

# 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

---

Aginaldo 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 Faúndes  
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  
Tsutomoto Aoki  
Vardeli Alves Morais  
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 Donadio  
Kleber de Melo Morais



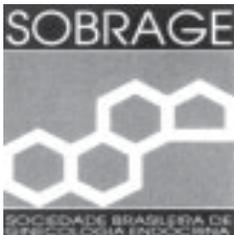
## Sociedade Brasileira do Climatério

Caixa Postal n° 60160 - São Paulo-SP  
CEP 05391-970 – Tel: (11) 3714-5001

### 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

Rui Alberto Ferriani  
Fernando Freitas  
Ricardo Melo Marinho  
Aloisio Bedone

Editorial 121

Agenda 123

---

## Opinião

A Mulher na rede (mundial de computadores – WWW) Edison Capp  
Ilma Simoni Brum da Silva  
Helena von Eye Corleta 125

The woman in the world wide web

---

## Atualização

Influência dos fatores sócio ambientais sobre a qualidade do sêmen Dalton Ferreira  
Sebastião Freitas de Medeiros 128

Influence of social and environmental factors in the semen quality

*Fatores sociais e ambientais podem exercer efeitos prejudiciais sobre os parâmetros seminais. Possíveis influências de agentes químicos e físicos sobre o eixo hipotálamo hipofisário masculino são analisadas.*

Terapia de reposição hormonal e risco de câncer de mama: situação atual e sugestões para contorná-la, até que apareçam melhores evidências José Arnaldo de Souza Ferreira  
Salim Wehba  
César Eduardo Fernandes  
Lúcia Helena de Azevedo 133

Hormone replacement therapy and breast cancer risk: current situation and suggestions to overcome it, until better evidence appears

*A reposição estrogênica promove um pequeno aumento do risco de câncer de mama. O risco da adição de progestogênicos parece ser maior do que o uso de estrogênios isolados.*

Hipertensão arterial e climatério Sônia Maria Rolim Rosa Lima  
Fernanda Consolin-Colombo  
José Mendes Aldrichi 141

Hypertension in postmenopausal women

*Os autores tecem considerações a respeito da hipertensão arterial no climatério abordando diferentes aspectos relacionados à carência estrogênica e terapia de reposição hormonal*

Emprego dos Antagonistas do GnRH em Reprodução Assistida George Dantas de Azevedo  
Paula Andréa de A. Salles Navarro  
Rui Alberto Ferriani  
Marcos Felipe Silva de Sá 145

GnRH antagonists in assisted reproduction

*São discutidos os princípios do emprego clínico dos antagonistas do GnRH em Reprodução Assistida.*

## Artigos originais

### Gestação múltipla e redução embrionária - Contribuições da assistência psicológica ao trabalho multidisciplinar

Eliane V. Rovigatti  
Thomaz Rafael Gollop

150

Multiple pregnancy and embryo reduction - Psychological assistance contributions to the multidisciplinary team

*Descrevemos as principais reações emocionais, angústias e ansiedades dos casais que vivem uma gestação múltipla e o processo de redução embrionária, oferecendo uma diretriz para a conduta da equipe multidisciplinar na área da obstetrícia e reprodução humana.*

### Fatores clínicos e epidemiológicos associados a atipia nas hiperplasias endometriais

Hélio de L. F. Fernandes Costa  
Laura O. B. Fernandes Costa  
Clarice Daniele Alves Oliveira  
Andréa Nathália Digalo  
Adriana Azoubel Antunes  
Ana Lúcia Barbosa

154

Clinical and epidemiological factors associated with atypia in endometrial hyperplasias

*As pacientes com hiperplasia endometrial atípica tem o mesmo perfil clínico-epidemiológico das formas típicas, diferindo dessas apenas pela idade, em média 5 anos mais avançada, e por estarem mais frequentemente na pós-menopausa.*

### Avaliação dos parâmetros de resposta clínica, hormonal e ultra-sonográfica do tratamento do leiomioma uterino com gestrinona

Marta Francis Benevides Rehme,  
Luuis Antônio Bailão, Rui Alberto Ferriani  
Maria Célia Mendes, Marcos Felipe Silva de Sá

160

Clinical, hormonal and ultrasound evaluation after leiomyoma clinical treatment with gestrinone

*Gestrinone may be used as a pre-surgical treatment in great volume leiomyomas, in order to permit better surgical dissection plans and better conditions of local bleeding*

### Efeitos da Tibolona na evolução dos miomas uterinos em mulheres na pós-menopausa

Salim Wehba  
Rogério Bonassi Machado  
César Eduardo Fernandes  
José Arnaldo Souza Ferreira  
Nílson Roberto de Melo  
José Mendes Aldrighi  
Edmund C. Baracat  
Roberto Hegg

166

Tibolone effects on myoma progression in postmenopause women

*A tibolona parece não interferir com o crescimento do mioma uterino e pode ser considerada como boa opção para TRH em pacientes com esta patologia.*

### Influência da morfologia espermática avaliada pelo critério estrito nos resultados de FIV / ICSI

Adriana Bos-Mikich  
Ana Beatriz G. Veiga  
Ana Luiza G. Mattos  
Arnaldo N. Ferrari

170

Influence of sperm morphology, evaluated by strict criteria, on IVF / ICSI outcome

*Elevados índices de anomalias espermáticas não afetam as taxas de fertilização e gestação após a FIV/ICSI, mas parecem influenciar negativamente as chances de uma gestação chegar ao termo.*

## Relato de Caso

### Leiomiomectomia na gestação: relato de 06 casos

Cleusa Maria Schwartz  
Hudson Hiroaki Tanaka  
Janayna Holanda  
Lidia F. M. Garbers  
Candido Doring, Mauri José Piazza

175

Leiomyomectomy during pregnancy: case reports

*O procedimento da miomectomia poderá ser necessário durante o próprio transcorrer da gravidez, tendo em vista o crescimento excessivo que estes nódulos miomatosos poderão alcançar, e a morbidade é considerável*

## O que há de novo !

### Resumos de publicações

178

### Revisões e atualizações

183

### NOTÍCIAS

184

## Avaliação do casal infértil: há um consenso?

A avaliação de um casal infértil tem sido um procedimento relativamente padronizado pela maioria dos ginecologistas. Em serviços especializados, também existe uma rotina, embora haja variações entre os diferentes serviços. O que mudou nos últimos anos? Com o advento das técnicas de Reprodução Assistida (RA), a abordagem não é mais a mesma de 10-15 anos atrás, e a mudança ocorreu tanto em termos de tratamento como em termos de diagnóstico. Isso porque pode ser mais fácil tratar a infertilidade sintomaticamente (obter gestação de maneira rápida), do que ficar tentando achar e resolver as causas da infertilidade.

Aquele clássico conceito de que todos os casais inférteis devem passar por toda uma propedêutica básica vem cedendo lugar a uma abordagem tipo custo-efetiva, ou seja, baseada em diversas variáveis que individualizam cada caso. Cabe aqui uma reflexão lógica: esta abordagem baseada em prognóstico dá margem a que se exagere no uso de medidas terapêuticas mais agressivas, como a RA. Há serviços que simplesmente indicam RA para todo casal que o procura, justificando-se que ali é um centro terciário que precisa de resultados a qualquer custo. Esta conduta pode até ser uma explicação, pelo menos parcial, para as taxas crescentes de eficácia da RA, assim como para os excelentes resultados publicados por determinados serviços. Ou seja, técnicas de RA são aplicadas em casais que não precisariam delas, e que portanto adquirem gestação mais fácil, dando a falsa impressão de que foi a técnica que produziu resultados. Não há, até o momento, evidências de que o tratamento com RA como primeira escolha seja superior a uma abordagem protocolar e racional, tipo algoritmo, para a maioria das pacientes (Karande *et al*, 1999). Obviamente, isso pode mudar no futuro, com técnicas mais baratas e fáceis.

Por outro lado, o que se vê muitas vezes é um exagero do número de procedimentos diagnósticos, muitos deles de questionável eficácia, retendo o casal por um tempo demasiado longo. Não é raro atendermos pacientes que ficaram mais de um ano fazendo temperatura basal, ou então se submeteram a mais de 4 ou 5 testes pós coito. O impacto psicológico é muito grande e o benefício muito pequeno!!

As recomendações clássicas, preconizadas pela OMS ou pela *American Fertility Society*, incluem: análise seminal, avaliação da ovulação (biópsia endometrial),

avaliação da arquitetura uterina e permeabilidade tubárea, teste pós coito e laparoscopia. Em análise crítica recente, Balasch (Hum Reprod 2000;15:2251) verifica que a maioria dos serviços americanos e europeus não seguem rigorosamente esta conduta, e são divergentes na interpretação dos resultados dos testes diagnósticos. A conclusão é óbvia: é tempo de reavaliação.

Um bom senso recomenda, em uma avaliação de um casal infértil, uma boa anamnese e exame físico. A história não ajuda muito no esclarecimento de causas de infertilidade, mas duas perguntas são muito importantes nesta avaliação baseada em prognóstico: **idade** da mulher e **tempo de infertilidade**. Com estes parâmetros, fica mais fácil definir procedimentos mais ou menos agressivos, tanto em termos de diagnóstico como em termos de tratamento. Um longo tempo de infertilidade claramente indica que há necessidade de um tratamento intervencionista. Idades próximas dos 40 anos apressam medidas que seriam injustificáveis em mulheres mais jovens. Assim, pular passos não é de todo errado, e pode ser inclusive a melhor conduta em alguns casos. Essa mensagem fica principalmente para o ginecologista geral, que é na maioria das vezes quem primeiro vê a paciente (e muitas vezes, **retém** a paciente).

Uma **análise seminal** é indispensável sempre. Os parâmetros clássicos, como concentração, morfologia (preferencialmente a restrita, que melhor reflete prognóstico) e motilidade, muitas vezes já identificam um caso de RA. Os tratamentos clínicos e mesmo cirúrgicos (correção de varicocele) para obter melhora seminal são discutíveis, com poucas evidências de efeitos benéficos, e devem ser reservados para situações sem muita pressa. Podem até ser tratamentos de primeira escolha, mas em casos iniciais, e por um tempo não muito longo. Em reprodução, períodos entre 6 e 12 meses são razoáveis para se obter resultados com determinada técnica. Insistir além disso, pode provocar atrasos importantes.

A **biópsia de endométrio** tem algum valor diagnóstico, mas a sua limitação refere-se ao fato de que ela informa sobre o endométrio daquele ciclo estudado. A repetição de alterações endometriais morfológicas não é comum, e uma biópsia prévia a um ciclo de FIV tem pouca utilidade prática. Que o endométrio é importante, não há dúvidas, mas os nossos métodos atuais de avaliação endometrial são pouco eficazes. O US tridimensional pode no futuro dar maiores informações.

As **dosagens hormonais** de rotina também são muito questionáveis. Em mulheres que menstruam regularmente, a probabilidade de um distúrbio endócrino é pouco provável. Fazer de rotina dosagens hormonais apenas pela infertilidade, sem nenhuma suspeita clínica, não encontra respaldo baseado em evidências. Naquelas que não menstruam, as dosagens clássicas incluem o LH, FSH, PRL e TSH. Em suspeitas de hiperandrogenismo, dosagens de testosterona e 17 OH progesterona podem ajudar. Ainda assim, o diagnóstico de anovulação é essencialmente clínico (não tem valor algum dosar varias vezes progesterona em uma paciente com irregularidade menstrual, apenas para constatar que não ovula), e as dosagens tem valor apenas para elucidar algum diagnóstico diferencial que mereça uma conduta mais específica, como hiperprolactinemia, disfunção tireoidiana ou adrenal. Caso contrário, a maioria das causas de anovulação são decorrentes de disfunção central ou ovários policísticos, e o melhor tratamento é induzir a ovulação.

