço anteriormente. Em duas pacientes portadoras de DGM com genitália ambígua, a queixa inicial foi o engrossamento da voz e crescimento do pênis e de pêlos em época de puberdade ou a “impossibilidade de urinar em pé”. Esta última tinha registro civil como o do sexo masculino.

Tabela I – Queixa inicial das pacientes avaliadas distribuídas por diagnóstico *

QUEIXA INICIAL	DGS		DGP		DGM	
	N	%	N	%	n	%
Falta de mênstruos	31	79,49	34	82,93	2	50
Ausência de CSS	12	30,77	6	14,63	1	25
Baixa estatura	11	28,20	3	7,32	1	25
Outras	3	7,69	6	14,63	2	50

*A somatória em cada grupo é superior a 100%, pois muitas pacientes tinham mais de uma queixa à primeira consulta.
n= número de pacientes; CSS = Caracteres Sexuais Secundários

A idade média no momento do diagnóstico foi maior nas pacientes portadoras de DGP, grupo que apresentou também maior média de estatura, peso e envergadura na primeira

consulta. A média de idade ao diagnóstico foi menor no grupo com DGM e o grupo que apresentou as menores médias de estatura, peso e envergadura foi o grupo das pacientes portadoras de DGS.

Quanto aos órgãos genitais externos, no grupo I, todas apresentavam genitália externa feminina no momento do diagnóstico. No grupo II, 40 (97,56%) apresentavam genitália externa feminina e uma (2,44%), genitália ambígua. No grupo III, metade apresentava genitália externa feminina e metade, ambígua.

Em relação aos caracteres sexuais secundários femininos, estavam ausentes em 23 pacientes (58,97%) do grupo I, descritos com o pouco desenvolvidos em nove (23,08%) e como normais à primeira consulta em quatro (10,26%), sendo que três destas já haviam iniciado hormonioterapia. Sua presença ou ausência não foi avaliada em três pacientes (7,69%). No grupo II, estes caracteres apresentavam-se hipodesenvolvidos em 22 (53,66%), ausentes em nove (21,95%) e descritos como normais em seis pacientes (14,63%), três destas já em uso de hormônios, não havendo registro quanto a este dado em quatro pacientes (9,76%) deste grupo. No grupo III, não foram avaliados em uma paciente (25%) e estavam ausentes em duas (50%), sendo que uma apresentou masculinização em época puberal e, na primeira consulta em nosso serviço, tinha caracteres sexuais secundários masculinos.

Analizou-se também a presença de estigmas somáticos, sendo a baixa estatura, definida como a estatura adulta inferior a 150 cm em mulheres brasileiras, o mais freqüente nos três grupos, sendo que estes estigmas inexisiam em 30 pacientes (73,17%) com o diagnóstico de DGP. Na figura 2 observa-se a incidência dos estigmas apresentados pelas pacientes portadoras de DGS, em que, seguindo a baixa estatura, temos a existência de cúbito valgo, pescoço em esfinge, baixa implantação de cabelos na nuca e a presença de múltiplos nevos pigmentados como estigmas mais freqüentes.

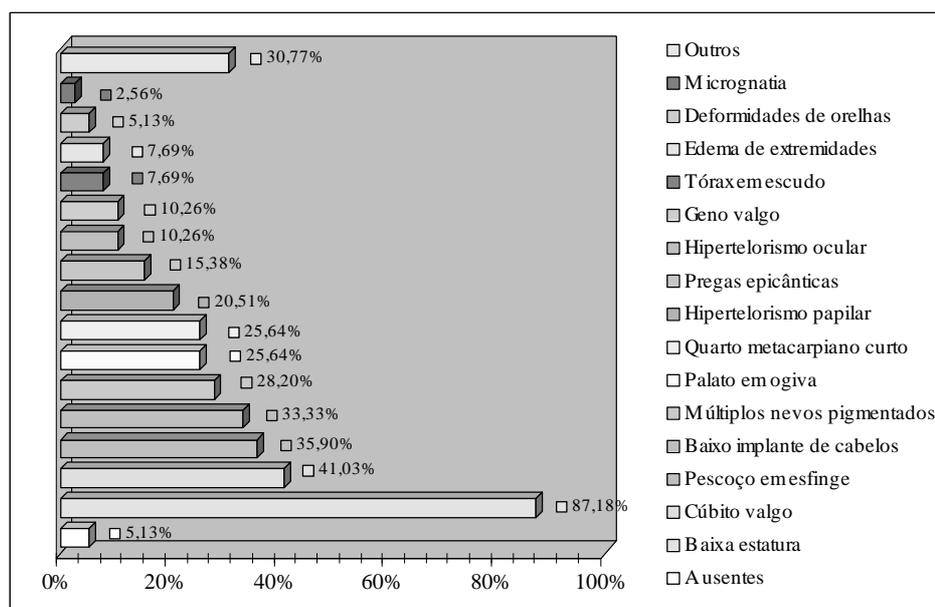


Figura 2 - Estigmas somáticos nas pacientes portadoras de disgenesia gônado-somática

Realizou-se estudo genético em 59 das 84 pacientes, pesquisando-se cromatina sexual; o cariótipo foi realizado em 34 pacientes. No grupo I, a maioria das pacientes (51,28%) em que se pesquisou cromatina sexual teve resultado negativo. O cariótipo predominante foi 45,X (12,82%), seguido por 46,XX (10,26%). No grupo II, a pesquisa de cromatina sexual foi positiva na maioria das pacientes (48,78%) em que foi realizada; o cariótipo mais freqüente foi 46,XX (31,71%), seguido por 46,XY (7,32%), caracterizando a síndrome de Swyer. Nos casos de DGM (grupo III), a cromatina sexual foi negativa nas três pacientes em que foi pesquisada. Os resultados completos podem ser vistos nas tabelas II e III.

Tabela II – Pesquisa de cromatina sexual nas pacientes distribuídas por diagnóstico

CROMATINA SEXUAL	DGS		DGP		DGM	
	n	%	n	%	n	%
Positiva	8	20,52	20	48,78	0	-
Baixa positividade	1	2,56	2	4,88	0	-
Negativa	20	51,28	5	12,19	3	75
Não realizada	10	25,64	14	34,15	1	25
TOTAL	39	100	41	100	4	100

Tabela III – Cariótipo nas pacientes distribuídas por diagnóstico

CARIÓ TIPO	DGS		DGP		DGM	
	n	%	n	%	n	%
46,XX	4	10,26	13	31,71	0	-
46,XY	0	-	3	7,32	1	25
45,X	5	12,82	0	-	0	-
45,X / 46,XY	3	7,69	0	-	1	25
45,X / 46,XX	2	5,13	1	2,44	0	-
45,X / 46,XX / 47,XXX	1	2,56	0	-	0	-
Não realizado	24	61,54	24	58,53	2	50
TOTAL	39	100	41	100	4	100

Quanto às malformações associadas, entre as pacientes com diagnóstico de DGS, observou-se em duas a existência de coarctação da aorta; em outra, observou-se a existência de estenose pulmonar congênita; uma paciente apresentava sopro cardíaco sistólico intenso e uma paciente apresentava displasia renal cística, a qual foi a óbito no período neonatal. Entre as pacientes portadoras de DGP, observou-se associação da disgenesia gonádica à síndrome de Down e comunicação inter-atrial. Uma paciente apresentou comunicação interventricular e persistência do canal arterial e, outra, oligofrenia. Não foram observadas anomalias associadas nas pacientes portadoras de DGM.

Em relação ao tratamento instituído (tabela IV), todas as pacientes do grupo I em que se menciona o tratamento em sua ficha clínica, foram submetidas à reposição hormonal. Em duas, também se realizou gonadectomia, sendo que uma apre-

sentava cromatina sexual negativa e cariótipo 45,X e outra, cromatina sexual positiva e cariótipo 45,X / 46,XX. Já no grupo II, 28 pacientes foram submetidas exclusivamente à reposição hormonal. Duas receberam tratamento puramente cirúrgico, visto que uma apresentava microcalcificações em topografia das gônadas à ultra-sonografia pélvica e a outra apresentava pesquisa de cromatina sexual negativa. Em quatro, associou-se a gonadectomia à hormonioterapia, sendo que duas apresentavam pesquisa de cromatina sexual negativa e cariótipo 46,XY. No grupo III, as três pacientes com pesquisa de cromatina sexual negativa foram submetidas à cirurgia, sendo que em uma delas também se fez reposição de hormônios. Uma das pacientes do último grupo, com cariótipo 45,X / 46,XY, foi tratada apenas clinicamente.

Tabela IV – Tratamento das pacientes distribuídas conforme o diagnóstico

TRATAMENTO	DGS*		DGP**		DGM	
	n	%	n	%	n	%
Clínico	33	84,61	28	68,29	1	25
Cirúrgico	0	-	2	4,88	2	50
Clínico + Cirúrgico	2	5,13	4	9,76	1	25
Não especificado	3	7,69	6	14,63	0	-
TOTAL	38	97,43	40	97,56	4	100

* Uma paciente foi a óbito em período neonatal por insuficiência respiratória aguda.

** Uma paciente foi a óbito em decorrência à doença não relacionada com a disgenesia gonadal antes de ser iniciado tratamento.

Discussão

Conforme descrito na literatura, a maioria das pacientes de nosso estudo apresentou-se à primeira consulta com queixa de ausência de menstruos (amenorréia primária). No grupo I, analisou-se o cariótipo de 15 das 39 pacientes portadoras de DGS. Porém, ao contrário do que se tem na literatura (Cotran *et al*, 1991), a maioria delas (66,67%) não apresentou monossomia do X: Delas, 26,67% apresentaram um cariótipo 46,XX, no qual pode haver anomalias estruturais de um cromossomo X, como a isocromossomia para seu braço longo, não detectadas pelas técnicas utilizadas de análise cariotípica; 40% apresentaram mosaicismo, mas ao contrário do descrito na literatura (Cotran *et al*, 1991; Wilson & Griffin, 1995) o mais encontrado foi 45,X / 46,XY, concordando apenas com a experiência de Tho & McDonough, (1981). Nossos resultados também discordam da literatura (Wilson & Griffin, 1995; Muram, 1996) ao demonstrar que 23,08% das pacientes avaliadas apresentavam algum desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos, sendo que cinco destas apresentavam resultado negativo para a pesquisa de cromatina sexual, duas apresentavam monossomia do X e duas, mosaicismo 45,X / 46,XY. Uma paciente com cariótipo 46,XX apresentava caracteres sexuais secundários femininos bem desenvolvidos, antes mesmo do início da hormonioterapia substitutiva.