O **teste pós coital** tem sido encarado como um dos métodos menos úteis na avaliação da infertilidade. Se na teoria ele poderia dar informações valiosas, na prática isso não acontece. Além de ser estressante para os casais, os seus critérios de interpretação são extremamente discutíveis em toda a literatura científica. A medicina baseada em evidências não recomenda este teste (Oei *et al*, Br Med J, 1998;317:502), enquanto alguns o recomendam baseados em experiência clínica (Hull & Evers, Br Med J, 1998;317:1007). Em nosso ver, apenas alguns casos específicos, em início de investigação, poderiam se beneficiar deste teste, que deve ser realizado sob monitoração de ovulação, e não mais do que uma vez.

Um ponto também controverso é o uso de **laparoscopia** diagnóstica. Normalmente é o fim de linha para investigação, mas mais recentemente vários autores têm indicado FIV direto, sem a realização de uma laparoscopia prévia (Hovav & Hornstein, J Assist Reprod Genet, 1999;16:454), principalmente pelo fato de ser exame invasivo e muitas vezes recusado pelas pacientes. Mais difícil ainda é indicar uma laparoscopia em um caso com fator masculino severo, que tem indicação para FIV ou ICSI. Neste caso, uma justificativa seria para se detectar hidrossalpinge e fazer a salpingectomia. Duas meta-análises indicam que a salpingectomia antes de FIV em pacientes com hidrossalpinge melhora as taxas de gestação (Zeyneloglu *et al*, Fertil Steril, 1998;70:492; Camus *et al*, Hum Reprod, 1999;14:1243), embora haja discordâncias destes dados (Strandell *et al*, Hum Reprod, 1998;13:2921). Mesmo com esta controvérsia, achamos que, se há suspeita de hidrossalpinge pelo menos moderada (a cirurgia seria benéfica exatamente nos

casos mais graves), a realização de laparoscopia com salpingectomia seria benéfica, previamente ao procedimento de RA. Esta suspeita de hidrossalpinge pode ser feita através do US, o que dispensa a laparoscopia diagnóstica como rotina com esta finalidade.

Outra indicação da laparoscopia seria para se detectar endometriose. Não é um achado infrequente em laparoscopias realizadas como rotina em infertilidade. A pergunta que se faz é se esta endometriose está relacionada à infertilidade, e aí a discussão é grande. Há uma tendência em se indicar FIV como primeira escolha em casos de endometriose, pois os últimos dados sugerem que o tratamento clínico não aumenta as chances de gravidez, e o tratamento cirúrgico aumenta pouco esta chance. A depender dos critérios mencionados, idade e tempo de infertilidade, ir direto para FIV em casos com endometriose não parece ser uma conduta demasiadamente intervencionista.

Assim, se a laparoscopia fosse dispensada, poderíamos eventualmente deixar de diagnosticar uma endometriose. Isso não seria um grande problema se assumíssemos que a melhor conduta para o tratamento da infertilidade seria RA. Ao comparar dados de laparoscopia em mulheres inférteis, há indicações que, quando os homens têm um fator masculino importante, os benefícios de uma laparoscopia de rotina nas mulheres são discretos (Aytoz *et al*, J Assist Reprod Genet, 1998;15:79).

Há controvérsia também sobre quais exames deveríamos fazer para avaliação uterina e tubérea. O mais clássico (e certamente o mais desconfortável para as pacientes) ainda é a velha **histerosalpingografia** (HSG). As discussões atuais tentam substituí-la pela **histerossonografia** (alguns relatando boa eficácia desta técnica) e até mesmo pela histeroscopia e laparoscopia. Usar histeroscopia como rotina tem menos consistência nos dias de hoje, pois o US (auxiliado em algumas vezes pela infusão líquida) é capaz de fazer um bom *screening*, e a histeroscopia é mais terapêutica do que diagnóstica para os casos de infertilidade.

Desta forma, uma abordagem mais racional dos casos de infertilidade nos dias de hoje, quando se dispõe de técnicas avançadas de RA em vários serviços públicos, aponta para uma tendência em se reduzir o número de procedimentos diagnósticos em favor de se usar com maior liberalidade a RA. O bom senso, aliado ao conhecimento de probabilidades de sucesso, devem nortear os clínicos para que atuem de maneira mais ou menos conservadora, a depender de uma individualização do casal.

**Rui Ferriani**

## E V E N T O S

## 2000

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](mailto: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](mailto: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

15 a 18/11

**I Congresso Brasileiro sobre Maternidade Segura e Saúde Reprodutiva**

Tel: (61) 245-3681; FAX: (61) 245-4530;

E-mail: [sgob@solar.com.br](mailto:sgob@solar.com.br)

Brasília, DF

23 a 26/11

**XIX Congresso Brasileiro de Reprodução Humana**Fax: (091) 249-4552; E-mail: [pauta@amazonline.com.br](mailto:pauta@amazonline.com.br)

Belém, PA

4 a 7/12

**Encuentro Iberoamericano de Andrologia – ANDRO 2000**

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

e-mail: [andro@uninorte.edu.co](mailto:andro@uninorte.edu.co)<http://www.uninorte.edu.co/andro2000>

Cartagena de Indias, Colombia

6 a 9/12

**8th World Congress of Gynecological Endocrinology**tel +39 50 501934, fax +39 50501239, [biomedical@tin.it](mailto:biomedical@tin.it)

Florence, Itália

## 2001

25/2 a 1/3

**11th International Meeting - Society for the Advancement of Reproductive Care (SARC)**

Tel: (19) 289-2856; FAX: (19) 289-2440;

E-mail: [afaundes@unicamp.br](mailto:afaundes@unicamp.br)

Campinas, São Paulo

14 a 17/03

**10 Jornada de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Sinhá Junqueira**

Tel 16-6100425, Fax 16-6102422,

E-mail: [marketing@suporte-ass.com.br](mailto:marketing@suporte-ass.com.br)

Ribeirão Preto, SP

27/4 a 1/5

**XVII Reunião Anual da ALIRH**

Curitiba, PR

e-mail: [rosires@hc.ufpr.br](mailto:rosires@hc.ufpr.br)

1 a 4/7

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

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

E-mail: [eshre@pophost.eunet.be](mailto:eshre@pophost.eunet.be)

Lausanne, Suíça

4 a 6/10

**North American Menopause Society**

www.menopause.org

New Orleans, USA

20 a 24/10

**57th American Society for Reproductive Medicine**

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

Orlando, USA

21 a 24/11

**49º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia**

Telefax: (11) 5082-1474

São Paulo, SP

## E V E N T O S

## 2002

24 a 27/2

**VIII World Congress on Endometriosis**

Tel: 205/978-5000; FAX: 205/978-5018;

E-mail: [asrm@asrm.org](mailto:asrm@asrm.org)

San Diego, USA

10 a 14/6

**10<sup>th</sup> World Congress on the Menopause**

Tel: +49-30-300 669-0; FAX: +49-30-305 73 91;

E-mail: [berlin@cop-hanser.de](mailto:berlin@cop-hanser.de)

Berlin, Germany

12 a 16/10

**58th Annual Meeting American Society of Reproductive Medicine**

Washington, USA

6 a 9/11

**XX Congresso da SBRH**

Belo Horizonte, MG

18 a 21/11

**VII Congreso de la Federacion Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad**

Montevideo, Uruguay

Telefax: 598 2 4875476; [flas2002@internet.com.uy](mailto:flas2002@internet.com.uy)

# A Mulher na rede (mundial de computadores – WWW)

The woman in the world wide web

Edison Capp<sup>1,2,3</sup>, Ilma Simoni Brum da Silva<sup>2</sup>, Helena von Eye Corleta<sup>1</sup>

## RESUMO

A saúde da mulher envolve uma grande variedade de tópicos, inter-relaciona especialidades e disciplinas. Informações sobre a saúde da mulher estão ao nosso alcance na Internet. Entretanto buscar informações de qualidade rapidamente pode tornar-se um trabalho enorme. Neste artigo são apresentadas algumas páginas que fornecem informações e serviços para promoção da saúde da mulher. Também são apresentadas listas de correio para discussão de tópicos específicos. A Internet é instrumento valioso para manter-se informado e atualizado. O conhecimento e a habilidade na utilização da rede auxiliará na atualização dos profissionais da saúde.

**UNITERMOS:** saúde da mulher, internet, websites, correio eletrônico, congresso virtual.

## Introdução

A rede mundial de computadores, Internet ou WWW (*World Wide Web*) ocupa um espaço cada vez maior no dia-a-dia pessoal e profissional. Sua existência tem sido imposta na vida de todos, seja por anúncios na televisão, revista ou jornais. Para muitos é uma presença mística, uma super-presença. Imaginam que seja quase um ser vivo e que contenha toda informação do mundo. O acesso a todo este conhecimento, contudo, parece estar reservado para aqueles que entendem os jargões: <http://www.eu-sei-e-você-não-sabe.com> - piores até que as abreviaturas utilizadas pelos médicos (Mckeown, 1997).

A saúde da mulher envolve uma grande variedade de tópicos, inter-relaciona especialidades e disciplinas. Buscar, mesmo poucas informações, sobre a saúde da mulher na Internet pode tornar-se um trabalho enorme (Cole, 1999). Buscando-se a expressão “saúde da mulher” na página [www.yahoo.com](http://www.yahoo.com), um popular instrumento de pesquisa, são encontradas 2638 páginas! A internet pode também ser fonte de informações. Seu potencial de uso, no entanto, é pouco conhecido. Já foi utilizada com sucesso para obter, por exemplo, dados sobre incontinência urinária (Sandvik, 1999).

A quantidade imensurável de informação disponível tem implicações sociais, políticas e educacionais. A maioria das informações não interessa a quem procura. O conhe-

cimento e a habilidade de saber usar e como procurar a informação na rede preparam médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, fonoaudiólogos, enfim, todos agentes de saúde para manterem-se atualizados e participarem de discussões virtuais. Este conhecimento e habilidade certamente farão parte dos pré-requisitos para sucesso profissional nos próximos anos.

“Surfar” na Internet pode ser comparado a viajar para algum lugar desconhecido sem um mapa. Obter conhecimento requer esforço: perguntas simples não funcionam. As questões devem ser estruturadas e utilizar-se do auxílio de pesquisadores na Internet (*search engines*, tais com Yahoo, Altavista, Infoseek, Excite, Open text, Cadê). Algumas das organizações profissionais já têm sua página na Internet. Estas páginas são um ponto de início para quem busca informações específicas na rede mundial de computadores (Drake, 1999; O’Reilly, 2000). A seguir são apresentados vários *sites*, “listas de correio eletrônico” e serviços de alerta que poderão ser utilizados na busca de respostas e conhecimento (MacPherson, 1997; .

## A mulher na rede

<http://www.febrasgo.com.br>

A Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia disponibiliza em sua página informações sobre encontros, atividades da Federação, índices de suas revistas (*Femina* e *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*).

<http://www.inca.org.br>

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) é o órgão do Ministério da Saúde responsável pela prevenção e controle do câncer no Brasil. Podem ser encontrados dados epidemiológicos de câncer e previsões de números de casos novos.

<sup>1</sup>Depto. de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup>Depto. de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>3</sup>Universidade Luterana do Brasil

Endereço para correspondência:

Edison Capp

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina – UFRGS

Rua Ramiro Barcelos, 2400/ 4º. andar

CEP 90035 003

edcapp@vortex.ufrgs.br

Oferece *links* para outras páginas de interesse.

<http://www.scielo.br> e <http://bireme.br>

Oferecem acesso a literatura científica, bases de dados e diversos periódicos brasileiros. É possível obter textos integrais ou obter fotocópias daqueles que não estiverem disponíveis. É um portal para diversas revistas científicas, entre elas The Brazilian Journal of Medical and Biological Sciences e Acta Cirúrgica Brasileira.

<http://www.acog.org>

Página da Associação Americana de Ginecologia e Obstetrícia, fornece informações para pacientes sobre a saúde da mulher. Acesso a artigos da revista *Obstetrics and Gynecology* para os membros, conferências *on-line* e oportunidades de educação médica continuada.

<http://women.americanheart.org/physicians>

Informações para médicos incluindo estatísticas sobre doenças cardíacas, AVC, e textos sobre prevenção primária e secundária. Inclui função de busca nos jornais científicos da *American Heart Association*, colocando à disposição resumos dos artigos (texto integral disponível para membros).

<http://www.ama-assn.org/women>

O JAMA (*Journal of the American Medical Association*) mantém há mais de 2 anos um centro de informação sobre a saúde da mulher que inclui relatórios diários, acesso a textos integrais de artigos publicados no JAMA e nas revistas especializadas da *American Medical Association* e resumos de artigos publicados em aproximadamente 25 outras revistas.

<http://www.bmj.com>

A página do *British Medical Journal* permite acesso a textos integrais de seus artigos, editoriais, revisões em diversas áreas da saúde da mulher incluindo gestação, planejamento familiar, reprodução, menopausa, oncologia, incontinência urinária (Delamothe, 1999).

<http://www.womenshealth.org/>

Estimula a inclusão de mulheres em estudo clínicos e captação de recursos para pesquisas sobre a saúde da mulher. Apresenta resumos e *links* de outras *sites* sobre assuntos como osteoporose, doenças sexualmente transmissíveis, distúrbios alimentares, câncer ginecológico, câncer de pulmão, doença cardíaca e violência doméstica.

<http://cancernet.nci.nih.gov>

Fornecer informações sobre diagnóstico, tratamento do câncer. Permite acesso a seleções e resumos do *Journal of the National Cancer Institute*.

<http://www.4woman.org>

Projeto do Departamento de Saúde Americano, oferece conexão para a Biblioteca Nacional de Medicina Americana. Inclui informações sobre bolsas e treinamentos e

permita acesso a revistas científicas.

<http://www.menopause.org>

A *North American Menopause Society* é uma sociedade multidisciplinar com interesse na menopausa. Esta página oferece informação sobre encontros, congressos e resumos da sua revista *Menopause*. Há uma lista de perguntas mais frequentes, manuais de orientação às pacientes e revisões referentes a saúde e o processo de envelhecimento nesta fase da vida.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>

PubMed é o serviço de busca da National Library of Medicine, oferece acesso a 10 milhões de citações no MEDLINE, PreMEDLINE, outros bancos de dados correlacionados e links para aqueles jornais participantes *on-line*.

<http://www3.healthgate.com/womenshealth/index.asp>

Semelhante ao site do PubMed, é um serviço de busca que dá acesso a resumos de artigos.

<http://www.pangea.ca/whc/>

A Women's Health Clinic in Winnipeg oferece uma abordagem holística e enfatiza a prevenção e educação, oferecendo serviços e informações para mulheres de todas as idades.

<http://www.thelancet.com> e <http://nejm.org>

Respectivamente página do *The Lancet* e do *New England Journal of Medicine* dão acesso livre aos resumos dos artigos publicados (acesso a textos integrais pelos assinantes). É possível cadastrar-se e ser alertado por correio eletrônico os títulos dos artigos publicados em cada número.

<http://www.pnas.org/all.shtml>

*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*. Oferece acesso a resumos e texto integral de alguns artigos. A busca pode ser restringida àqueles artigos referentes à saúde da mulher.

<http://forums.obgyn.net/forums/obstet-l/guidelines.html>

OBSTET-L é uma lista para obstetras e ginecologistas para discutir tópicos de interesse na prática de sua especialidade. Também é destinada aos profissionais de saúde que trabalham com mulheres (psicólogos, enfermeiros, nutricionistas etc.). A discussão inclui artigos científicos, economia médica e casos interessantes. A lista não é moderada e é aberta a todos os assinantes.

## Listas de correio eletrônico

Listas de correio eletrônico (*electronic mailing lists*) são valiosas fontes de informação. São administradas automaticamente e permitem que grupos de pessoas com inte-

resses comuns participem de discussões eletrônicas, verdadeiros congressos virtuais (Lecueder & Manyari, 2000). Quando uma mensagem é enviada todos os cadastrados na lista a recebem e, desta forma, podem participar de uma discussão em grupo. Existem várias listas de correio eletrônico de relevância em Medicina e Ciências da Saúde (Pallen,

1995). Para inscrever-se em uma delas basta enviar para qualquer uma a mensagem colocando na caixa de texto o termo *join* seguido pelo comando listado na tabela 1. A página <http://www.mailbase.ac.uk/lists.html> oferece várias opções de listas. De especial interesse para a Saúde da Mulher são as listas *Obstetrics and Gynaecology e Women's health*.

**Tabela 1** - Endereços e comandos para inscrição em listas eletrônicas

Lista	Endereço	Comando a ser enviado
Academic family medicine	listserv@mizzoul.missouri.edu	Subscribe FAMILY-L
Cancer-L	listserv@wvnm.wvnet.edu	Subscribe CANCER-L
Geriatric health care	listserv@ubvm.cc.buffalo.edu	Subscribe GERINET
Internet health resources	listserv@kumchtp.mc.ukans.edu	SUBSCRIBE HMATRIX-L seu_nome
Obstetrics and gynaecology	listserv@bcm.tmc.edu	subscribe ob-gyn-l nome sobrenome
Women's health	listserv@uwvm.u.washington.edu	Subscribe WMN-HLTH

## Considerações finais

Os endereços aqui listados fornecem informações e serviços interessados na saúde da mulher, que estavam funcionando na época da redação do artigo. Contudo, devido a considerações técnicas e outros fatores, estes endereços podem ter sido alterados.

A Internet é imensa e a quantidade de informação proporcional à falta de organização da rede. A obtenção de informações específicas da maioria dos bancos de dados disponíveis requer estruturação. Uma pergunta geral não é, na maioria das vezes, suficiente. Existem diversos serviços de busca, cada qual com vantagens e desvantagens. Diferentes tipos de questões podem necessitar diferentes *search engines*. O princípio deve ser usar a Internet e desenvolver experiência. Ir acumulando seu próprios caminhos e um mapa de sites favoritos. Textos, livros, artigos não substituem esta experiência.

## ABSTRACT

Women's health encompasses a wide range of topic and a multidisciplinary approach. To examine even a small percentage of women's health information on the Internet can turn into long hours of search. This article provides some sites with information and services to promote women's health. Also mailing lists of interest are presented. The ability to use the Internet will help health professionals to keep updated and so to have success in the next years.

**UNITERMS:** women's health, internet, websites, e-mail, virtual congress.

## Referências Bibliográficas

- Cole H.** Women's health on the web. *JAMA* 1999; 282 (13): 1211-1212.
- Delamothe T.** The joy of being electronic [editorial]. *BMJ* 1999; 319:465-466.
- Drake C.** Locating a home page and journal source; hypothermia and the perioperative patient. *AORN Journal* 1999; 70 (2): 313-314.
- Lecueder S, Manyari D.** Virtual Congresses. *J Amer Med Inform Assoc* 2000; 7:21-27.
- MacPherson K.** Menopause on the Internet: Building Knowledge and Community On-Line. *Adv Nurs Sci* 1997; 20(1):66-78.
- McKeown MJ.** Use of the Internet for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (2): 271-274.
- O'Reilly M.** Women's health care rides an Internet wave. *J Can Med Assoc* 2000; 162 (5): 686.
- Pallen M.** Guide to the Internet: The world wide web. *BMJ* 1995; 311:1552-1556.
- Sandvik H.** Health information and interaction on the internet: a survey of female urinary incontinence. *BMJ* 1999; 319: 29-32.

*Conflito de interesses: não há*

Recebido em: 12/06/2000

Aceito em: 12/07/2000

# Influência dos fatores sócio ambientais sobre a qualidade do sêmen

Influence of social and environmental factors in the semen quality

Dalton Ferreira, Sebastião Freitas de Medeiros

## RESUMO

Considerando as várias espécies, o espermatozóide humano é o que apresenta maior número de anomalias, refletindo a relativa baixa taxa de fecundidade de 18-20%. Fatores sociais e ambientais podem exercer efeitos prejudiciais sobre os parâmetros seminais, mas a heterogeneidade das populações estudadas e a qualidade dos dados disponíveis exigem maiores estudos. Nesta revisão, possíveis influências de agentes químicos como chumbo, cádmio, alumínio, solventes, estrogênios, xenoestrogênios sobre o eixo hipotálamo hipofisário masculino, testículos, epidídimos, vesículas seminais, próstatas e espermatogênese, são analisadas. Os efeitos dos agentes físicos, irradiação e hipertermia, sobre a função testicular foram também considerados. A importância da variável frequência de coito sobre os parâmetros básicos analisados no sêmen foi revista. Existem evidências que tabagismo, alcoolismo e o uso de drogas ilícitas resultam, direta ou indiretamente, em prejuízo reprodutivo.

**UNITERMOS:** Fatores Sociais, Ambiente e Reprodução; Agentes Físicos; Agentes Químicos; Sêmen.

## Influência dos Fatores Sócio Ambientais Sobre a Qualidade do Sêmen

Na espécie humana, mais da metade dos espermatozóides podem apresentar uma ou mais anomalias morfológicas, quando em outras espécies estas anomalias não passam de 5%. Este número alto de espermatozóides anormais em humanos poderia explicar, pelo menos em parte, nossa mais baixa fertilidade (8-20%) quando comparados com a grande maioria dos mamíferos. Nosso conhecimento acerca da etiologia da infertilidade masculina ainda é limitado. A possível influência de fatores ambientais sobre o sistema reprodutor masculino também necessita maior investigação.

Neste contexto, tem sido mostrado que vários agentes físicos e químicos podem afetar o sistema reprodutor masculino em animais, mas as grandes diferenças existentes com o ser humano não permitem extrapolar, com segurança, esses dados para esta espécie. Ainda que não se tenha nenhuma prova direta da existência de uma relação causal entre a contaminação do meio ambiente e a saúde reprodutora humana, as investigações de laboratório, e de campo, indicam que pode haver motivos para preocupação. A introdução de novas tecnologias, envolvendo muitas substâncias químicas, pode ter efeito negativo sobre a saúde do homem. Os enve-

nenamentos profissionais agudos são raros nos dias atuais, mas freqüentemente são identificados problemas que surgem como seqüelas a exposições crônicas (Bonde & Giwercman, 1995). Assim, mutações, neoplasias ou desordens reprodutivas podem ser detectadas. Numerosos institutos de pesquisa de medicamentos estão também envolvidos na avaliação dos efeitos ambientais e eventuais contaminações sobre a saúde dos trabalhadores.

Ainda que nossos conhecimentos sobre os fatores exógenos que afetam o sistema reprodutor masculino sejam escassos, tem destaque a influência de agentes físicos e químicos. Vários destes agentes têm sido mostrados capazes de afetar a função reprodutora masculina animal. Como vimos, os dados humanos existentes são ainda discordantes e insuficientes. A heterogeneidade das categorias profissionais analisadas ou o estudo de grupos de diferentes agentes torna difícil analisar o papel exercido por um único agente. Os fatores relacionados aos hábitos de vida (fumo, álcool e dieta) e estado sócio econômico com frequência são de confundidores, já que por si só podem também afetar tanto a qualidade do sêmen como a taxa de fertilidade ou evolução da própria gravidez.