Concordamos com a literatura (Muram, 1996; Nielsen, 1989) ao demonstrar que o estigma mais freqüentemente encontrado nas pacientes do grupo I foi a baixa estatura, porém a média de estatura em nosso grupo (135,12 cm) foi inferior à descrita na literatura (141 – 146 cm), por Muram, (1996). Os demais estigmas foram encontrados com menor freqüência do que a descrita na literatura, sendo que o *pterígio coli*, descrito como presente em 46% das pacientes portadoras de síndrome de Turner e variantes (Muram, 1996), não foi encontrado em nenhuma de nossas pacientes.

Em relação ao grupo II, a maioria de nossas pacientes apresentou pesquisa positiva de cromatina sexual e cariótipo 46,XX, concordando com Wilson & Griffin (1995). Entre nossas pacientes também havia um caso de três irmãs portadoras de disgenesia gonádica 46,XX. A estatura média (156,54 cm) foi normal, mas em 26,83% das pacientes em que se firmou o diagnóstico de DGP foram descritos estigmas turnerianos, sendo os mais encontrados a baixa estatura e o baixo implante de cabelos na nuca, ambos descritos em 24,39% das 41 pacientes deste grupo. Grande número de pacientes (68,98%) apresentou algum grau de feminização espontânea, porém em freqüência maior que a descrita por Wilson & Griffin (1995) (40%). Seis pacientes foram submetidas a gonadectomia, sendo que as indicações (cromatina sexual negativa, cariótipo 46,XY e presença de microcalcificações em topografia gonadal) foram semelhantes às encontradas na literatura (Bagnoli & Hayashida, 1994).

No grupo III, o resultado para pesquisa de cromatina sexual mais encontrado foi o negativo e, conforme o esperado pelo que se diz na literatura, duas pacientes tinham genitália ambígua (Wilson & Griffin, 1995). Houve um caso, semelhante ao que já foi anteriormente descrito (Baracat *et al*, 1995; Wilson & Griffin, 1995), de masculinização em época de puberdade, em paciente com cariótipo 46,XY e gônada disgenética de um lado e testículo contralateral. As três pacientes submetidas à cirurgia apresentavam cromatina sexual negativa, concordando com as indicações para gonadectomia anteriormente descritas (Bagnoli & Hayashida, 1994).

Conclusão

Ao discutir-se o que mais pode ser feito por pacientes portadoras de disgenesia gonádica, deve-se lembrar da necessidade do diagnóstico precoce, do fornecimento de informações às pacientes e a seus pais e do tratamento adequado da entidade e dos problemas associados.

O presente estudo analisou e concluiu da importância que conveniente observação clínica e laboratorial fará na orientação das pacientes portadoras de disgenesias gonadais, sendo de grande relevância para o prognóstico desses indivíduos, especialmente na esfera emocional. Assim, uma vez diagnosticado o distúrbio, deve-se pensar na época ideal para início do tratamento ou, se já em época ideal ou ultrapassada, iniciá-lo de imediato a fim de melhorar a estatura final, se ainda possível; corrigir certas malformações existentes e, através da hormonioterapia substitutiva, promover o adequado desen-

volvimento dos caracteres sexuais secundários femininos, bem como as menstruações conseqüentes à privação hormonal, mantendo deste modo o bem-estar físico e psicológico dessas pacientes. É também importante a hormonioterapia visando à prevenção do envelhecimento, à melhora do padrão lipídico e, na medida do possível, à prevenção e ao controle da osteoporose. Também é necessário ter o conhecimento dos casos de risco de transformação neoplásica em gônadas disgenéticas, indicando com prudência a gonadectomia.

Abstract

OBJETIVES: This study intends to evaluate the bearer patients of gonadal dysgenesis who were attended from January, 1970 through May, 1999 in the Gynecology Service of Department of Tocogynecology of Hospital de Clínicas of Universidade Federal do Paraná.

METHODS: A retrospective study was made with the 84 patients with gonadal dysgenesis who were attended in the Endocrine Gynecology ambulatory of this service.

RESULTS: Among the 84 patients who were studied, 39 (46,43%) had the diagnosis of somatic-gonadal dysgenesis (group I); 41 (48,81%) of them had the diagnosis of pure gonadal dysgenesis (group II) and four (4,76%) had the diagnosis of mixed gonadal dysgenesis (group III).

CONCLUSIONS: This study had analyzed and it concluded that convenient clinical and laboratorial observation is important for orientation and prognosis of gonadal dysgenesis bearers. Finally the medical and surgical orientation in this disorder is discussed.

UNITERMS: A menorhea; Gonadal dysgenesis; Infertility

Referências Bibliográficas

- Bagnoli VR, Hayashida SAY.** Estados intersexuais : disgenesia gonadal. In: Halbe, HW. Tratado de Ginecologia. 2.ed. São Paulo: Roca, 1994; 1340-7.
- Baracat EC, Lima GR, Brunoni D.** Gênese dos órgãos da reprodução : estados intersexuais. In: Lima GR; Baracat, EC. Ginecologia endócrina. São Paulo: Atheneu, 1995; 179-207.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL.** Robbins Patologia estrutural e funcional. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 1231 p.
- Muram D.** Anomalias do desenvolvimento. In: Copeland LJ. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1996; 115.
- Nielsen J.** What more can be done for girls and women with Turner's Syndrome and their parents? Acta Paediatr Scand (Suppl), 1989; 356; 93.

Tho PT, McDonough PG. Gonadal dysgenesis and its variants. *Pediat Clin North Am*, 1981;28;309.

Wilson JD, Griffin JE. Distúrbios da diferenciação

sexual. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD. *et al.* *Harrison Medicina Interna*. 13.ed. Colonia Atlampa: Interamericana, 1995;2144-57.

Recebido em 16/12/1999

Aceito definitivamente em 18/04/2000

Sangramento na pós menopausa: avaliação clínica e histopatológica

Clinical and histopathological findings in women with postmenopausal bleeding

Anaglória Pontes⁽¹⁾, Marcelo Franco⁽²⁾, Eliana Aguiar Petri Nahás⁽¹⁾,
Paulo Traiman⁽¹⁾, Rogério Dias⁽¹⁾, Joelcio Francisco Abbade⁽¹⁾, Laurival Antonio De Luca⁽¹⁾

RESUMO

OBJETIVO: Avaliação clínica e análise histopatológica do endométrio em pacientes com sangramento na pós-menopausa.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram analisadas, retrospectivamente, 268 pacientes com sangramento uterino na pós-menopausa, submetidas a curetagem uterina diagnóstica. De acordo com o achado histopatológico, foram separadas as pacientes com lesões endometriais benignas, pré-malignas e malignas.

RESULTADOS: A análise histopatológica mostrou que 79,1% destas mulheres apresentaram lesões endometriais benignas e 20,9% pré-malignas e malignas, correspondendo a hiperplasia atípica e adenocarcinoma de endométrio. Endométrio atrófico (28,7%) foi o achado endometrial mais frequentemente associado ao sangramento na pós-menopausa, seguido de material insuficiente (18,3%), pólipos endometriais (17,2%), adenocarcinoma (16,4%), hiperplasia sem atipia (10,4%), com atipia (4,5%), proliferativo (3,3%), endometrite (0,4%), secretor (0,4%). Verificou-se que a média de idade das pacientes com hiperplasia atípica e adenocarcinoma foi de 63,2±9,6 anos contra 58,5±8,0 anos daquelas com lesões endometriais benignas. A obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, nuliparidade, menopausa tardia e ciclos anovulatórios ocorreram respectivamente, na frequência de 49,0%, 16,6%, 49,8%, 6,8%, 25,9% e 11,8% nas lesões benignas e 39,6%, 33,9%, 58,9%, 28,5%, 32,1% e 12,9% nas pré-malignas e malignas, sendo que a idade, nuliparidade e o diabetes mellitus apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

CONCLUSÕES: O sangramento pós menopausa representa sinal de alerta, necessitando de avaliação histopatológica do endométrio mesmo nas pacientes não consideradas de risco para o desenvolvimento de câncer de endométrio.

UNITERMOS: Sangramento pós menopausa; Histopatologia; Endométrio; Adenocarcinoma

Introdução

O sangramento na pós-menopausa (SPM) é, por definição, aquele que ocorre pelo menos um ano após a última menstruação em mulher com falência ovariana (Lidor *et al*, 1986; Rubin, 1987). Embora, na maioria das vezes, coexista com endométrio atrófico (Gredmark *et al*, 1995), é considerado sinal de alerta pelo risco de associação com o câncer de endométrio, o qual é influenciado por fatores étnicos, geográficos e raciais (Lidor *et al*, 1986). Por outro lado, a nuliparidade,

menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial e o tratamento só com estrogênios são considerados fatores predisponentes para o desenvolvimento do câncer de endométrio (Cowan & Morrison, 1991; Rose, 1996).

Na vigência de sangramento, a análise histopatológica do endométrio na menopausa é fundamental para determinar a sua etiologia e excluir hiperplasia e câncer do endométrio. Embora a ultra-sonografia seja inócua e possa correlacionar-se com a histopatologia do endométrio (Gonçalves *et al*, 1995; Karlsson *et al*, 1995) e a biópsia orientada pela histeroscopia tenha alta sensibilidade (Loffer, 1989; Karlsson *et al*, 1994; Spiewankiewicz *et al*, 1995), a curetagem uterina diagnóstica é procedimento ainda largamente utilizado no diagnóstico de alterações endometriais associado ao SPM.

O objetivo desta investigação foi análise clínica e histopatológica do endométrio, obtida pela curetagem uterina diagnóstica em pacientes com sangramento uterino na pós-menopausa.

⁽¹⁾ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu

⁽²⁾ Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu

Endereço para correspondência:

Anaglória Pontes

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Distrito de Rubião Júnior, s/nº

Botucatu - SP - 18618-970

Caixa Postal 530

Fone: (14) 6802-6227 - FAX: (14) 6822-1933

Pacientes e Métodos

Foram estudadas, retrospectivamente, 268 pacientes com sangramento uterino na pós-menopausa, submetidas a curetagem uterina diagnóstica, atendidas entre janeiro de 1988 a dezembro de 1997, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

A dilatação e curetagem uterina diagnóstica foram realizadas sob anestesia geral ou raquianestesia. O material obtido foi fixado em formol a 10% e submetido a estudo histopatológico. A coloração utilizada foi a hematoxilina-eosina.

De acordo com o achado histopatológico do endométrio, as pacientes foram separadas em dois grupos: lesões benignas (atrófico, pólipos, proliferativo, secretor, endometrite, hiperplasia sem atipia) pré-malignas e malignas (hiperplasia com atipia citológica e carcinoma de endométrio).

As pacientes incluídas no estudo tinham mais de 40 anos, e pelo menos um ano de amenorréia. Excluíram-se pacientes com lesões malignas cervicais e vaginais ou em uso de terapia de reposição hormonal.