## Agentes Químicos

Embora a maioria dos agentes tóxicos aja diretamente no testículo, algumas evidências sugerem que certas substâncias interagem também com os hormônios gonadotróficos (FSH e LH) ou mesmo com fatores de liberação neuroendócrinos hipotalâmicos, podendo, a partir destas alterações, causar redução na qualidade do sêmen. Estes agen-

Instituto de Saúde Coletiva da UFMT  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas  
Hospital Universitário Júlio Muller  
Ambulatórios de Reprodução Humana e Climatério  
Endereço para correspondência: Sebastião Freitas de Medeiros  
Avenida Marechal Deodoro, 1055 apto. 1302  
CEP: 78005 - 101, Cuiabá - MT, Brasil  
Fone: (65) 322 - 7342

tes químicos podem então estar agindo tanto em nível hipotálamo-hipofisário como na capacidade e função do testículo e glândulas sexuais acessórias (epidídimo, vesícula seminal e próstata). A espermatogênese pode sofrer alteração em vários estágios da diferenciação do gameta masculino, resultando em alterações do número, da motilidade e da viabilidade dos espermatozoides. Pode também alterar a estrutura da cromatina celular, causar danos ao DNA e afetar a capacidade reprodutiva.

Como a espermatogônia passa por inúmeras divisões mitóticas, mesmo pequena quantidade de um agente tóxico pode prejudicar a espermatogênese. Certos agentes químicos, atuando em espermátócitos e espermátides, são sabidamente causadores de diminuição da capacidade de fecundação, podendo ocasionar diminuição no número de gametas se atuarem de modo contínuo por um período de 12 dias (tempo de trânsito epididimal) a 50 dias (tempo para a formação dos espermátócitos primários). Ao contrário do dano permanente que ocorre na espermatogônia, o efeito aqui é transitório, e a espermatogênese pode ser restaurada quando a exposição é descontinuada. As células de Sertoli são essenciais para a proliferação e diferenciação de todas as células espermatogênicas, por isto os efeitos da exposição tóxica de agentes químicos sobre estas células são detectados na ejaculação após um período mínimo de 74 dias, ou de um ciclo espermatogênico (Heller & Clermont, 1964). Vale destacar que este dano pode ser irreversível se a ação tóxica for prolongada, já que as células de Sertoli não proliferam após a puberdade. A destruição das células de Sertoli pode ser tão prejudicial à função reprodutiva masculina como a destruição das células germinativas. Danos às células de Leydig reduzem a secreção de testosterona, e esta redução, por sua vez, leva a alterações nas células de Sertoli e prejuízo na espermatogênese.

Ainda que os estudos sejam pouco frequentes e as informações disponíveis ainda pouco fundamentadas, procura-se, na seqüência deste texto, resumir o estado de arte sobre a influência de alguns agentes, freqüentemente utilizados pelo homem, na reprodução masculina.

### **Chumbo**

A contaminação pelo chumbo pode ser decorrente de várias fontes no meio ambiente. Pode advir de produtos da solda, baterias, gasolina dos veículos automotivos, de poluição industrial, de água e solos contaminados e de tintas e cosméticos. Existem evidências de que concentrações relevantes de chumbo no meio ambiente estão associadas a alterações na espermatogênese, ao nascimento de fetos malformados e a alterações neurológicas pós natal. Aumento da freqüência de anormalidades na espermatogênese, incluindo a astenozoospermia, a oligozoospermia e a teratozoospermia tem sido encontrado em trabalhadores expostos ao chumbo (Assennato *et al*, 1986). Tais alterações parecem ocorrer quando níveis sanguíneos de chumbo se situam entre 40 e 50 mcg/l. Lancranjam *et al* (1975) demonstraram que nos trabalhadores contaminados com chumbo existia baixa contagem de espermatozoides, diminuição

da motilidade e alta proporção de formas anormais. Tanto a diminuição na libido como dificuldades na ereção ou na ejaculação têm também sido relatadas nestes indivíduos.

### **Cádmio**

O cádmio é um agente poluente, ocupacional e do meio ambiente, que tem tido grande utilização nas últimas décadas. Sua produção industrial começou no início do século e, a partir dos anos 70, tem quase que dobrado no intervalo de 10 anos. A importância toxicológica do cádmio decorre da sua excepcionalmente longa meia-vida biológica no organismo humano, podendo permanecer no corpo por 10 a 30 anos. Para a população em geral são fontes de exposição ao cádmio a dieta (pela contaminação da água, poluição do solo e crescimento das colheitas) e o cigarro.

Em modelos animais, revistos pela agência norte americana de proteção ao meio ambiente, são extensas as experiências que mostram evidências do efeito do cádmio sobre as gônadas, especialmente testículos (Plebam & Mei, 1983). Necrose testicular grave tem sido mostrada como consequência da exposição a altos níveis de cádmio.

### **Alumínio**

O alumínio é um metal nocivo ao processo reprodutivo. Experimentalmente pode reduzir o peso dos testículos e diminuir a concentração dos espermatozoides em camundongos (Llobet *et al*, 1979). Em humanos a concentração de alumínio nos espermatozoides tem correlação com a motilidade e a morfologia, observando-se astenozoospermia em trabalhadores contaminados (Hovatta *et al*, 1998). A simples presença do alumínio no líquido seminal parece não afetar a qualidade do sêmen.

### **Solventes**

Efeitos danosos sobre o sistema reprodutor masculino têm sido observados com solventes à base de etilenoglicol, um solvente amplamente utilizado em tintas, baterias e soluções fotoresistentes usados em diversos equipamentos eletrônicos. Os dois álcoois, metoxietanol e etoxietanol, são os mais tóxicos e lesivos, podendo determinar atrofia testicular e teratogenicidade. Estes produtos podem afetar tanto espermatogônias como espermátócitos e espermátides alongadas. Animais e humanos expostos têm exibido importante oligozoospermia (Tielemans *et al*, 1999).

### **Estrogênio e Xenoestrogênio**

Dentre os agentes químicos surgem evidências de que os efeitos estrogênicos poderiam ser responsáveis pela diminuição da capacidade reprodutiva masculina, não existindo nenhuma prova conclusiva a este respeito. Dentre as possíveis substâncias com efeito estrogênico, podendo assim interferir na espermatogênese, destacam-se o diclodifeniltricloroetano (DDT), alguns pesticidas organoclorados (endosulfan, metoxiclor), bifenidos policlorados (BPC) e alguns hidrocarburetos comuns nos combustíveis. A exposição do homem a estes produtos tem

grande interesse acadêmico, mas, a não ser que a exposição seja em níveis tóxicos, as repercussões negativas sobre a qualidade do sêmen e a reprodução, parecem ser limitadas. A clordecona, uma acetona organoclorada, intoxicou alguns trabalhadores rurais no estado de Virginia (USA), tendo-se observado, nesta população, o aparecimento de alterações neurológicas, efeito tóxico sobre os espermatozóides e diminuição da fertilidade (Guzelian, 1982). O dibromocloropropano (DBCP) é um nematocida líquido muito usado em plantações de bananas nas regiões tropicais. Seu efeito nocivo sobre o espermatozóide é conhecido há mais de vinte anos (Whorton *et al*, 1977). Recentemente foi encontrada forte associação entre a duração da exposição ao DBCP e a concentração de espermatozóides no ejaculado (Spira & Multigner, 1998). Estudos mais recentes têm demonstrado uma perda progressiva da qualidade do sêmen nos últimos anos, sendo que esta queda parece estar associada aos estrogênios e hidrocarbonetos halogenados contidos em água e alimentos contaminados (Sharpe & Skakkebaek, 1993).

## Agentes Físicos

### *Irradiação*

Mesmo baixas doses de radiações ionizantes, tais como doses de 0,15Gy, podem causar uma significativa redução na contagem de espermatozóides (Ogilvy–Stuart & Shalet, 1993). As células germinativas masculinas têm sensibilidades diferentes aos efeitos da irradiação, assim as espermatogônias são as células mais sensíveis, os espermátocitos são menos vulneráveis e as espermátides não proliferadas são até certo ponto radioresistentes. Isto explicaria o intervalo de tempo de 50 a 60 dias entre a exposição à irradiação e a observação da contagem anormal de espermatozóides no ejaculado. Quando o número de células sobreviventes é suficiente, ocorre a recuperação dos espermatozóides. Após uma simples exposição do indivíduo a uma dose menor que 1 Gy, a recuperação é completa e leva entre 9 a 18 meses. No entanto, se a exposição for de 4 a 6 Gy a recuperação pode tardar até 5 anos (Rowley *et al*, 1974).

### *Hipertermia*

Em condições fisiológicas a temperatura testicular é 2°-4° C abaixo da temperatura corporal, conseqüência de um desaquecimento prévio do fluxo arterial que irriga os testículos (Harrison e Weiner, 1949). Fatores externos como postura, vestuário, estilo de vida, estação do ano e ocupação podem afetar esta diferença térmica (Thonneau *et al*, 1998). Este fator tem importância clínica rotineira, admitindo-se que o mecanismo pelo qual a varicocele determina alterações na qualidade do sêmen inclua a elevação da temperatura testicular, tendo-se estimado que nesta condição a temperatura da gonada está aumentada em 1 – 2° C (Agger, 1971). No momento os estudos conduzidos são ainda contraditórios, seja pelo pequeno número de indivíduos incluídos ou falta de controle adequado de variáveis de confundimento na aná-

lise dos resultados. A falha na descida dos testículos e transplantes testiculares da bolsa escrotal para a cavidade abdominal induzem modificações degenerativas no epitélio germinativo, alteração esta atribuível à diferença de temperatura entre a cavidade abdominal e a bolsa escrotal (Agger, 1971). De um modo geral, a hipertermia tem sido observada nas varicoceles e nos testículos com volumes diminuídos, sendo que as alterações documentadas incluem a diminuição no número de espermatozóides, morfologia alterada e motilidade diminuída (Zorgniotti e MacLeod, 1973).

Efeitos nocivos do aquecimento genital sobre a fertilidade humana têm sido observados há longo tempo, destacando-se a exposição ocupacional em trabalhadores masculinos (Procope, 1965; Henderson *et al*, 1986). Vários estudos epidemiológicos, tipo caso-controle, mostram relação clara entre a exposição ao calor e a diminuição da fertilidade masculina, oligozoospermia e anormalidades na morfologia do espermatozóide (Baird & Wilcox, 1986; Mieusset & Bujan, 1995). Em adição ao calor, a exposição prolongada dos testículos a campos eletromagnéticos também tem sido associada a modificações no sêmen dos trabalhadores (Lahdetie, 1995). Estudos negando qualquer influência destes fatores sobre a fertilidade masculina também têm sido publicados (Mur *et al*, 1998).

## Estilo de Vida

### *Frequência de Coito*

A duração da abstinência sexual tem um impacto profundo no volume do sêmen e na contagem de espermatozóides ejaculados. Este fenômeno é causado pelo aumento diário de espermatozóides na vesícula seminal e no sistema de ductos eferentes. Em homens com média de concentração basal de espermatozóides no ejaculado de 50 milhões/ml, a concentração de espermatozóides no ejaculado pode aumentar em 5,2 milhões/ml por dia de abstinência sexual. Em homens com maior concentração de espermatozóides, o incremento diário pode ser ainda maior, porém mais de uma semana de abstinência não resulta em aumento adicional na concentração. Por este motivo o período de abstinência pode mudar a contagem de espermatozóides em até 100%, sendo este fato essencial para ajustar comparações da densidade de espermatozóides entre os diferentes laboratórios.

Com a pretensão de aumentar a taxa de gravidez, alguns serviços fazem duas inseminações no mesmo ciclo, com intervalo de 24 horas entre a primeira e a segunda inseminação. Assim, tem-se observado que os parâmetros entre estas amostras não são muito diferentes, aparentemente contrariando a recomendação de abstinência de 3 a 5 dias antes da obtenção da amostra com pretensão de se obter concentração máxima de espermatozóides móveis (Mortimer *et al*, 1982). Na verdade, amostras oligozoospermicas têm mostrado até uma melhora nos parâmetros verificados no segundo ejaculado, obtido entre 1 a 4 horas após (Tur-Kaspa *et al*, 1990; Matilsky *et al*, 1993; Baruffi *et al*, 1995).

### Tabagismo

O efeito do tabagismo sobre a reprodução masculina tem sido estudado em vários mamíferos e humanos (Holzki *et al*, 1991). Nicotina e cotinina alcançam significantes concentrações no líquido seminal de indivíduos fumantes e não fumantes expostos ao fumo no ambiente (Pacifci *et al*, 1995). No entanto, parece que outros componentes, principalmente os aldeídos, as cetonas e os hidrocarbonetos, encontrados na fase gasosa, são os responsáveis pela alteração da motilidade dos espermatozoides (Gandini *et al*, 1997). Alguns estudos demonstram existir associação entre o tabagismo, menores concentrações de espermatozoides no sêmen e menor atividade da acrosina (Vine *et al*, 1994; El Mulla *et al*, 1995). Apesar destas observações, e ao contrário do que acontece com as mulheres, estudos de meta análise não têm conseguido correlacionar o hábito de fumar com uma diminuição significativa na capacidade reprodutiva masculina.

### Alcoolismo

O alcoolismo é o exemplo principal de uma droga usada largamente que pode provocar efeitos negativos sobre o sistema reprodutor. Quando usada abusivamente pode provocar alterações na síntese e na secreção de testosterona testicular. Tanto o etanol quanto o seu metabólito acetaldeído, são capazes de inibir as enzimas testiculares envolvidas na síntese de testosterona. Este efeito testicular do álcool é piorado pelo aumento do *clearance* metabólico da testosterona no fígado, principalmente no consumo agudo de álcool. Tanto a ingesta aguda quanto a crônica causam anormalidades na estrutura do espermatozoide (Smith & Asch, 1987).

Como conseqüência do uso crônico, algumas alterações endócrinas são vistas em homens com cirrose alcoólica. Tanto o hipogonadismo como a ginecomastia são manifestações comuns nestes indivíduos. A existência de cirrose enfatiza a importância do funcionamento normal do fígado na manutenção da função reprodutiva. Alterações hepáticas resultam em modificações nos níveis circulantes dos hormônios sexuais, podendo observar-se um aumento dos estrogênios, supressão das gonadotrofinas, diminuição da testosterona e funcionamento inadequado das glândulas sexuais acessórias.

O álcool pode ainda, através de uma ação direta no centro do reflexo espinhal, inibir diretamente a tumescência peniana e a capacidade ejaculatória. Tanto em alcoólatras como em homens não alcoólatras, níveis de álcool acima de 100 mg/dl inibem a tumescência peniana. O alcoolismo crônico pode resultar em impotência, mesmo após alguns anos de abstinência. Embora alguns estudos laboratoriais em animais tenham documentado efeito tóxico do etanol sobre as células de Leydig, em humanos pequenas quantidades de bebida alcoólica, ainda que em ingesta diária, não parece estar associada com redução significativa da atividade testicular.

### Maconha

Pesquisas mostram que a maconha tem ação sobre os órgãos reprodutores masculinos, causando oligozoospermia

após 4 semanas de uso. A ação do tetrahydrocannabinol (THC) é lenta e progressiva. Qualquer alteração ocorre, ou é perceptível, geralmente após pelo menos um mês de uso; isso talvez seja devido ao fato de que a produção de esperma normal requer cerca de 45 dias para sua completa formação. No estudo de Mendelson *et al*, (1974), o uso humano *ad libitum* determinou uma diminuição do nível de testosterona após 21 dias de uso. No estudo de Kolodny *et al* (1974), o uso de maconha, limitado ao consumo diário de cinco cigarros por 3 meses, não identificou nenhuma diminuição nos níveis de testosterona durante as quatro primeiras semanas. Após este período ocorreu uma diminuição da quantidade de hormônio luteinizante (LH), sendo que a partir da quinta semana de uso o nível de testosterona diminuiu progressivamente até o final da experiência. A partir da oitava semana observou-se, também, neste estudo, uma queda do hormônio folículo estimulante (FSH). A partir da nona semana de uso da droga, o nível de testosterona tinha caído aproximadamente 30%, sendo que, em alguns voluntários, o nível caiu tanto que se pode perceber o aparecimento de impotência (Zimmerman *et al*, 1979).

### Cocaína

*In vitro* a cocaína liga-se ao espermatozoide humano (Yazigi *et al*, 1991). Seu uso prolongado tem sido associado com diminuição na concentração e motilidade do espermatozoide e aumento na proporção de formas anormais (Bracken *et al*, 1990). Em adição, impotência e ginecomastia têm sido observados em usuários crônicos, talvez conseqüentes a níveis mais elevados de prolactina (Mendelson *et al*, 1989).

---

## ABSTRACT

When considering the variety of species, human spermatozoa demonstrate a large number of abnormalities, thus explaining the relative low fecundity rate of the species (18-20%). Social and environmental factors can affect semen quality, but the heterogeneity of the populations analyzed and the reliability of available data require further studies. In this review the possible influence of chemical agents on the male hypothalamic-pituitary axis, testis, epididymis, seminal vesicles, prostates, and spermatogenesis has been analysed. The effects of physical and chemical agents such as radiation and hyperthermia have also been considered. The significance of the frequency of intercourse on basic semen parameters has been reviewed. There exist evidences that tabagism, alcoholism, and illegal drugs are both, directly and indirectly, harmful to human reproduction.

**UNITERMS:** Social Factors; Environment and Reproduction; Physical Agents; Chemical Agents; Sêmen.

---

## Referências Bibliográficas

- Agger P.** Scrotal and testicular temperature: its relation to sperm count before and after operation for varicocele. *Fertil Steril* 1971; 22: 286.
- Assennato G, Paci C, Baser ME.** Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health* 1986; 41: 387.
- Baird DD, Wilcox AJ.** Effects of occupational exposures on the fertility of couples. *Occup Med* 1986; 1: 361.
- Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Campos MS, Franco Jr, JG.** Variação da concentração espermática entre amostras obtidas após curto intervalo de tempo. *Rev Bras Ginec Obstet* 1995; 17: 599.
- Bonde JP, Giwercman A.** Occupational hazards to male fecundity. *Reprod Med Rev* 1995; 4: 59.
- Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, Mesharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L.** Association of cocaine use with sperm concentration motility and morphology. *Fertil Steril* 1990; 53: 315.
- El Mulla KF, Kohn FM, El Beheiry AH, Schill WB.** The effect of smoking and varicocele on human sperm acrosin activity and acrosome reaction. *Hum Reprod* 1995; 10: 3190.
- Gandini L, Lombardo R, Lenzi A, Culasso F, Pacifici R, Zucarro P, Dondero F.** The in vitro effects of nicotine and cotinine on sperm motility. *Hum Reprod* 1997; 12: 727.
- Guzelian PS.** Comparative toxicology of chlordecone (kepone) in humans and experimental animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 89.
- Harrison RG, Weiner JS.** Vascular pattern of the mammalian testis and the functional significance. *J Exp Biol* 1949; 26: 304.
- Heller CG, Clermont 4.** Kinetics of the germinal epithelium in man. *Recent Prog Horm Res* 1964; 20: 545.
- Henderson J, Baker HWG, Hanna PJ.** Occupation-related male infertility: a review. *Clin Reprod Fertil* 1986; 4: 87.
- Holzki G, Gall H, Hermann J.** Cigarette smoking and sperm quality. *Andrologia* 1991; 23: 141.
- Hovatta O, Venalainen ER, Kunsimaki L, Heikkila J, Hirvi T, Reima I.** Aluminium, lead and cadmium concentrations in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finnish men. *Hum Reprod* 1998; 13: 115.
- Kolodny RC, Masters WH, Kolodner AB, Toro G.** Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N Engl J Med* 1974; 290: 872.
- Lancranjam I, Popescu HI, Gavanescu O, Klepsch I, Servanescu M.** Reproductive ability of work men occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 1975; 30: 396.
- Lahdetie J.** Occupation – and exposure-related studies on human sperm. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 922.
- Llobet JM, Colomina MT, Sirvent JJ et al.** Reproductive toxicology of aluminium in male mice. *Fundam Appl Toxicol* 1979; 25: 45.
- Matilsky M, Battino S, Bem-Ami M, Geslevich Y, Eyal V, Shalev E.** The effect of ejaculatory frequency on semen characteristics of normozoospermic and oligozoospermic men from an infertile population. *Hum Reprod* 1993; 8: 71.
- Mendelson JH, Mello NK, Trob SK, Ellingboe J, Cochin J.** Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1256.
- Mendelson JK, Kuenhle IC, Ellingboe J, Babor TF.** Plasma testosterone levels before, during and after chronic marijuana smoking. *N Engl J Med* 1974; 291: 1051.
- Mieusset R, Bujan L.** Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl* 1995; 18: 169.
- Mur JM, Wild P, Rapp R, Vautrin JP, Coulon JP.** Demographic evaluation of the fertility of aluminium industry workers: influence of exposure to heat and static magnetic fields. *Hum Reprod* 1998; 13: 2016.
- Mortimer D, Templeton AA, Lenton EA, Coleman RA.** Influence of abstinence and ejaculation to analysis delay on semen analysis parameters of suspected infertile men. *Arch Androl* 1982; 8: 251.
- Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM.** Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 109.
- Pacifici R, Altieri I, Gandini L, et al.** Environmental tobacco smoke: nicotine and cotinine concentration in semen. *Environ Res* 1995; 68: 69.
- Pleban PA, Mei DS.** Trace elements in human seminal plasma and spermatozoa. *Clin Chim Acta* 1983; 133: 43.
- Procope B J.** Effect of repeated increase of body temperature on human sperm cells. *Int J Fertil* 1965; 10: 333.
- Rowley MJ, Leach DR, Warner GA.** Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59: 665.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE.** Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 34: 1392.
- Spira A, Multigner L.** Environmental factors and male infertility. The effect of industrial and agricultural pollution on human spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998; 13: 2041.
- Smith CG, Asch RH.** Drug abuse and reproduction. *Fertil Steril* 1987; 48: 355.
- Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER, Weber RFA, Van Kooij RJ, Veulemans H, Heederik DJJ.** Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril* 1999; 71: 690.
- Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R.** Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod* 1998; 13: 2122.
- Tur-Kaspa I, Dudkiewicz A, Comfino E, Gleicher N.** Pooled sequential ejaculates: a way to increase the total number of motile sperm from oligozoospermic men. *Fertil Steril* 1990; 54: 906.
- Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS.** Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994; 61: 35.
- Whorton K, Kraus RM, Marshall S.** Infertility in male pesticide workers. *Lancet*, 1977; 2: 1259.
- Yazigi RA, Odem RR, Polakoski KL.** Demonstration of specific binding of cocaine to human spermatozoa. *J Am Med Assoc* 1991; 266: 1959.
- Zimmerman AM, Zimmerman S, Raj AY.** Effects of cannabinoids on sperm morphology. *Pharmacology* 1979; 18: 143.
- Zorgniotti AW, MacLeod J.** Studies in temperature human semen quality and varicocele. *Fertil Steril* 1973; 24: 854.