Foram registrados a idade de ocorrência de sangramento, idade da menarca, da menopausa, tempo de menopausa, antecedentes obstétricos e doenças associadas (obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, anovulação crônica). A obesidade foi definida pelo índice de massa corpórea (IMC), onde $IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$, sendo considerado normal < 25 , sobrepeso $? 25$, obesidade $? 30$ e obesidade mórbida $? 40\text{kg}/\text{m}^2$ (Kopelman, 1994). As pacientes foram consideradas diabéticas quando apresentavam pelo menos duas glicemias de jejum superiores a $140\text{mg}\%$ ou, ultimamente, maiores que $126\text{mg}\%$ e hipertensas quando a pressão arterial foi maior que $140 \times 90\text{mmHg}$. Verificou-se, também, o hematócrito e hemoglobina dessas pacientes.

A análise estatística dos resultados foi feita utilizando-se a análise de variância pelo teste F. Para comparação de proporções (%) usou-se o teste Qui quadrado (χ^2), ambos com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O risco relativo (RR) foi calculado pelo *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%, todos no programa de computação EPI-Info versão 6.02.

Resultados

A análise histopatológica do endométrio mostrou que em 79,1% ($n=212$) as pacientes apresentavam lesões endometriais benignas e em 20,9% ($n=56$) adenocarcinoma e hiperplasia com atipia. Endométrio atrófico foi o diagnóstico mais frequente (28,7%), seguido de material insuficiente (18,3%), pólipos endometrial (17,2%), adenocarcinoma (16,4%), hiperplasia sem atipia (10,4%), com atipia (4,5%), proliferativo (3,3%) e secretor (0,4%). Observou-se um caso de endometrite (0,4%) e, em outro, (0,4%) não se obteve material para o exame histopatológico devido a estenose do canal cervical (Tabela I).

Tabela I - Diagnóstico histopatológico do endométrio nas 268 pacientes com sangramento uterino na pós-menopausa.

Diagnóstico Histopatológico	n°	%
Atrófico	77	28,7
Material Insuficiente	49	18,3
Pólipo Endometrial	46	17,2
Adenocarcinoma	44	16,4
Hiperplasia sem Atipia	28	10,4
Hiperplasia com Atipia	12	4,5
Proliferativo	09	3,3
Secretor	01	0,4
Endometrite	01	0,4
Estenose do Canal endocervical	01	0,4
Total	268	100,0

A Tabela II mostra a distribuição das 268 pacientes com SPM, submetidas a curetagem uterina diagnóstica, segundo a faixa etária e de acordo com a lesão endometrial benigna ou pré-maligna e maligna. A idade variou entre 46 e 88 anos, com média e desvio padrão de $59,3 \pm 8,7$ anos. A maioria pertencia à faixa etária de 50 a 69 anos.

Tabela II - Faixa etária das 268 pacientes com sangramento uterino na pós-menopausa, de acordo com a lesão endometrial benigna ou pré-maligna e maligna.

Idade (anos)	Benigna		Pré-Maligna e Maligna	
	n	%	N	%
40 - 50	10	4,7	00	00
50 - 60	123	58,0	22	39,3
60 - 70	56	26,4	23	41,1
70 - 80	18	8,5	07	12,5
80 - 90	05	2,4	04	7,1
Total	212	100	56	100

A menopausa ocorreu entre 38 e 59 anos com média de $50,1 \pm 12,6$ anos nas lesões benignas e $50,1 \pm 4,6$ para as lesões pré-malignas e malignas. O tempo transcorrido da menopausa até a ocorrência do sangramento é apresentado na Tabela III. Observa-se que a frequência do sangramento diminuiu com o transcorrer da idade e dos anos da menopausa. Além do que, a maioria (64,6%) das pacientes com lesões endometriais benignas sangraram dentro dos primeiros 10 anos após a menopausa. A Tabela IV apresenta as características clínicas (média \pm desvio padrão) das pacientes de acordo com a lesão endometrial benigna ou pré-maligna e maligna. Verifica-se que aquelas com lesões endometriais malignas apresentavam idade e tempo de menopausa maior e número inferior de gestações e partos quando comparadas àquelas com lesões endometriais benignas. Essas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). A idade da

menarca, da menopausa e o IMC não apresentaram diferenças significantes entre os dois grupos. O IMC, segundo o tipo de lesão endometrial, encontra-se na Tabela V.

Tabela III - Tempo transcorrido entre a menopausa e a ocorrência do sangramento, nas 268 pacientes com sangramento uterino pós-menopausa, de acordo com a lesão endometrial (benigna ou pré-maligna e maligna)

Tempo menopausa (anos)		Benigna		Pré-Maligna e Maligna	
		n	%	n	%
1	5	98	46,2	10,0	17,9
5	10	39	18,4	11,0	19,6
10	15	29	13,7	13	23,2
15	20	20	9,4	07	12,5
20	25	15	7,1	10	17,9
25	30	07	3,3	03	5,3
?	30	04	1,9	02	3,6
Total		212	100,0	56	100,0

Tabela IV - Características clínicas das pacientes com sangramento uterino pós-menopausa (média \pm desvio padrão) de acordo com o tipo de lesão endometrial: benigna ou pré-maligna e maligna

Características clínicas	Benigna (x \pm s)	Pré-Maligna e Maligna (x \pm s)
Idade de ocorrência do SPM (anos)*	58,5 \pm 8,0	63,2 \pm 9,6
Tempo de menopausa (anos)*	8,5 \pm 8,3	13,0 \pm 8,5
Número de gestações*	5,4 \pm 4,3	3,9 \pm 3,9
Número de partos*	4,6 \pm 3,3	3,1 \pm 3,5
Idade menarca (anos)	12,9 \pm 1,6	13,2 \pm 1,8
Idade menopausa (anos)	50,1 \pm 12,6	50,1 \pm 4,6
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	29,9 \pm 5,6	29,8 \pm 6,4

* p<0,05 = significante

Tabela VI - Percentual dos fatores considerados predisponentes para o desenvolvimento do câncer de endométrio de acordo com os resultados histopatológicos: benigno e pré-maligno e maligno

Fatores predisponentes	Resultado Histopatológico		Risco relativo OR (IC 95%)
	Benigno (n)	Pré-Maligno e Maligno (n)	
Obesidade (IMC \geq 30)	49,0% (98/200)	39,6% (21/53)	0,68 (0,35-1,32)
Diabetes Mellitus* (> 126mg%)	16,6% (35/211)	33,9% (19/56)	2,58 (1,26-5,26)
Hipertensão Arterial (> 140 x 90mmHg)	49,8% (105/211)	58,9% (33/56)	1,45 (0,77-2,75)
Nuliparidade*	6,8% (14/207)	28,5% (16/56)	5,51 (2,33-13,13)
Menopausa Tardia (> 52 anos)	25,9% (55/212)	32,1% (18/56)	1,35 (0,68-2,68)
Ciclos Anovulatórios	11,8% (24/203)	12,9% (7/54)	1,11 (0,41-2,93)

* p<0,05 = significante

Tabela V - Índice de massa corpórea (IMC) nas pacientes com sangramento uterino pós-menopausa de acordo com o tipo de lesão endometrial benigna ou pré-maligna e maligna

IMC (kg/m ²)	Benigna		Pré-Maligna e Maligna	
	N	%	n	%
< 25	33	16,5	14,0	26,4
25 - 29,9	69,0	34,5	18,0	34,0
30 - 39,9	85,0	42,5	17,0	32,0
? 40	13,0	6,5	04	7,6
Total	200*	100,0	53*	100,0

* O peso e a estatura de 15 pacientes (12 grupo benigno e 3 grupo pré-maligno e maligno) não estavam registrados.

IMC = Peso/Estatura² (kg/m²)

< 25 = normal

25 - 29,9 = sobrepeso

30 - 39,9 = obesidade

? 40 = obesidade mórbida

A prevalência dos fatores considerados predisponentes para o câncer de endométrio, considerando-se o achado histopatológico benigno ou pré-maligno e maligno está apresentado na Tabela VI. As doenças comumente associadas como obesidade, diabetes melitus e hipertensão arterial foram encontradas, respectivamente, num percentual de 49,0%, 16,6% e 49,8% nas lesões endometriais benignas contra 39,6%, 33,9% e 58,9% nas pré-malignas e malignas. Outros fatores considerados de risco como a nuliparidade, menopausa tardia e ciclos anovulatórios apresentaram frequência de 6,8%, 25,9% e 11,8% nas lesões benignas contra 28,5%, 32,1% e 12,0% na hiperplasia atípica e câncer de endométrio. Na população estudada, além da idade avançada, somente o diabetes mellitus e nuliparidade apresentaram risco relativo significativo para desenvolvimento de lesões malignas. O risco relativo das mulheres nulíparas apresentarem lesões pré-malignas e malignas foi 5,51, com intervalo de confiança de 2,33-13,13, quando comparado às com mais de uma gestação, enquanto que nas pacientes com diabetes mellitus o risco de terem lesão endometrial pré-maligna e maligna foi 2,58 (IC: 1,26-5,26) vezes maior do que nas não diabéticas.

O hematócrito (Ht) e a hemoglobina (Hb) encontravam-se dentro dos limites da normalidade em 97% dos casos (Ht > 35% e Hb > 11g/dl), indicando sangramento de pequena intensidade na maioria dos casos.

Discussão

Cerca de 4 a 10% das mulheres apresentam sangramento na pós-menopausa de várias causas: atrofia endometrial, pólipos, hiperplasia do endométrio, adenocarcinoma, proliferação endometrial e, raramente, endométrio secretor (Rubin, 1987).

Os resultados deste trabalho mostram que o endométrio atrófico estava associado ao SPM, em 28,7% dos casos, o que está de acordo com diversos autores (De Luca *et al*, 1975; Lidor *et al*, 1986; Andrade *et al*, 1995; Conoscenti *et al*, 1995; Gredmark *et al*, 1995; Nagele *et al*, 1996). O mecanismo pelo qual ocorre sangramento no endométrio atrófico não é bem conhecido. Têm sido proposto: alterações vasculares, mecanismo hemostático anormal em nível endometrial e influência dos níveis de estrogênios endógenos (Gredmark *et al*, 1995). Após a menopausa, com o declínio dos estrogênios, o endométrio torna-se inativo, mostrando, histopatologicamente, pequenas glândulas tubulares e o estroma compacto e denso. Este endométrio atrófico é muito frágil e pode, ocasionalmente, sofrer ruptura e causar sangramento (Rubin, 1987).

Assim como outros autores (Andrade *et al*, 1995; Gredmark *et al*, 1995; Karlsson *et al*, 1995; Garcia *et al*, 1998), verificamos percentual elevado de material insuficiente (18,3%). Possivelmente, pelo fato de cerca de 40% das pacientes encontrarem-se com mais de 60 anos de idade e acima de 10 anos de menopausa, em que há maior grau de atrofia endometrial. Também podem corresponder a lesões focais: pólipos, miomas submucosos, hiperplasia e câncer de endométrio que não foram diagnosticadas pela curetagem (Spiewankiewicz *et al*, 1995).