---

*Conflito de interesses: não há.*

---

Recebido em: 09/02/2000

Aprovado em: 09/06/2000

# Terapia de reposição hormonal e risco de câncer de mama: situação atual e sugestões para contorná-la, até que apareçam melhores evidências

Hormone replacement therapy and breast cancer risk: current situation and suggestions to overcome it, until better evidence appears

José Arnaldo de Souza Ferreira, Salim Wehba, César Eduardo Fernandes, Lúcia Helena de Azevedo

## RESUMO

Os autores analisam o risco de câncer de mama em mulheres que utilizam a reposição hormonal na pós-menopausa. Fazem uma revisão da literatura a respeito dos principais estudos epidemiológicos publicados abordando o uso da terapêutica de reposição estrogênica (TRE) e da adição de progestogênios (TRH) sobre o risco de câncer de mama. Concluem que apesar de muitos estudos revelarem resultados contraditórios, os mais recentes mostram que a TRE promove um pequeno aumento do risco, o qual é proporcional ao tipo de uso (usuárias atuais ou com interrupção há menos de cinco anos), ao tempo de uso (igual ou maior que cinco anos) e à idade (maior que 55 anos). O risco da adição de progestogênios parece ser maior do que o uso de estrogênios isolados, dependendo do esquema utilizado, (o cíclico parece aumentar mais o risco do que o combinado contínuo). Dão sugestões a respeito da melhor forma de utilização destes hormônios durante esta etapa da vida da mulher, até que fiquem prontos estudos mais completos (ensaios clínicos randomizados).

**UNITERMOS:** Terapêutica de Reposição Hormonal; Pós-menopausa; Risco de Câncer de Mama

## Introdução

Entre as neoplasias femininas, das quais mais de 40% são hormônio-dependentes, encontra-se o câncer de mama, o qual tem uma alta incidência e mortalidade que se mantém ao longo do tempo, apesar de todas as medidas para diminuí-la, tais como o diagnóstico precoce e os avanços terapêuticos.

Uma mulher aos 50 anos de idade tem cerca de 10% de probabilidade de desenvolver um câncer de mama até o final de sua vida e de 3% de morrer em conseqüência do mesmo. Aliado a estes fatos, as mulheres acometidas podem ter a sua feminilidade e estética afetadas, o que faz com que tenham um grande temor desta doença, tornando-se uma das principais causas da baixa aderência ao tratamento hormonal em longo prazo.

Em virtude do grande número de benefícios comprovados da reposição hormonal, um contingente cada vez maior de mulheres está fazendo uso da mesma. Portanto, é de grande importância saber qual o risco desta terapêutica em relação ao aumento da incidência do câncer de mama, para que possamos aconselhá-las adequadamente.

Vamos analisar separadamente o risco de câncer de mama com a terapêutica de reposição estrogênica (TRE) e com a adição de um progestogênio (TRH).

## TRE e Risco de Câncer de Mama

Para se verificar se existe relação entre a TRE e o

câncer de mama há a necessidade de se conhecer o significado de **risco absoluto**, **risco relativo** e **efeito absoluto**.

O **risco absoluto** de câncer de mama em uma população é normalmente expresso pelo número de casos novos que ocorrem durante um determinado tempo em não usuárias de TRE, ou seja, a incidência da doença na população, sendo geralmente indicada pela taxa bruta de incidência que é a relação entre o número de casos novos e o número de pessoas/ano expostas ao risco da doença naquele período, sendo expressa por 100.000 mulheres. O **risco absoluto** ou taxa bruta de incidência de câncer de mama no Brasil, como um todo, segundo dados publicados pelo Ministério da Saúde através do INCA - Instituto Nacional do Câncer (Ministério da Saúde - INCA, 2000), utilizando metodologia estimativa para o ano 2000, é de 33,58 casos/100.000 mulheres. No entanto, pode variar dependendo da região do país a ser considerada, sendo que a Sudeste tem taxa global de 50,89/100.000, também com variações regionais (Rio de Janeiro 72,73, São Paulo 53,36/100.000) e a Norte, com taxa global de 6,41/100.000 (Acre 4,53, Amapá 4,17/100.000).

Muitas vezes a incidência é considerada num sentido mais amplo, como o número de casos novos que ocorrem durante um tempo mais prolongado, como décadas ou mesmo durante uma vida toda (cumulativa), sendo expressa em porcentagem ou em 1000 mulheres. A incidência cumulativa do câncer de mama tem uma variabilidade muito grande nos vários países do mundo (World Health Organization, 1992), como mostrado na Tabela I.

Como se pode observar, os Estados Unidos apresentam a maior taxa, em torno de 10%, com oscilações regionais. No Brasil também é variável de acordo com a região, com 6,7%

de risco acumulado em São Paulo, 5,5% em Porto Alegre e 5,0% em Recife (Franco, 1995). Isto talvez ocorra pelo fato de que as diferentes populações estão expostas, de uma forma desigual, a fatores de ordem genética, racial, nutricional ou geográfica, que podem influenciar o risco de câncer de mama para mais ou para menos. Podemos verificar que as maiores incidências são aquelas dos países ocidentais industrializados de primeiro mundo, ou seja, aqueles onde a TRH é mais prevalente. Isto já nos dá um primeiro indício de que possa existir alguma relação entre a mesma e o risco de câncer de mama.

**Tabela I** - Incidência cumulativa ou risco absoluto de câncer de mama em porcentagem, em mulheres até 74 anos, em países selecionados (erro-padrão)

País	Incidência
Estados Unidos (brancas)	10,26 (0,05)
Canadá	8,05 (0,04)
Dinamarca	7,58 (0,07)
Itália - Florença	7,29 (0,18)
Estados Unidos (negras)	7,22 (0,12)
Austrália	6,54 (0,07)
Inglaterra - Yorkshire	6,44 (0,08)
Alemanha - Saarland	6,29 (0,14)
Checoslováquia	4,98 (0,04)
Colômbia - Cali	3,89 (0,16)
Cuba	3,79 (0,10)
Hong - Kong	3,55 (0,06)
Costa Rica	3,05 (0,12)
Japão - Osaka	2,36 (0,03)
Índia - Bangalore	1,99 (0,08)
Mali - Bamahó	1,18 (0,23)

Quando queremos verificar a influência de um determinado fator de risco sobre uma doença, temos que verificar o **risco relativo (RR)**, ou seja, a incidência da doença numa população exposta àquele fator em relação a uma população semelhante não exposta, representando uma razão de incidências entre expostos e não expostos. Quando o RR é maior que a unidade, ou seja, a incidência do câncer de mama é maior na população de expostos do que na de não expostos, dizemos que o fator atuante é de risco. Quando a relação for menor que a unidade, a incidência entre expostos é menor que a de não expostos e, portanto, dizemos que o fator é de proteção. No caso do RR ser igual à unidade, dizemos que não existe influência do fator analisado sobre a doença em questão. Por ser uma razão o RR pode variar de zero ao infinito numa escala assimétrica, tendo o valor 1,0 como ponto central, vindo sempre acompanhado ao lado pelo intervalo de confiança (IC) que é a margem de erro da estimativa. O mais utilizado é o IC de 95%, significando que existe 95% de probabilidade de que o valor real do RR esteja incluído neste intervalo. Quando o IC inclui a unidade (1,0) conclui-se que o resultado não é significativo. Segundo Greenberg & Ibrahim (1991), o RR pode ser assim quantificado: **proteção forte**: valores entre 0-0,3; **moderada**:

0,4-0,5; **fraca**: 0,6-0,8; **nenhum efeito**: 0,9-1,1; **risco fraco**: 1,2-1,6; **moderado**: 1,7-2,5; **forte**:  $\geq 2,6$ .

Na Tabela II encontramos, com exceção da idade e dos antecedentes familiares, os RRs para o câncer de mama em mulheres expostas a alguns fatores considerados de risco para a doença (Kelsey & Berkovitz, 1998).

**Tabela II** - Fatores de risco para câncer de mama

Fator	RR*	Grupo em risco
Sexo	180	Feminino
Idade da menarca	3	$\leq 11$ anos
Idade da menopausa natural	2	$> 55$ anos
Idade da 1ª gestação a termo	3	$> 35$ ano
Obesidade pós-menopáusia	2	IMC $> 35\text{kg/cm}^2$

\* RR = Risco relativo : 
$$\frac{\text{Incidência entre expostos}}{\text{Incidência entre não expostos}}$$

Como pode ser verificado, os mesmos têm em comum o fato de que as mulheres que os apresentam estão expostas, por um tempo mais prolongado, ao estrogênio endógeno, o que representa outro indício de que o mesmo possa estar associado ao aumento do risco de câncer de mama.

Além das evidências citadas, os estudos sobre carcinogênese experimental, quer sejam histológicos (Vogel *et al*, 1981) ou *in vitro* (Longman & Buehring, 1987; Clark & Sutherland, 1990; Sutherland *et al*, 1995), têm reforçado que o estrogênio, apesar de não ser o iniciador do processo tumoral, parece ser o promotor do mesmo, pelo fato de aumentar o número de mitoses nos ductos mamários.

Esses indícios apresentados são indiretos e ainda não suficientes para se concluir que a TRE aumenta o risco de câncer de mama. Para que isto seja comprovado temos que analisar a exposição de uma população ou uma amostra representativa da mesma à TRE e verificarmos o RR, o que pode ser feito através dos chamados estudos analíticos. Entre eles existem dois tipos: os **estudos intervencionais**, também ditos experimentais e os **estudos observacionais**.

O padrão ouro, ou seja, aquele que mais nos aproxima da verdade científica, é constituído pelos **estudos intervencionais** do tipo ensaio clínico randomizado, nos quais o pesquisador dirige uma verdadeira experimentação, delineando um grupo de mulheres às quais é administrada a TRE e um outro grupo semelhante, cuja única diferença é não receber a terapêutica em questão (grupo controle). A aleatoriedade na alocação das pacientes a um dos grupos permite que as mesmas tenham a mesma possibilidade de pertencer a qualquer um deles e, portanto, existe a neutralização de fatores confundidores que poderiam falsear os resultados. Todavia, estes estudos são muito dispendiosos e difíceis de serem realizados pelo fato de necessitarem, como no caso do câncer de mama, da exposição de um número muito grande de mulheres à TRE por um tempo muito prolongado de observação, razão pela qual existem apenas dois estudos deste tipo, de grande relevância, sendo realizados: o *Women's Health Initiative* (WHI), um estudo americano e o WISDOM, um estudo internacional, cujos resultados não estarão à disposição antes do ano 2005.

Assim sendo, para a avaliação dos riscos da TRE sobre o

câncer de mama temos que nos valer dos **estudos observacionais**, onde o pesquisador colhe os dados apenas observando aquilo que já está acontecendo naturalmente na população, sem fazer qualquer tipo de intervenção. Entre eles existem duas modalidades: os **estudos retrospectivos**, também chamados de casos-controle, onde partimos da doença e olhamos para trás, no sentido de verificarmos qual foi a exposição à TRE entre doentes e não doentes, dando margem mais freqüentemente a vícios metodológicos, principalmente de memória, sendo portanto mais sujeito a erros de avaliação, além de apenas permitir o cálculo do RR estimado ou como querem os americanos, *odds ratio* (OR) e os **estudos prospectivos ou de coorte**, também conhecidos como estudos de incidência, em que partimos da exposição ao fator de risco e olhamos para a frente, no sentido de verificarmos a presença da doença entre expostos e não expostos à terapêutica em questão,

sendo mais confiáveis que os retrospectivos. Pelo fato destes estudos não serem aleatórios, podem ter seus resultados falseados por vícios metodológicos e não nos aproximar da verdade científica como os ensaios clínicos randomizados, mas são os únicos disponíveis na atualidade.

Existem vários **estudos observacionais** sobre a TRE publicados desde 1979 até 1992, os quais levam em consideração o tipo de uso (alguma época) e a duração do uso, apresentados na Tabela III. Os mesmos mostram que quando consideramos o uso em alguma época, os resultados são contraditórios, ficando o RR em média em torno de 1. Quando levamos em consideração o uso prolongado podemos observar que existe tendência a um aumento do risco de câncer de mama com o tempo de duração da TRE, com RRs maiores do que 1, embora apenas em poucos estudos os valores sejam estatisticamente significantes (intervalos de confiança não incluem a unidade).

**Tabela III** - Riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC) em estudos epidemiológicos recentes sobre Ca de mama, em usuárias em alguma época e a longo prazo sob terapêutica de reposição estrogênica

REFERÊNCIA	Alguma Época		Longo Prazo em Meses (ANOS)		
	RR	IC	DURAÇÃO	RR	IC
Mc Donald et al, 1986	0,7	0,50 - 1,10(CC)	≥ 72 (6a)	0,7	—
Nomura et al, 1986	0,9	0,50 - 1,30 (CC)	≥ 73 (6a)	1,3	0,7 - 2,6
Brinton et al, 1986	1,0	0,90 - 1,20 (CC)	≥ 240 (20a)	3,6	0,9 - 2,3
Hunt et al, 1987	1,6	1,20 - 2,10 (Coorte)	≥ 73 (6a)	3,6	0,9 - 15,0
Wingo et al, 1987	1,0	0,90 - 1,20 (CC)	≥ 20 (1a 8m)	1,8	0,6 - 5,8
Ewertz, 1988	1,3	0,96 - 1,70 (CC)	≥ 144 (12a)	2,3	1,3 - 4,1
Rohan e MC Michael, 1988	1,0	0,60 - 1,70 (CC)	≥ 24 (2a)	0,9	0,4 - 2,2
Bergkvist et al, 1989	1,1	1,00 - 1,30 (Coorte)	≥ 109 (9a)	1,7	1,1 - 2,7
Mills et al, 1989	1,7	1,10 - 2,60 (Coorte)	≥ 120 (10a)	1,5	0,9 - 2,5
Palmer et al, 1991	0,9	0,60 - 1,12 (CC)	≥ 180 (15a)	1,5	0,6 - 3,8
Kaufman et al, 1991	1,2	1,00 - 1,40 (CC)	≥ 180 (15a)	0,9	0,4 - 2,1
Yang et al, 1992	1,0	0,80 - 1,30 (CC)	≥ 120 (10a)	1,6	1,1 - 2,5
La Vecchia et al, 1992	1,3	1,00 - 1,18 (CC)	≥ 36 (3a)	1,5	0,9 - 2,6
Colditz et al, 1992	1,1	0,90 - 1,20 (Coorte)	≥ 120 (10a)	1,2	0,8 - 1,7
Harris, 1992	2,0	1,30 - 3,50 (CC)	≥ 60 (5a)	2,2	(Tend. sign.)

Após 1992 dois estudos importantes foram publicados no mesmo ano: um **retrospectivo ou de caso-controle**, de Stanford *et al* (1995) e o outro **prospectivo ou de coorte**, do Nurse's Health Study, de Colditz *et al* (1995), apresentados na Quadro I.

Mais uma vez os resultados se mostraram contraditórios, com o estudo de Stanford *et al* (1995), indicando que não existe aumento do risco de câncer de mama com a TRE e o de Colditz *et al*, muito valorizado pelo fato de analisar um grande número de mulheres por um longo período de seguimento, mostrando um aumento do risco com uso acima de cinco anos, o qual ainda aumenta progressivamente com a idade (acima de 55 anos). Neste estudo o RR global para usuárias atuais foi de 1,32 (1,14-1,54), ou seja, aumento de 32% em relação ao risco absoluto, variando de 14 a 54% e constituindo-se num risco fraco, mas o efeito vai

depender da incidência da doença na população e da proporção da população que irá receber o tratamento. Considerando-se o risco absoluto como 44/100.000 ou 4/10.000, irá haver aumento de 1 caso novo/ano a cada 10.000 mulheres tratadas, devendo ser confrontado com os benefícios da TRE, como a prevenção de doenças cardiovasculares, a osteoporose e ainda outros, para se decidir sobre o início da mesma.

A medida que os estudos epidemiológicos mostram heterogeneidade nos seus resultados, estimulam a realização de meta-análises, que são estudos que reúnem aqueles mais bem elaborados e confiáveis, analisando um número muito maior de pacientes e oferecendo maior poder estatístico na análise dos dados, embora possam ainda carregar no seu bojo as raízes dos vícios metodológicos dos estudos observacionais que os originaram.

## Quadro I - TRH e risco de câncer de mama

	<b>Stanford - JAMA, 1995</b> (537 casos / 492 controles)	<b>Colditz - NEJM, 1995</b> (Coorte com 16a de seguimento: 69.586 PM / 1.976 Ca mama)	
<b>TRH</b>	<b>Uso em alguma época</b> RR (IC 95%)	<b>Uso passado</b> RR (IC 95%)	<b>Uso atual</b> RR (IC 95%)
<b>Tipo de hormônio</b>			
Não usuárias	1,0		1,0
Estrogênio	0,90 (0,10 - 2,0) NS		1,30 (1,17 - 1,54) SG
E + P	0,90 (0,70 - 1,30) NS		1,41 (1,15 - 1,74) SG
<b>Duração do uso (anos)</b>			
< 5	0,90 (0,40 - 1,80) NS	0,80 (0,55 - 1,16) NS	1,20 (0,91 - 1,45) SG
≥ 5	1,20 (0,70 - 2,20) NS	0,95 (0,74 - 1,25) NS	1,46 (1,20 - 1,76) SG
<b>Idade (anos)</b>			
< 55		NS	NS
≥ 55		NS	SG (≥ 5a de uso)
<b>Conclusões</b>	Não existe aumento de risco com TRE ou TRH	Existe aumento significativo do risco com TRE ou TRH com uso atual ≥ 5 anos e progressivo com a idade ≥ 55 anos	

NS - não significante ; SG - significante

Várias pesquisas desta natureza têm sido publicadas (Armstrong, 1988; Dupont & Page, 1991; Steinberg *et al*, 1991; Sillero-Arenas *et al*, 1992; Grady, 1992; Colditz, 1993), revelando RRs entre 1,0 e 1,7. A mais recente e ainda o trabalho de maior importância na atualidade é a meta-análise do Grupo Colaborativo sobre fatores hormonais para o câncer de mama (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1997), a qual reuniu 51 dos melhores estudos epidemiológicos e incluiu mais de 108.411 mulheres sem e 52.705 com câncer de mama.

Os resultados deste estudo mostraram que: o risco está aumentado e é proporcional à duração do uso; o RR para o câncer de mama aumentou através de um fator 1,023 por ano de uso de hormônio, ou seja, um aumento anual de 2,3%; O RR foi de 1,35 para uso atual e com duração igual ou maior do que cinco anos, ou seja, 1,35 vez o risco absoluto. Tomando-se este como 10%, por exemplo, o risco passa de 10% para 13,5%, ou seja, um aumento de 3,5%, o que caracteriza um risco pequeno; o risco diminui após a interrupção do uso, desaparecendo depois de cinco anos ou mais; os tumores diagnosticados são menos avançados clinicamente quando se leva em consideração o uso da TRH em qualquer época.

A magnitude do risco pode ser verificada, de uma forma mais nítida e interessante quando analisamos o **efeito absoluto**, ou seja, o excesso de cânceres de mama nas mulheres que usam a TRE quando comparadas a não usuárias, o qual também foi analisado no trabalho do Grupo Colaborativo e apresentado na figura abaixo:

Este gráfico nos mostra que aos 50 anos a incidência cumulativa de câncer de mama em mulheres que não tomam hormônio é de 18/1000 e aos 70 anos passa a ser de 63/1000 mulheres, com um acúmulo de 45 casos em 20 anos. Se

iniciarem o uso de hormônio aos 50 anos e tomarem durante 5, 10 ou 15 anos, quando chegarem aos 70 terão uma incidência cumulativa de 65, 69 e 75 por 1000 (acúmulos de 47, 51 e 57 casos), ou seja, excessos de 2, 6 e 12 casos (efeito absoluto) em 20 anos, respectivamente. Portanto, somente após o uso por cinco ou mais anos é que começa a haver um aumento mais importante do risco de câncer de mama.

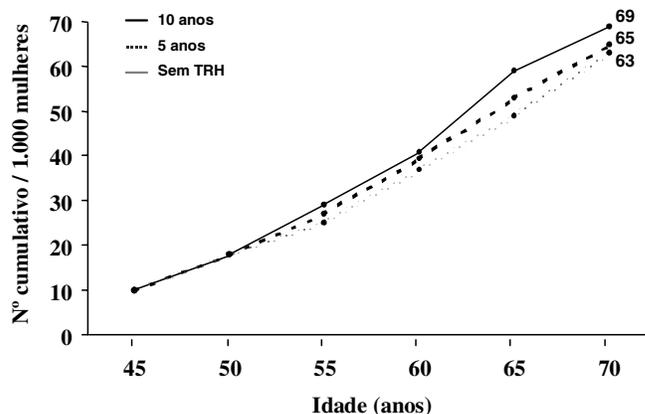


Figura 1 - Incidências cumulativas de câncer de mama num período de 20 anos, em mulheres que iniciaram a hormonioterapia aos 50 anos de idade, em função do tempo de uso

Além do RR e do efeito absoluto, uma outra forma interessante de se verificar o efeito de um fator de risco sobre uma doença é através do **aumento do risco de mortalidade**, sendo conhecido que os tumores de mama diagnosticados durante a utilização da TRE são mais localizados e com melhor prognóstico do que aqueles diagnosticados em mulheres sem uso da mesma, levando a um menor índice de mortalidade

(Bergkvist *et al*, 1989; Willis *et al*, 1996; Persson, 1996; Grodstein *et al*, 1997). Admite-se que isto ocorreria em virtude do chamado vício de vigilância, ou seja, as mulheres que utilizam a TRE são observadas mais de perto e submetidas a mamografias mais vezes do que aquelas que não a utilizam, portanto o tumor é diagnosticado em suas fases mais iniciais, apresentando melhor evolução. No entanto, um trabalho publicado no Jornal da Associação Médica Americana (JAMA) por Gapstur *et al* (1999), mostrou que os fatos talvez ocorram de forma diferente.

Este estudo prospectivo, de coorte, conhecido como estudo de saúde das mulheres de Iowa, englobou 37.105 mulheres, com 1.520 casos incidentes de câncer de mama. Os mesmos foram estratificados pelo tipo histológico do tumor, além da duração e tipo de uso da TRE, em três grupos: carcinoma ductal *in situ*, carcinoma invasor com histologia favorável e carcinoma ductal ou lobular invasivo, tendo sido calculado o RR de aparecimento dos mesmos quando comparado a mulheres que não tomavam reposição hormonal, como mostrado na Tabela IV.

**Tabela IV** - Risco relativo (RR) para câncer de mama ajustado para vários fatores de risco e estratificado pelo tipo histológico de tumor, em mulheres pós-menopáusicas, de acordo com o tipo e o tempo de uso da TRH

Tipo de uso	RR (IC 95%)		
	Carcinoma ductal "in situ"	Tipo histológico favorável	Carcinoma ductal e/ou lobular invasivo
<b><u>Não usuárias</u></b>	1,0	1,0	1,0
<b><u>Usuárias no passado</u></b>			
≤ 5a	0,91(0,61 - 1,34)	1,44 (0,80 -2,58)	1,01 (0,87 - 1,18)
> 5 a	0,29 (0,07 -1,18)	2,68 (1,08 - 6,69)	0,92 (0,65 - 1,28)
<b><u>Usuárias atuais</u></b>			
≤ 5a	0,94 (0,41- 2,16)	4,42 (2,00 - 9,76)	1,38 (1,03 - 1,85)
> 5a	1,35 (0,77- 2,36)	2,63 (1,18 - 5,89)	1,16 (0,90 - 1,49)

Como podemos observar, os resultados mostram que existe um risco maior e significativo de aparecimento de tumores com histologia favorável em usuárias atuais, o que daria uma explicação plausível para as taxas menores de mortalidade por câncer de mama (ou melhor sobrevida) entre estas mulheres, fato observado em alguns (Bergkvist *et al*, 1989; Henderson *et al*, 1991; Willis *et al*, 1996; Grodstein *et al*, 1997), mas não em todos (Ewertz *et al*, 1991; Strikland *et al*, 1992) estudos epidemiológicos. Este efeito não ocorreria em decorrência de um vício de vigilância, o qual favoreceria o aparecimento de tumores mais localizados (*in situ*) e também não explicaria a incidência aumentada de tumores de histologia favorável, como observado neste estudo, desde que estes tumores não são precursores de carcinomas ductais ou alveolares infiltrativos. Portanto, somente poderia ter ocorrido através de uma alteração intrínseca do comportamento do tumor.