O pólio endometrial ocorreu em 17,2% dos casos de SPM, seguido do adenocarcinoma (16,4%), de hiperplasia sem atipia (10,4%) e com atipia (4,5%). A prevalência de pólio endometrial pode ter sido subestimada porque a curetagem uterina apresenta baixa sensibilidade em diagnosticar e retirar essas lesões (Bonavolonta *et al*, 1994).

A frequência observada para o adenocarcinoma de endométrio (16,4%), chama a atenção e diverge de alguns autores, que encontraram 5% a 14% (Lidor *et al*, 1986), 7% (Andrade *et al*, 1995), 10,1% (Gredmark *et al*, 1995), 8% (Conoscenti *et al*, 1995), e assemelha-se aos de De Luca *et al*, 1975, no período de 1966 a 1973 com 11,7% e aos de Karlsson *et al* (1995) com 14%. Uma explicação para este fato seria decorrente do trabalho realizar-se em um hospital terciário, de referência, para o qual casos suspeitos de malignidade são encaminhados rotineiramente.

O endométrio proliferativo observado em nove casos (3,3%), ocorreu nos primeiros cinco anos após a menopausa, demonstrando alguma atividade estrogênica endógena.

Apesar de alguns autores considerarem a obesidade como importante fator de risco para o desenvolvimento de

hiperplasia e câncer de endométrio (Parazzini *et al*, 1991; Andrade *et al*, 1995; Burke *et al*, 1996; Garcia *et al*, 1998; Gredmark *et al*, 1999), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$) quanto à ocorrência de obesidade nas pacientes com lesões endometriais benignas (49,0%) e pré-malignas e malignas (39,6%), resultados estes que concordam com os de Feldman *et al*, 1995. Este fato sugere que a obesidade em mulheres na pós-menopausa pode ser um fator de risco tanto para lesões benignas, tais como hiperplasia sem atipia, pólio endometrial e endométrio proliferativo, como para as lesões pré-malignas e malignas. Uma maior predisposição para câncer de endométrio em mulheres obesas seria decorrente do aumento da conversão de androstenediona para estrona sob ação da aromatase no tecido adiposo (Judd *et al*, 1982). Além do que, a própria obesidade diminui a produção hepática da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), com aumento dos níveis circulantes de estrogênios (Burke *et al*, 1996).

O diabetes mellitus tipo II, apresentou diferença estatística significativa quando foram comparados os dois grupos (33,9% nos casos pré-malignos e malignos contra 16,6% nos benignos), resultado este com parável aos de Weber *et al* (1999). Brinton *et al* (1992) observaram que o diabetes mellitus estaria associado ao risco significativo para câncer de endométrio, independente do peso. O risco relativo aumentado em duas vezes nas mulheres diabéticas estaria relacionado aos altos níveis de lipídios, estrogênios e, possivelmente, outros hormônios, havendo necessidade de maiores estudos para se avaliar o risco de câncer de endométrio em mulheres diabéticas.

A hipertensão arterial sistêmica, apesar de sua alta prevalência, não parece relacionar-se com a malignidade e sim ao fator idade, desde que a ocorrência de hipertensão foi semelhante nos dois grupos (58,9% malignas contra 49,8% nas benignas).

Outros fatores considerados de risco como a nuliparidade, anovulação crônica e menopausa tardia estariam relacionados à prolongada exposição de estrogênios sem produção adequada de progesterona, aumentando o risco para câncer de endométrio. Os resultados deste trabalho mostraram que a nuliparidade apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) quando se comparou lesão endometrial benigna com pré-maligna e maligna, dados estes coerentes com os de Brinton *et al*. (1992) que, em um estudo caso-controle, observaram a ausência de gravidez como o maior fator de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio.

A ultra-sonografia transvaginal, embora tenha alta acuracidade em detectar lesões endometriais focais e avaliar espessura endometrial, tem baixa especificidade (Karlsson *et al*, 1994). Por outro lado, a histeroscopia apresenta maior sensibilidade (98%) que a curetagem uterina (65%), apesar da especificidade de ambas ser de 100% na obtenção de amostras endometriais para análise histopatológica (Loffer, 1989). A histeroscopia com biópsia endometrial seletiva é o método de escolha e tem indicação precisa na investigação do sangramento uterino anormal, recorrente ou persistente onde a curetagem mostrou material insuficiente para o diagnóstico (Spiewankiewicz *et al*, 1995). Lesões endometriais focais ou

localizadas próximo às tubas uterinas podem não ser detectadas pela curetagem ou passar despercebidas em 10% a 42,1% dos casos (Brooks & Serden, 1988, Spiewankiewicz *et al*, 1995). Stock e Kanbour (1975), em trabalho clássico, realizaram curetagem uterina imediatamente antes da histerectomia, e observaram que em 60% dos casos, menos da metade da cavidade endometrial tinha sido curetada.

A curetagem uterina diagnóstica, apesar de suas limitações (custo, internação, anestesia, não visualização da cavidade uterina) (Nagele *et al*, 1996), ainda é um método utilizado para o diagnóstico histopatológico de lesões endometriais em mulheres com sangramento uterino anormal, principalmente na pós-menopausa.

Embora as lesões endometriais benignas perfaçam 79,1% dos casos na população estudada, o sangramento na pós-menopausa representa sinal de alerta, não podendo ser conduzido de maneira expectante, requerendo avaliação histopatológica do endométrio mesmo nas pacientes não consideradas de risco para o desenvolvimento de câncer de endométrio.

Abstract

OBJECTIVE: To clinically and histopathologically evaluate the endometrium in women with postmenopausal bleeding.

PATIENTS AND METHODS: We studied retrospectively 268 women with postmenopausal bleeding that were submitted to diagnostic uterine curettage. The histopathological findings allowed us to separate the women with benign lesions from those with premalignant and malignant lesions.

RESULTS: The histopathological findings showed that 79.1% women had benign endometrial lesions and 20.9% had atypical hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. The most frequent cause of postmenopausal bleeding was atrophic endometrium (28.7%) followed by insufficient samples (18.3%), endometrial polyps (17.2%), adenocarcinoma (16.4%), hyperplasia with no atypia (10.4%), hyperplasia with atypia (4.5%), proliferative endometrium (3.3%), endometritis (0.4%), secretory endometrium (0.4%). The mean age of the women with atypical hyperplasia and adenocarcinoma was higher (mean \pm standard deviation of 63.2 ± 9.6 years) than that of women with benign lesions (58.5 ± 8.0). We found the following results for benign and premalignant and malignant lesions, respectively: obesity, 49.0%, 39.6%; diabetes mellitus, 16.6%, 33.9%; systemic arterial hypertension, 49.8%, 58.9%; nulliparity, 6.8%, 28.5%; late menopause, 25.9%, 32.1%, and anovulatory cycles, 11.8%, 12.9%. Only age, nulliparity and diabetes mellitus showed statistical significant difference ($p < 0.05$).

CONCLUSION: Postmenopausal bleeding is a warning symptom that requires a thorough histopathological evaluation of the endometrium even in patients that are not at risk of endometrial cancer.

UNITERMS: Postmenopausal bleeding; Endometrium; Histopathology; Adenocarcinoma

Referências Bibliográficas

- Andrade JM, Prado Filho FCRC, Silva CL, Campos AD, Bighetti S.** Correlação clínico-anatomopatológica em mulheres menopausadas submetidas a curetagem uterina fracionada. *J Bras Ginecol* 1995; 105:495.
- Bonavolonta G, Rossetti A, Cannella PL, Campo S, Garcea N.** Curettage vs. hysteroscopic resection. *Minerva Gynecol* 1994; 46:1.
- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom, Hoover RN.** Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317.
- Brooks GP, Serden SP.** Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158: 1354.
- Burke TW, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker VV, Whittaker L, Johnson E, Mitchell MF.** Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23:411.
- Conoscenti G, Meir YJ, Fischer-Tamaro L, Maieron A, Natale R, D'ottavio G, Rustico M, Mandruzzato G.** Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological finding after D&C in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:108.
- Cowan BD, Morrison JC.** Management of abnormal genital bleeding in girl and women. *N Engl J Med* 1991; 324:1710.
- De Luca LA, Montenegro MRG, Traiman P, Rudge MVC, Masci IPS.** Incidência e histologia endometrial na hemorragia uterina endócrina. *Rev Ginecol Obstet* 1975; 132:141.
- Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS.** Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995; 56:376.
- Garcia MGM, Carvalho MGF, Garcia MM.** Análise de fatores de risco em pacientes com adenocarcinoma endometrial. *Reprod Clim* 1998; 13:232.
- Gonçalves WJ, Bortoletto CCR, Stávale JN, Haidar MA, Simões RD, Baracat EC, Rodrigues de Lima G.** Correlação entre a ultra-sonografia transvaginal e o exame anatomopatológico do endométrio de mulheres assintomáticas na pós menopausa. Estudo prospectivo de 300 casos. *J Bras Ginecol* 1995; 105:89.
- Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson L.** Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:133.
- Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson L.** Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol*

- Oncol 1999; 72:138.
- Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD.** Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 59:680.
- Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstolo P, Torvid K, Marsol K, Valentin L.** Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with post menopausal bleeding - A Nordic multicenter studies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488.
- Karlsson B, Granberg S, Hellberg P, Wikland M.** Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathologic endometrial lesions in women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1994; 13:757.
- Kopelman PG.** Investigation of obesity. *Clin Endocrinol* 1994; 41:703.
- Lidor AB, Ismajovich B, Confino E, David MP.** Histological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:41-3.
- Loffer FD.** Histeroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: The value of a negative hysteroscopy view. *Obstet Gynecol* 1989; 73:16.
- Nagele F, O'connor H, Baskett TF, Davies A, Mohammed H, Magas AL.** Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding. *Fertil Steril* 1996; 65:1145.
- Parrazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S.** The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41:1.
- Rose PG.** Endometrial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:640.
- Rubin SC.** Postmenopausal bleeding: etiology, evaluation and management. In: Barbo, DM (ed). *The postmenopausal woman.* Philadelphia Saunders. *Med Clin North Am* 1987; 71:59.
- Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Kietlinska Z.** Hysteroscopy with selective endometrial sampling after unsuccessful dilatation and curettage in diagnosis of symptomatic endometrial cancer and endometrial hyperplasias. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16:26.
- Stock RJ, Kanbour A.** Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975; 45:537.
- Stovall TG, Salomon SK, Ling FW.** Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989; 73:405.
- Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR.** Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93:594.

Recebido em 18/11/1999

Aceito definitivamente em 07/05/2000

Ovário inguinal, útero unicorno, agenesia ureteral e hipoplasia renal ipsilaterais: relato de caso e revisão de literatura

Inguinal ovary, unicorn uterus, ureteral agenesis and renal hypoplasia ipsilateral: case report and review of the literature

Liliane Herter, Alberto Saute, Juliano Missel, Ricardo Boose

RESUMO:

Ovário ectópico é um achado raro na clínica ginecológica. Poucos casos foram relatados até hoje, sendo o primeiro relatado em 1877 por Biegel's (Daw, 1973). Nosso trabalho tem como objetivo contribuir com a literatura mundial ao relatar um caso de ovário e tuba uterina ectópicos situados no anel inguinal profundo à esquerda em uma paciente com história de dor pélvica crônica e infecções urinárias de repetição. Além do fato de estar situado em local pouco comum, este ovário também estava associado a hipoplasia renal, agenesia ureteral, cistoadenofibroma ovariano e focos de endometriose.

UNITERMOS: Ovário ectópico; Malformação; Ectopia; Útero unicorno; Agenesia ureteral; Hipoplasia renal; Endometriose.

Introdução:

Ovário ectópico é uma entidade rara (Netter, 1988). Os autores, revisando a literatura desde 1966, encontraram apenas 15 artigos sobre este tema. Segundo Lachman *et al.* (1980) a expressão ovário ectópico deve englobar os termos ovário acessório e ovário supranumerário. O termo ovário acessório refere-se a tecido ovariano localizado em sítio próximo ao sítio usual o qual mantém-se conectado a um ovário normal. O termo ovário supranumerário diz respeito a casos de tecido ovariano sem relação alguma com um ovário normal, podendo ser encontrado na pelve, aderido na parede anterior ou posterior do útero, parede da bexiga e parede pélvica, retroperitônio, omento, área paraaórtica, mesentério colônico, grande lábio, ligamento largo (Alpem, 1990; Levy *et al.*, 1997, Machiels *et al.*, 1998). Lachman & Berm an, (1991), ainda classificam os ovários ectópicos de acordo com sua etiologia: implante pós-cirúrgico, implante pós-inflamatório e verdadeiro (embriológico).

Quanto à origem embriológica, os ovários acessórios e supranumerários têm diferentes origens. Ovários acessórios provém da separação do desenvolvimento do ovário primordial na linha germinal. São supridos por vasos da loja ovariana normal, através de prolongamento dos vasos do mesovário. O ovário supranumerário, diferente do acessório, surge em uma separação da loja ovariana normal. Provém da transplantação do tecido da linha germinal ou da precoce ruptura da migração gonadal através do mesentério normal, sendo responsável por sua localização em grande omento (Mercer *et al.*, 1987). Um ovário supranumerário pode estar intra ou extraperitoneal e pode

ser sítio de cistos, teratomas ou sarcomas (Netter, 1988).

Ovário supranumerário associado a agenesia bilateral é muito rara (Netter, 1988). A ausência unilateral do ovário tem sido associada com a ausência também da tuba correspondente (Bhatnagar, 1994).

Biegel em 1877 descreveu o primeiro relato de tecido ovariano ectópico (Daw, 1973). Este tecido ovariano ectópico é capaz de secretar hormônios, mesmo tendo sua posição distante da pelve. Alguns autores (Peer *et al.*, 1981; Kriplani *et al.*, 1995) relataram casos de pacientes que tinham ausência bilateral das tubas e ovários, ao quais desenvolveram características sexuais secundárias normais e menstruavam. Posteriormente, descobriu-se que nestas pacientes havia um ovário ectópico em omento que secretava estrogênio. Estudos experimentais em animais demonstram que tecido ovariano autotransplantado continua mantendo sua função, como no autotransplante de tecido esplênico em animais e seres humanos (Lachman, 1991).

Peer *et al.* (1981) relatam que a agenesia de ovário pode estar presente em algumas síndromes genéticas tais como: trissomia do 13, trissomia do 18, ataxia-telangectasia, síndrome de Di George, e excepcionalmente em síndrome de Swyer. Além disso, outra causa pode ser a absorção de anexos, unilateral ou bilateral, devido a processos inflamatórios ou necrose pós torção (Peer *et al.*, 1981).

A ausência de um ovário é quase invariavelmente associado com a falência do desenvolvimento da tuba correspondente, do rim e do ureter ipsilaterais e útero unicorno. Esta deficiência unilateral é presumivelmente devido a agenesia completa de uma prega urogenital (Netter, 1988). O achado de útero unicorno com agenesia renal, entretanto, não necessariamente implica na ausência de um ovário. Um ovário ectópico usualmente associado com a parte terminal da tuba pode estar presente na região lombar retroperitoneal ou área inguinal.

O deslocamento congênito inclui herniação do ová-

Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil, Canoas-RS
Endereço para Correspondência:
Liliane Herter
Rua Lucas de Oliveira, 909/403
CEP: 90440-011 - Porto Alegre - RS
E-mail: lherter@cpovo.net

rio dentro do saco peritoneal na região inguinal, femoral, ciática, obturadora ou perineal (Machiels *et al.*, 1998; Netter, 1988).

Relato de Caso:

LTCP, 24 anos, feminina, branca, casada, procedente de POA. Consultou por dor pélvica crônica. Referia menarca aos 10 anos, nulípara, dismenorréia desde a menarca que se intensificou nos últimos 2 anos. Informava também ser portadora de infecção urinária de repetição desde a infância com conseqüente atrofia do rim esquerdo.

Ao exame físico apresentava-se com bom estado geral, 50 Kg, 147,6 cm, normotensa (120 X 80 mmHg). Ao toque ginecológico o útero encontrava-se desviado para a direita, doloroso e retrovertido. O exame direto identificou uma flora normal. A colposcopia não revelou anormalidades.

O exame citopatológico foi negativo para células malignas. As pesquisas endocervicais de clamídia, gonococo, micoplasma e ureaplasma também foram negativas. O exame qualitativo de urina não evidenciou anormalidades e a urocultura não demonstrou crescimento de germes.

A paciente foi então submetida a uma videolaparoscopia por suspeita de endometriose. Nesta cirurgia foi identificado útero unicorno à direita, trompa e ovário direitos normais (figura 1). A trompa direita era permeável (cromotubagem positiva). Não foi visualizado anexo uterino à esquerda. Foram constatados focos de endometriose ao nível de fundo-de-saco vaginal posterior e anterior. Na revisão da cavidade foi identificado ovário e trompa rudimentar localizados ao nível do anel inguinal esquerdo (vide figura 2). Além disso, o ovário ectópico apresentava-se com um cisto. O ureter esquerdo mostrava-se ausente. A cistoscopia mostrava ausência de meato ureteral à esquerda. Foi então realizado anexectomia à esquerda e biópsia em foco de endometriose.

A análise anatomopatológica do anexo esquerdo identificou presença de tecido ovariano e tubário, além de um cistoadenofibroma (figuras 3, 4 e 5). A biópsia de peritônio acusou inflamação crônica com fibrose e hemorragia antiga.

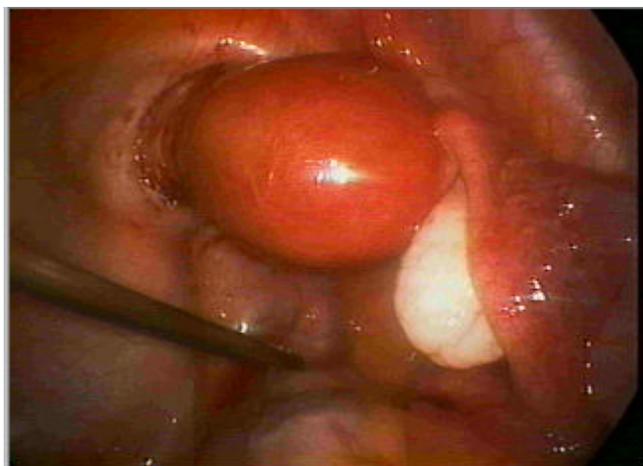


Figura 1 - Útero unicorno e ovário e tuba normais a direita

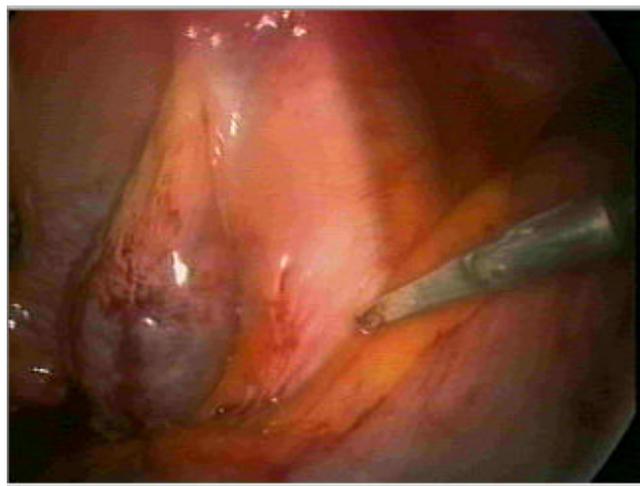


Figura 2 - Ovário e tubano anel inguinal. Presença de tumor cístico em ovário.

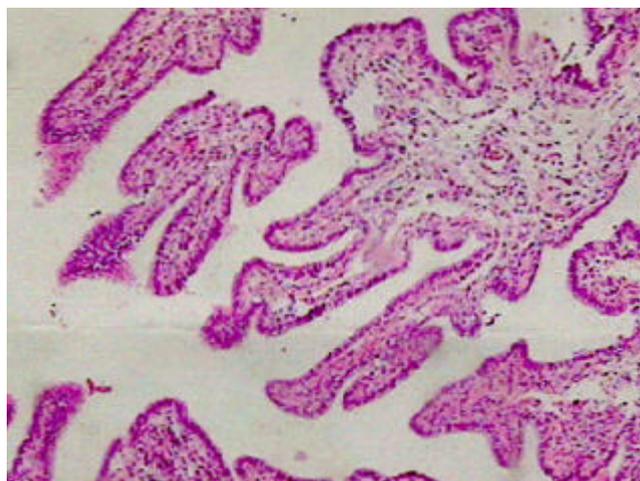


Figura 3 - Segmento da trompa (HE)

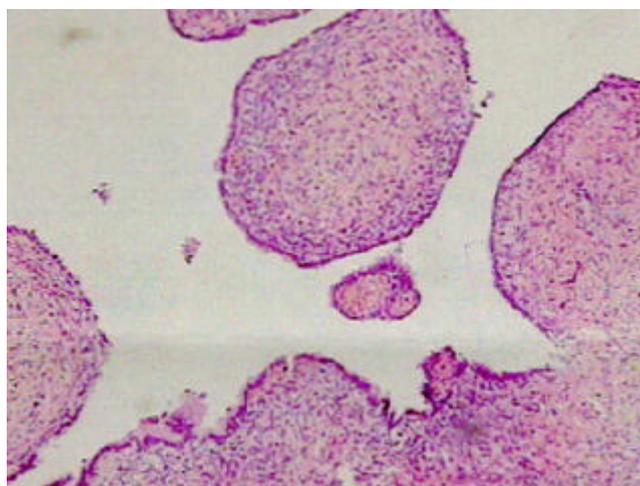


Figura 4 - cistoadenofibroma (HE)

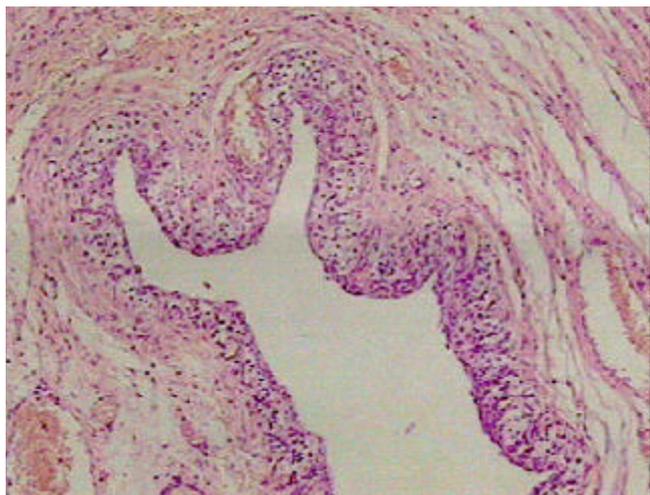


Figura 5 - Parede do cisto folicular (HE)

Discussão:

No caso relatado a paciente apresentava diagnóstico prévio de atrofia renal pós-infecções. No entanto, tratava-se

de uma hipoplasia renal esquerda associada à agenesia de ureter esquerdo, útero unicorno à direita e ovário e tuba esquerdos no anel inguinal.

Levy *et al.* (1997) relatam que ovários ectópicos supranumerários podem estar associados com malformações congênitas de outros órgãos da crista urogenital, incluindo agenesia de ureter e/ou renal, divertículo cístico, duplicação do sistema coletor, malformação uterina, malformação da tuba uterina e agenesia de anexo(s). Wharton (1959) observando 23 pacientes, notou que 3/4 das que tinham ovário supranumerário e 5/19 das que tinham ovário acessório apresentavam defeitos congênitos, mais frequentemente malformações dos órgãos genitourinários (Han-Pederson & Larsen, 1984).

A literatura identificou que retroperitônio, omento, mesentério e superfície uterina são os locais mais comuns de ovários ectópicos. Não encontramos caso relatado de ovário ectópico em anel inguinal. Os autores analisaram também quais os locais onde se encontravam os ovários ectópicos e quais eram os tumores associados (tabela I).

Em virtude da freqüente associação entre malformações urológicas e ginecológicas, é importante uma boa avaliação morfológica e funcional destas pacientes.

Tabela I - Relação do local de ovários ectópicos e associação com tumores

AUTOR	LOCALIZAÇÃO	TUMOR
Burnett, 1961	Entre o ureter e o retossigmoide	
Pearl e Plotz, 1963	Abaixo e lateralmente ao ligamento útero-sacral esquerdo	
Daw, 1973	Sobre o ceco e envolto pelo omento	
Abrego e Ibrahim, 1975	Mesentério do íleo distal	
Peer <i>et al.</i> , 1981	Omento	
Lee e Gore, 1984	Retossigmoide	
Han-Pederson e Larsen, 1984	2 cm acima do promontório e ovário ao nível de L2-L3 com corpo lúteo	
Mercer <i>et al.</i> , 1987 (Dois casos reportados)	1) 2 cm caudal do ovário direito junto a artéria hipogástrica 2) Anterior e acima do fundo uterino	1) Cistadenoma Seroso 2) Cisto dermóide
Machiels <i>et al.</i> , 1998	Grande lábio vaginal esquerdo	
Alpern, 1990	Subperitoneal, 2 cm posterior e cefálico junto ao ligamento infundíbulo-ovariano direito	
Lachman e Berman, 1991	Unido ao útero anterior por banda fibrosa	
McCullough <i>et al.</i> , 1992	Junção do útero com a cérvix	
Peedicayil <i>et al.</i> , 1992	Omento	
Kriplani <i>et al.</i> , 1995	Omento	Cisto dermóide
Levy <i>et al.</i> , 1997	Infra-renal	Carcinoma de células renais com elementos papilar e sarcomatóide

Summary:

Ectopic ovary is a rare finding in the gynecologic clinic. Few cases of ectopic ovary were reported so far. It was initially

reported in 1877 by Biegel's (Daw, 1973). The aim of this paper is to give a contribution to the world literature in reporting a case of ovary and uterine tube placed in the left deep inguinal ring in a patient with a history of chronic pelvic pain and repetitive urinary infections. This ovary was placed in an uncommon place and was also associated with renal

hypoplasia, ureteral agenesis, ovarian cystadenofibroma and endometriosis focus.

UNITERMS: Ectopic ovary; Malformation; Ectopic; Unicorn uterus; Ureteral agenesis; Renal hypoplasia; Endometriosis.

Agradecimentos:

Agradecemos ao Centro de Patologia Ltda pelas fotografias e realização do exame anatomopatológico.

Referências Bibliográficas

- Abrego D, Ibrahim AA.** Mesenteric supernumerary ovary. *Obstet Gynecol*, 1975; 45(3):352-3.
- Alpern HD.** Supranumerary Ovary. A case report. *J Reprod Med* 1990; 35(3):283-5.
- Burnett JE, Jr.** Supernumerary ovary: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:929.
- Daw E.** Ectopic ovarian tissue: case report of an unusual presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117(4):576-7.
- Han-Paderson J, Larsen PM.** Supernumerary ovary - case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63:365-6.
- Kriplani A, Takkar D, Karak AK, Ammini AC.** Unexplained absence of both fallopian tubes with ovary in the omentum. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 256(2):111-3.
- Lachman MF, Berman MM.** The ectopic ovary. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115(3):233-5.
- Lee B, Gore BZ.** A case of supernumerary ovary. *American College of Obstetricians and Gynecologist* 1984; 64(5):738-9.
- Levy B, De Franco J, Parra R, Holts P.** Intrarenal supernumerary ovary. *J Urol* 1997; 157:2240-41.
- Machiels F, De Maeseneer M, Desprechins B, Casteels A, De Backer A, Osteaux M.** Unusual location of an ovary: ultrasonographic features and surgical correlation. *J Belge Rad* 1998; 81(6):288.
- McCullough JB, Evans AT, Holley MP.** Supernumerary or ectopic ovary: a case report. *Histopathology* 1992; 21(6):582-3.
- Mercer LJ, Toub DB, Cibils LA.** Tumors originating in supernumerary ovaries - A Report of Two Cases. *J Reprod Med* 1987; 32(12):932-4.
- Netter FH.** The Ciba collection of medical illustrations. Vol 2. Reproductive system. Cyba Pharmaceutical Company. New York, 1965.
- Pearl M, Plotz E.** Supernumerary ovary: Report of a case. *Obstet Gynecol* 1963; 21:253.
- Peedicayil A, Sarada V, Jairaj P, Chandi SM.** Ectopic ovary in the omentum. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1992; 18(1):7-11.
- Peer E, Kerner H, Peretz BA, Makler A, Paldi E.** Bilateral adnexal agenesis with an ectopic ovary – case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12(1):37-42.
- Wharton LR:** Two cases of supernumerary ovary and one of accessory ovary with an analysis of previously reported case. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78:1101.

Recebido em 24/05/2000

Aceito em 20/06/2000

Resumos de Publicações

Diversos

Histeroscopia ambulatorial é bem aceita pelas pacientes

Em estudo randomizado e controlado, os autores compararam o grau de satisfação de pacientes com sangramento disfuncional submetida a histeroscopia realizada ambulatorialmente ou em ambiente cirúrgico, com anestesia. As pacientes do primeiro grupo recuperaram-se mais rapidamente, e 78% delas relataram que a dor devido ao exame foi menor do que uma cólica menstrual. A satisfação das pacientes foi similar em ambos os grupos.

BMJ 2000;320:279-282

A maioria das histerectomias é mal indicada

Aproximadamente 75% das histerectomias realizadas por situações não oncológicas e não de urgência foram mal indicadas. A conclusão é de estudo conduzido em 9 centros, após análise de 497 mulheres submetidas a histerectomia. Sessenta por cento das histerectomias ocorreram por leiomioma, 11% por relaxamento pélvico, 9% por dor e 8% por sangramento. Ao serem re-avaliadas por um grupo de especialistas seguindo recomendação do Colégio Americano de Ginecologia, 70 a 76% não se enquadravam como indicação.

Obstet Gynecol 2000;95:199-205

Ablação endometrial para menorragia tem bons resultados

A ablação endometrial realizada com histeroressectoscópio e *roller ball* em 39 mulheres com menorragia disfuncional, mostrou que após 5 a 6 anos, 12 mulheres estavam amenorreicas, 9 estavam na pós menopausa, 2 tinham sido submetido a histerectomia e 2 não foram devidamente seguidas. Das 14 que ainda menstruavam, a perda sanguínea era bem menor do que a perda antes da cirurgia. Os autores afirmam que os resultados desfavoráveis desta técnica publicados anteriormente eram devido a uma má seleção das pacientes ou uso incorreto da técnica, e postulam que os resultados desta técnica podem ser excelentes se bem indicada e realizada.

Obstet Gynecol 2000;95:251-254

Hipertrofia de lábios menores: bons resultados a longo prazo da redução cirúrgica

A análise de 163 pacientes operadas, entre os 12 e 67 anos, e seguidas por até 9 anos, mostrou que o procedimento cirúrgico tem alta taxa de aceitação. As principais razões para a indicação cirúrgica foram estéticas (87%), desconforto com as roupas (64%), desconforto durante exercício (26%) e dificuldade ao coito (43%). Não houve complicações relacionadas à cirurgia, e os resultados anatômicos foram satisfatórios em 93% dos casos após um mês do procedimento. No seguimento de longo prazo, 83% das pacientes estavam satisfeitas com a cirurgia.

Am J Obstet Gynecol 2000;182:35-40

Screening precoce é benéfico para mulheres com história familiar de câncer de mama

Em mulheres com história familiar de câncer de mama, começar a avaliação da mama cinco anos antes da idade de aparecimento do câncer no familiar mais jovem acometido pela doença aumenta a chance de detectar o câncer de mama em estágio mais precoce, e com resultados mais favoráveis, com redução da mortalidade em 30%. Para chegar a estas conclusões, os investigadores conduziram um estudo entre 1994 e 1998, na Holanda, e avaliaram 294 mulheres com risco moderado e 384 mulheres com alto risco de desenvolver o câncer de mama, todas com história familiar de câncer de mama.

Eur J Cancer 2000;36:514-519

Estradiol sublingual reverte a psicose puerperal

A psicose puerperal atinge entre 10 e 22% das mulheres, e os baixos níveis de estradiol deste período podem estar relacionados a esta patologia. Foram avaliadas 10 pacientes admitidas com o quadro de psicose puerperal, todas com baixos níveis de estradiol. Após duas semanas de tratamento com estradiol, os níveis séricos foram restabelecidos e o escore de avaliação psiquiátrica caiu de 78,3 para 18,8 em 1 semana de tratamento e estavam ausentes após duas semanas. Uma paciente interrompeu o tratamento, e seu quadro patológico se restabeleceu. Este estudo mostra uma possível conexão entre os baixos níveis de estradiol e a resposta clínica ao tratamento com estradiol em mulheres com psicose puerperal.

J Clin Psychiatry 2000;61:166-169

Flutamida superior ao finasteride no hirsutismo feminino

Foi comparado de forma randomizada o efeito da flutamida 250 mg/d com finasteride 5 mg/d em 70 mulheres com hirsutismo, sendo 37 com SOP, por 12 meses. A redução do escore de hirsutismo foi significativamente maior no grupo que tomou flutamida. Além disso, esta medicação não alterou níveis hormonais, o que não aconteceu com o uso da finasteride.

Fertil Steril 2000;73:984-987

Climatério**Depressão aumenta o risco de osteoporose**

A densidade óssea foi medida em 18 pacientes com depressão, sendo re-avaliada com 24 meses. A perda óssea anual foi de 6,9 mg/cm³ em homens tratados para depressão, contra 3,9 mg/cm³ em controles. Para as mulheres, esta diferença foi ainda maior: 3,8 versus 0,9 mg/cm³, respectivamente. Embora seja uma casuística pequena, os autores hipotetizam que a maior perda óssea ocorrida em indivíduos com depressão ocorra devido a uma alteração da função neuroendócrina, com reflexos no metabolismo ósseo.

Am J Psychiatry 2000;157:118-120.

Alendronato não aumenta o risco de distúrbios gastrointestinais

O tratamento da osteoporose com alendronato não aumenta o risco de ter efeitos adversos relacionados ao trato gastrointestinal, mesmo em mulheres mais suscetíveis. Estas conclusões são de estudo com 3235 mulheres que tomaram 5 mg por dia de alendronato durante 2 anos seguidos do uso de 10 mg, comparadas a grupo placebo. Durante um seguimento médio de 3,8 anos, 47,5% das mulheres tomando alendronato e 46,2% das mulheres tomando placebo relataram algum efeito gastrointestinal. Este estudo bem conduzido não confirma, portanto, aquela impressão clínica que se tinha de que o alendronato estava muito relacionado a este tipo de efeito adverso.

Arch Intern Med 2000;160:517-525.

TRH não previne progressão de doença cardíaca: outro estudo similar ao HERS

Há dois anos, o estudo HERS havia demonstrado que o uso de TRH por 4 anos não reduzia a incidência de infarto do miocárdio em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca. Neste relato, apresentado por Herrington durante a 49th Annual Meeting of the American College of Cardiology, relativo ao *Estrogen and Atherosclerosis trial* (ERA) há uma confirmação destes dados. Foram 309 mulheres randomizadas para receber estrogênio equino conjugado 0,625 mg/d, estrogênio conjugado 0,625 mg/d mais acetato de medroxiprogesterona 2,5mg/d ou placebo. Não houve diferença entre os 3 grupos em relação à progressão da doença cardiovascular. Ambos estudos, portanto, concluem que este esquema de TRH não é capaz de reverter a doença cardíaca já instalada, mas não podem concluir nada a respeito de possíveis ações preventivas dos estrogênios.

Fitoestrogênios são alternativas seguras à TRH

Os estrogênios derivados de plantas podem prover os efeitos benéficos dos estrogênios sem aumentar os riscos de patologia mamária ou uterina. Esta é uma revisão bem atual sobre estes compostos, que estão na soja, cereais, broto de alface e outras plantas. Seus efeitos benéficos sobre o perfil lipídico refletem-se na diminuição do colesterol total em 9% e do LDL-colesterol em 13%, sendo esta redução ainda maior em pacientes hipercolesterolêmicas. Os efeitos potenciais dos fitoestrogênios são ainda a diminuição dos fogachos, diminuição do risco de câncer de mama e proteção contra osteoporose. Em conclusão, o artigo indica que os estrogênios contidos em vegetais têm muito a oferecer, e constituem um grande potencial de pesquisa.

J Am Coll Cardiol 2000;35:1403-1410.

Cafeína não está relacionada à perda óssea na pós-menopausa

Com critérios rígidos de inclusão, os autores não encontraram correlação entre a ingestão de cafeína e alterações na densidade óssea em mulheres na pós-menopausa por um período de dois anos. Trata-se de um estudo longitudinal com 92 mulheres brancas com idade entre 55 e 70 anos e peso entre 70 e 130% do peso ideal, sem outros fatores de risco para osteoporose.

J Am Coll Nutr 2000;19:256-261.

TRH aumenta o risco de tromboembolismo

O que já era conhecido saiu agora publicado e bem documentado. Analisando as pacientes do estudo HERS, os autores estudaram 2763 pacientes e constataram que a TRH aumenta o risco em até três vezes de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. O risco foi aumentado entre as mulheres com fraturas, câncer, pacientes submetidas a cirurgia e pacientes internadas para procedimentos não cirúrgicos. Os autores recomendam que pacientes com estes fatores de risco não deveriam usar TRH.

Ann Intern Med 2000;132:689-696.

Altos e baixos da TRH e doença cardíaca

Estudos preliminares do *Women's Health Initiative* (WHI) indicam que mulheres que usam estrogênios e progestogênios, ou apenas estrogênios, tiveram risco discretamente maior de eventos cardiovasculares nos dois primeiros anos do estudo do que mulheres tomando placebo. Mas menos que 1% das 27348 mulheres envolvidas no estudo tiveram infarto do miocárdio, acidentes cérebro-vasculares ou coágulos sanguíneos. Este aumento não justifica a suspensão deste estudo e esta tendência deverá desaparecer com o tempo.

Lancet 2000; 355:1338

Raloxifeno tem efeitos comparáveis aos estrogênios no osso

Estudo randomizado e duplo cego comparou o efeito de 60 mg/d de raloxifeno com 0,625 mg/d de estrogênios conjugados sobre a arquitetura óssea, *turnover* ósseo e densidade óssea. A maioria dos marcadores de reabsorção e formação óssea diminuiu em ambos os grupos, mas em maior grau no grupo com estrogênio. O aumento da densidade óssea também ocorreu em ambos os grupos, em maior extensão no grupo com estrogênio. Os autores concluem que o raloxifeno pode ser uma alternativa para a prevenção e tratamento da osteoporose.

J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2197

Contraceção**Contraceptivo de progestogênio injetável não aumenta o risco de câncer de mama**

Estudo caso-controle conduzido na África do Sul, com 419 casos de câncer de mama e 1625 controles, com idade entre 20 e 54 anos. O uso de contraceptivo injetável, principalmente o acetato de medroxiprogesterona, não esteve relacionado a maior risco de câncer, com *odds ratio* de 0,9. Por outro lado, mulheres que usaram contraceptivos combinados orais apresentaram um risco relativo de 1,2, com significância limitrofe.

Am J Epidemiol 2000;151:396-403

Uso de contraceptivos orais aumenta densidade óssea

Estudo populacional mostra que a densidade mineral óssea da coluna lombar é significativamente maior em mulheres que usaram os contraceptivos orais do que nas que não usaram. Os maiores efeitos ocorreram durante os primeiros cinco anos de uso. As conclusões vem de estudo com 710 mulheres com idades entre 20 e 69 anos, das quais 579 estavam usando ou usaram os anticoncepcionais.

Am J Obstet Gynecol 2000;182:265-269

Contraceptivo oral não está associado a hiperplasia focal nodular hepática

Contraceptivo oral não influencia o tamanho ou número de hiperplasia focal nodular, de acordo com os resultados de 9 anos de estudo. Foram estudadas 216 mulheres que tinham uma ou mais lesões de hiperplasia focal nodular. As mulheres foram divididas em 5 grupos: aquelas que não utilizaram contraceptivos orais, aquelas que usavam altas doses, aquelas que usavam baixa dose, aquelas que usaram baixas e altas doses, e aquelas que só utilizaram progestogênios. Estas mulheres foram periodicamente avaliadas usando ressonância magnética. Os contraceptivos relacionaram-se com o desenvolvimento e complicações dos adenomas hepatocelulares. Os autores observaram alterações raras no tamanho das lesões de hiperplasia focal nodular e estas alterações não estiveram associadas ao uso ou descontinuação dos contraceptivos orais. Similarmente, mulheres que ficaram grávidas durante o estudo não mostraram alterações significantes no número e tamanho das lesões. Os autores observam ainda que descontinuação dos contraceptivos orais tem sido amplamente recomendada em pacientes com hiperplasia focal nodular. Mas observam que estes achados sugerem fortemente que o desenvolvimento da hiperplasia focal nodular é independente do uso de contraceptivo oral.

Gastroenterology 2000; 118:560-564

Norplant permanece efetivo mesmo após sete anos

A versão mais macia do Norplant, em contraposição à mais dura, permanece com eficácia contraceptiva mesmo após sete anos de inserção, de acordo com este estudo com 1210 mulheres, patrocinado pelo *Population Council*.

Contraception 2000;61:187-194

Contraceptivo oral aumenta o risco de embolia pulmonar

Estudo caso-controle com 29 casos controlados com quatro pacientes por caso, revelou que a *odds ratio* para ter usado contraceptivo oral combinado nos três meses antes do episódio fatal foi de 9,6 nos casos, comparado a controles. Embora a incidência seja pequena e menor do que a relacionada à própria gestação, ela tem validade clínica.

Lancet 2000;355:2088,2133-2134

Infertilidade

Miomectomia por laparoscopia melhora a fertilidade em algumas mulheres

A miomectomia por laparoscopia foi utilizada para tratar 91 mulheres que tinham pelo menos um mioma maior que 20mm, e o seguimento reprodutivo ocorreu em até 73 meses. O mioma era o único fator de infertilidade em 27,5% das pacientes, enquanto que 72,5% tinham pelo menos mais um fator adicional. No global, a taxa de fertilidade foi 25,9% em 1 ano e 42,4% em 2 anos. Entre as mulheres sem outro fator adicional de infertilidade, a taxa cumulativa de gestação foi de 54,2% em 1 ano e 69,9% em 2 anos, sendo que 65% das gestações intra-uterinas resultaram em bebês em casa. Para as mulheres com outros fatores de infertilidade, os resultados não foram tão bons.

J Reprod Med 2000;45:23-30

Intervenção psicológica melhora a taxa de gravidez em mulheres inférteis

Ao examinar as taxas de gravidez em 184 mulheres inférteis randomizadas em um grupo comportamental por 10 semanas, um grupo de suporte padrão ou um grupo controle, os autores observaram que no primeiro grupo as taxas de gestação após 1 a 2 anos foi maior que o controle. Embora com dificuldades de alcançar significância, 42% das mulheres do primeiro grupo tornaram-se grávidas sem ajuda médica, contra 11% do grupo de suporte e 20% do grupo controle.

Fertil Steril 2000;73:805-811

Imunoglobulina intra venosa pode prevenir o aborto em mulheres mais velhas

O estudo foi feito com 47 mulheres com idade entre 28 e 45 anos, com abortos recorrentes e pelo menos um distúrbio imunológico. Elas foram tratadas com doses baixas (0,2 g/Kg) de imunoglobulina durante 2 semanas no período da concepção e a mesma dose mensalmente até 30 semanas de gestação. Das 36 pacientes que receberam a imunoglobulina, 24 ficaram grávidas e 95% delas levaram a gestação a termo. Entre as 11 pacientes que recusaram o tratamento, sete tornaram-se grávidas e todas abortaram.

Fertil Steril 2000;73:536-540

Mulheres HIV positivas tem direito ao tratamento para infertilidade

A principal argumentação para a limitação de uso de técnicas de fertilidade tem sido o risco de transmissão materno-fetal do vírus, mas os tratamentos atualmente disponíveis são capazes de minimizar estes riscos. Este ensaio ético conclui que deveríamos prover as pacientes com todas as informações disponíveis, e respeitarmos o desejo do casal, e o acesso ao tratamento não deveria ser dependente da titulação do HIV.

N Engl J Med 2000;342:1748-1750

Internet é essencial para informação da maioria das pacientes inférteis

Estudo no Canadá revelou que 55,8% das pacientes em tratamento para infertilidade que usam a internet também usaram esta tecnologia para acessar informações sobre o seu tratamento, como clínicas, companhias farmacêuticas, grupos de pacientes, etc.

Fertil Steril 2000;73:1179

Fertilidade Assistida

Transferência de apenas 2 embriões é recomendada

O *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, da Inglaterra, recomenda que as mulheres submetidas à reprodução assistida deveriam receber no máximo 2 embriões transferidos, a fim de minimizar os riscos de gestações múltiplas. O documento faz parte de uma série de recomendações publicadas pelo *College*, orientadas pela medicina baseada em evidências.

email bookshop@rcog.org.uk

FSH recombinante: outro trabalho comparando folicitrofinas alfa e beta

A exemplo de resumo publicado no número anterior, mais um trabalho comparou os efeitos da folicitrofina alfa (Gonal) e beta (Puregon). Trata-se de estudo prospectivo, não randomizado, com 196 ciclos com Gonal e 97 ciclos com Puregon. Não houve diferença na resposta de estimulação. A taxa de gravidez global foi similar, 29,1% para o Gonal e 28,1% para o Puregon. Não houve diferença na resposta endometrial, resposta do estradiol, número de

foliculos e oócitos A concentração de progesterona no dia da captação de oócito foi menor no grupo com Puregon. O trabalho conclui que não foi possível estabelecer diferenças significantes entre os dois regimes de estimulação.

Hum Reprod 2000;15: 239-244

FIV em ciclo natural tem resultados satisfatórios

Em estudo prospectivo com mulheres com fator tubáreo de infertilidade, os autores necessitaram 75 ciclos em 50 pacientes para obter um oócito para cada paciente. A taxa de recuperação de oócito foi de 67% por ciclo iniciado e 82% por captação. Foram transferidos 35 embriões e obtidas 4 gestações (5,3% por ciclo, 6,5% por captação, 11,4% por embrião transferido). O custo do método é bem mais barato do que a FIV tradicional.

Hum Reprod, 2000;15:314-318

Adição de estrogênios melhora a resposta ao clomifeno em IUI

Estudo randomizado com 64 mulheres inférteis, que receberam clomifeno isolado por 5 dias ou associado a estinilestradiol (0,05mg) por mais 5 dias, para indução de ovulação para inseminação intra-uterina (IUI). Pacientes tratadas com ambas as drogas tiveram maior espessura endometrial, menor taxa de aborto (6,25 vs 18,75%) e uma maior taxa de gestação (37,5 vs 6,25%). O uso de estrogênio associado ao CC sempre foi uma tentativa de se melhorar as respostas a este indutor de ovulação, mas a maioria dos estudos anteriores não mostrava efeitos benéficos, talvez pelo fato de que era mais utilizado estrogênio natural do que sintético, como os utilizados neste trabalho.

Fertil Steril 2000;73:85-89

Níveis de HCG são preditivos de evolução favorável de gestações obtidas após reprodução assistida

Entre as mulheres que ficam grávidas após RA, os níveis de HCG 16 dias após a ovulação são preditivos de uma evolução favorável da gestação. Ao medir estes níveis em 662 mulheres que engravidaram após RA, os autores encontraram que os valores acima de 500 IU/L estavam associados a 95% de chance de ter uma gestação com evolução favorável. Níveis entre 25 e 50 IU/L estavam associados a menos de 35% de probabilidade de desenvolver a gestação a termo.

Fertil Steril 2000;73:270-274

Transferência nuclear em oócitos humanos

Pesquisadores anunciaram dois métodos de não ativação para incorporar núcleos de células doadoras em citoplasmas de oócitos enucleados. Isto possibilita testar o tratamento para mulheres com falência repetida de desenvolvimento embrionário causadas por defeito do citoplasma de seus óvulos. Ambas as técnicas levaram a uma alta frequência de fusão e não causaram ativação oocitária.

Hum Reprod 2000;15:1149-1154

Maturação de oócitos in vitro

Os autores utilizaram a cultura de oócitos imaturos coletados de pacientes com SOP sem estimulação ovariana. De 94 ciclos em 64 pacientes, obtiveram maturação após 48 h em 62,2% dos oócitos, perfazendo 85 transferências de embriões e gravidez em 23 ciclos (27,1%). Dezesete pacientes levaram a gestação a termo. O método é altamente promissor!

Hum Mol Genet 2000, 9(8):1161-1169

Revisões e Atualizações

The molecular basis of male sexual differentiation	Hiort O, Holterhus PM	<i>Eur J Endocrinol</i> 2000;142:101
Hormone replacement therapy and the skin: beneficial effects: the cas in favor of it	Brincaat MP	<i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2000;79:244
Systemic estrogens have no conclusive beneficial effect on human skin connective tissue	Oikarinen A	<i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2000;79:250
Cost-effective infertility care.	Gleicher N	<i>Hum Reprod Update</i> 2000 Mar-Apr 6:2 190-
CFTR gene mutations and male infertility.	Stuhmann M, Dörk T	<i>Andrologia</i> 2000 Mar 32:2 71-83
The Human Genome Project and the genetics of infertility]	Jamain S, Vialard F, Bourgeron T, Fellous M	<i>Gynecol Obstet Fertil</i> 2000 Mar 28:3 190-7
Update on adolescent contraception.	Hewitt G, Cromer B	<i>Obstet Gynecol Clin North Am</i> 2000 Mar 27:1 143-62
Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis.	Gamido N, Navarro J, Remohí J, Simón C, Pellicer A	<i>Hum Reprod Update</i> 2000 Jan-Feb 6:1 67-74
Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles.	McGee EA, Hsueh AJ	<i>Endocr Rev</i> 2000 Apr 21:2 200-14
Menopause and risk of non-fatal acute myocardial infarction: an Italian case-control study and a review of the literature.	Fioretti F, Tavani A, Gallus S, Franceschi S, La Vecchia C	<i>Hum Reprod</i> 2000 Mar 15:3 599-603
Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy	Tchemof A, Poehlman ET, Després JP	<i>Diabetes Metab</i> 2000 Feb 26:1 12-20
Clinical challenges of perimenopause: consensus opinion of The North American Menopause Society [see comments]	Rebar RW, Nachtigall LE, Avis NE, Kronenberg F, Santoro NF, Sowers MF, Archer DF	<i>Menopause</i> 2000 Jan-Feb 7:1 5-13
Disorders of excessive hair growth in the adolescent.	Plouffe L Jr	<i>Obstet Gynecol Clin North Am</i> 2000 Mar 27:1 79-99
Adolescent sexuality at the dawn of the 21st century.	Brown RT	<i>Adolesc Med</i> 2000 Feb 11:1 19-34
Adolescent sexuality at the dawn of the 21st century.	Brown RT	<i>Adolesc Med</i> 2000 Feb 11:1 19-34
Zona hardening, zona drilling and assisted hatching: new achievements in assisted reproduction.	De Vos A, Van Steirteghem A	<i>Cells Tissues Organs</i> 2000 166:2 220-7
Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency	Perrin C, White and Phyllis W. Speiser	<i>Endocrine Rev</i> 2000;21:245
The role of integrins in reproduction.	Bowen JA , Hunt JS	<i>Proc Soc Exp Biol Med</i> 2000 Apr 223:4 331-43

Nova Diretoria na SOBRAGE

Tomou posse durante o último Congresso Brasileiro da SOBRAC e SOBRAGE, realizado em São Paulo, em junho de 2000, a nova diretoria da SOBRAGE. Sua nova composição passa a ser:

Presidente Rui Alberto Ferriani, professor titular em Ginecologia e Obstetrícia da USP, Ribeirão Preto, editor de Reprodução & Climatério e chefe do Setor de Reprodução Humana do HC de Ribeirão Preto

Vice-Presidente Fernando de Freitas, doutor em Ginecologia e Obstetrícia, professor adjunto da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Secretário Ricardo Melo Marinho, mestre em Ginecologia e Obstetrícia, professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte

Tesoureiro Aluísio Bedone, professor Livre-Docente da UNICAMP, responsável pelo Ambulatório de Ginecologia Endócrina da UNICAMP

A SOBRAGE é uma entidade científica, fundada há mais de seis anos pelo Prof Marcos Felipe Silva de Sá, que teve como o sucessor o Prof Salim Wheba. Seus objetivos básicos são de estimular o conhecimento nos vários campos da Ginecologia Endócrina, propiciando ao especialista e ao médico generalista o acesso a estas informações. São metas desta nova diretoria:

- Fornecer assessoria para dúvidas relativas ao campo da Ginecologia Endócrina
- Home page: calendário de eventos, lista de especialistas e sócios, links de interesse, resumos dos trabalhos
- Manter nosso boletim, que aborda temas práticos
- Fazer o congresso nacional, em 2003, juntamente com a SOBRAC
- Através das delegacias regionais, propiciar a realização de mini-eventos relacionados ao tema da Ginecologia Endócrina. Estes eventos, de pequeno porte, permitem aos ginecologistas um contato com os especialistas, capacitando-os neste tema
- Manter a revista Reprodução & Climatério em parceria com a SBRH e SOBRAC

Congresso Brasileiro de Reprodução Humana

Acontecerá em novembro o nosso Congresso Brasileiro da SBRH. Será em Belém, esta acolhedora cidade, com muitos atrativos turísticos, que certamente irão atrair ginecologistas de todo o Brasil.

O temário está sendo finalizado, e muita novidade vem por aí. Programe-se desde já para estar em Belém no mês de novembro.