Neste sentido, Schairer *et al* (1994) já propunham que as diferenças de risco observadas entre os diferentes tipos de tumores seriam induzidas por um efeito biológico seletivo do hormônio, gerando um crescimento menos agressivo da neoplasia.

## TRH e Risco de Câncer de Mama

Em relação à adição dos progestogênios, muita controvérsia existe quanto ao fato de que os mesmos poderiam aumentar o risco de câncer de mama.

Embora se pensasse até há alguns anos que os progestogênios, à semelhança de sua ação no endométrio, pudessem diminuir esse risco, vários estudos sobre histologia mamária durante a fase luteal (progestacional) do ciclo menstrual demonstraram um aumento do número de mitoses das células ductais mamárias (Meyer, 1977; Anderson *et al*, 1982; Russo *et al*, 1987; Going *et al*, 1988). Com base nesta informação tem sido sugerido que a progesterona e os progestogênios poderiam aumentar o risco de câncer de mama (Key & Pike, 1988; Spicer & Pike, 1992; Pike *et al*, 1993).

Para constatar estes dados foram publicados vários estudos epidemiológicos, sendo que em todos eles houve a participação de um número pequeno de mulheres utilizando a adição de progestogênios (Quadro II).

Em alguns deles, como os de Ewertz (1988), Bergkvist *et al* (1989), Schairer *et al* (1994) e Colditz *et al* (1995), os resultados mostraram um padrão de aumento do RR semelhante àquele de mulheres com estrogênio terapia isolada. De uma forma geral, estes estudos sugeriam que os progestogênios, quando adicionados aos estrogênios, embora não causassem um risco maior de câncer do que os estrogênios isolados, também não protegiam a mama do mesmo.

Estudos mais recentes com a adição de progestínicos, analisando um número muito maior de mulheres por um tempo mais prolongado, têm mostrado que o risco de câncer de mama pode estar realmente aumentado (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1997; Colditz & Rosner, 1998; Persson *et al*, 1999; Schairer *et al*, 2000; Ross *et al*, 2000).

Quadro II – Risco relativo de câncer de mama em mulheres com terapêutica estro-progestativa

AUTOR	MODELO ESTUDO	TIPO ESTERÓIDE	RISCO RELATIVO (IC 95%)	
			USUÁRIA EM ALGUMA ÉPOCA	DURAÇÃO DO USO
NATCHIGALL (1979)	Ensaio controlado randomizado	E + P		20a: nenhum caso
EWERTZ (1988)	Caso-controle	Qualquer progestínico	1,0 (0,5 – 2,2)	
		E + P contínuo	0,63 (0,3 – 1,5)	
		E + P sequencial	1,41 (0,9 – 2,1)	
		E + P outro	1,33 (0,8 – 2,1)	
		E + P + A	1,26 (0,6 – 2,7)	
BERGKVIST (1989)	Coorte	E <sub>2</sub> + LNG250µg 10/21 E <sub>2</sub> + MPA 10µg 7-10/21		3 – 6a: 0,9 (0,3 – 2,6) > 6a: 4,4 (0,9 – 22,4)
KAUFMAN (1991)	Caso-controle	Não especificado	1,7 (0,9 – 3,3)	
PALMER (1991)	Caso-controle	Não especificado	0,6 (0,2 – 1,9)	
COLDITZ (1992)	Coorte	Progestogênio somente ECE + MPA		Atual: 2,5 (0,7 – 9,6) Atual: 1,5 (1,0 – 2,4)
YANG (1992)	Caso-controle	Qualquer progestínico	1,2 (0,6 – 2,2)	
SCHAIRER (1994)	Coorte	ECE + MPA	In situ: 2,3 (1,3 – 3,9)	2 – 3a: 3,9 (1,5 – 9,7)
			In situ: 1,1 (0,9 – 1,4)	2 – 3a: 0,7 (0,3 – 1,4)
RISH (1994)	Coorte	Não especificado	1,1 (0,4 – 3,4)	Tendência duração NS
COLDITZ (1995)	Coorte	ECC + MPA		Atual: 1,4 (1,2 – 1,7)
STANFORD (1995)	Caso-controle	ECE + Progestínico (MPA)	0,9 (0,7 – 1,3)	3-5a: 1,0 (0,4 – 2,2)
NEWCOMB (1995)	Caso-controle	E + P	1,0 (0,8 – 1,3)	> 15a: 1,1 (0,5 – 2,3)

Assim sendo, na meta-análise do Grupo Colaborativo (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1997), embora os dados sobre o tipo de uso de hormônio fossem limitados, entre usuárias recentes ou atuais o risco foi 53% maior para a TRH e apenas 34% para a TRE.

Em uma atualização preliminar do *Nurse's Health Study*, Colditz *et al* (1998) confirmaram esta tendência: para cada ano de uso o risco de câncer de mama aumentou 9% para a TRH e apenas 3,3% para a TRE.

De uma forma semelhante, numa análise atualizada de um estudo de coorte sueco, Persson *et al* (1999) encontraram um risco maior para a TRH: com uso atual ou recente por seis ou mais anos o risco aumentou em torno de 70%, mas nenhum aumento foi detectado com a TRE.

No estudo recentemente publicado por Schairer *et al* (2000), no qual analisaram uma coorte do *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP), com 46.355 participantes e seguida durante 15 anos, ficou demonstrado que com o uso atual ou em ex-usuárias com menos de quatro anos de interrupção o RR de câncer de mama foi de 1,20 (1,00-1,40) para a TRE e de 1,40 (1,10-1,80) para a TRH, com aumento do RR de 1% e 8% para cada ano de uso, respectivamente.

Finalmente, no estudo caso-controle publicado por Ross *et al* (2000) foram analisados 1.897 casos (54% usando hormônio) e 1.637 controles (52% usando hormônio). O uso da TRE associou-se com um aumento do risco estimado (OR) apenas para usuárias em longo prazo (OR=1,24 para 15 anos de uso), havendo aumento para cada cinco anos de uso de 6% ou OR=1,06 (0,97-1,15). Os riscos foram maiores para mulheres magras do que para obesas. Com o uso da TRH o risco estimado

de câncer de mama foi substancialmente maior, aumentando com a duração do uso, com OR = 1,51 com uso maior ou igual a 10 anos e de 34% ou 1,34(1,07-1,45) para cada cinco anos de uso. O risco também pareceu ser maior com a TRH sequencial do que com a combinada contínua: para a sequencial, com 10 ou mais anos de uso, OR= 1,79, com risco para cada cinco anos de uso de 38% ou 1,38 (1,13-1,68) e para a contínua, com 10 ou mais anos de uso, OR= 1,23, com risco para cada cinco anos de uso de 9% ou 1,09 (0,88-1,35), embora a diferença entre as mesmas não tenha sido significativa.

Os achados desse último estudo vêm confirmar evidências segundo as quais os progestogênios diminuiriam a atividade das células mamárias normais, bem como das tumorais, diminuindo o risco de câncer de mama principalmente quando usados de uma forma contínua, atuando através da modificação de alguns processos biológicos (Palacios, 1996), como demonstrado na Tabela V.

Como podemos observar, entre os vários processos biológicos influenciados pelos progestogênios nas células mamárias, um dos principais é aquele verificado por Musgrove *et al* (1991), em estudos *in-vitro*, quando demonstraram uma atividade bifásica dos mesmos sobre as células do câncer mamário: inicialmente os progestogênios aumentam o produto de dois importantes proto-oncogenes, *c-mic* e *c-fos*, os quais aceleram a taxa de mitoses aumentando a passagem das células que estão no final da fase G1 do ciclo celular para a fase S. Todavia, dentro de horas, a atividade do ciclo celular é interrompida na fase G1 inicial pela subsequente diminuição das proteínas nucleares do *c-mic* e *c-fos* devido à presença contínua do progestogênio. Se esta ação fosse reproduzida *in*

*vivo*, a influência contínua dos progestogênios deveria ter um efeito inibitório sobre a taxa de mitoses das células mamárias, reduzindo assim o risco de mutações oncogênicas espontâneas e, conseqüentemente, o risco de câncer de mama.

**Tabela V** - Efeitos dos progestogênios sobre vários processos biológicos, com repercussão no controle do câncer de mama

PROCESSO BIOLÓGICO	EFEITO DO PROGESTOGÊNIO
<b>Atividade enzimática</b>	
Estradiol- desidrogenase	↑
Estrona-sulfotransferase	↑
<b>Células alveolares</b>	
Diferenciação (maturação)	↑
<b>Receptores</b>	
Progesterona	↓
Estradiol	↓
<b>Fator de crescimento</b>	
Catepsina D	↓
<b>Proto-oncogens ( C-myc ; C-fos )</b>	
Inicialmente: fase G <sub>1</sub> tardia	↑
Subseqüentemente: fase G <sub>1</sub> inicial	↓
<b>Mitoses células mamárias</b>	
Tempo curto exposição	↑
Tempo longo exposição	↓
<b>Apoptose</b>	
	↑

A confirmação destas evidências pode ser constatada pelos estudos epidemiológicos de Ewertz (1988), Plu-Bureau *et al* (1994), Eden *et al* (1995) e Wren & Eden (1996), onde os progestogênios foram administrados continuamente em dose média - alta, tendo havido redução do RR para o câncer de mama e, mais recentemente, pelo estudo de Ross *et al* (2000).

Estes fatos sugerem a utilização de esquemas combinados contínuos de TRH para mulheres que têm risco aumentado para câncer de mama. No entanto, estudos mais completos devem ser realizados para maior comprovação desta tendência.

## Conclusões

Baseados nas evidências existentes, relativas ao risco de câncer de mama em mulheres que fazem uso da TRE ou da TRH, podemos concluir:

1. TRE de curta duração (uso menor do que cinco anos): não há aumento do risco de câncer de mama.
2. TRE a longo prazo (uso igual ou maior que cinco anos): há um pequeno aumento do risco, o qual parece ainda aumentar com o tipo de uso (usuárias atuais) e com a idade (acima de 55 anos).
3. A TRH, face às publicações mais recentes e de maior porte, parece provocar aumento maior do risco de câncer de mama quando comparada à TRE, principalmente em esquemas cíclicos, sendo proporcional ao uso atual ou recente e ao tempo de uso. Os esquemas combinados contínuos de TRH parecem causar um aumento do risco menor do que os seqüenciais.
4. prognóstico do câncer de mama diagnosticado em mulheres

durante a utilização da TRE ou da TRH parece ser melhor que o daquelas que não fazem uso da mesma.

5. Antes que a resposta definitiva sobre o risco de câncer de mama em mulheres que utilizam a TRE ou a TRH esteja disponível, através dos ensaios clínicos randomizados, seria prematuro **não recomendá-la sistematicamente** às mulheres pós-menopáusicas, com risco importante principalmente para doença cardiovascular e osteoporose, baseando-se apenas nos riscos oriundos dos estudos epidemiológicos atualmente conhecidos, devendo-se sempre individualizar a sua utilização, confrontando-se os riscos com os benefícios para podermos decidir sobre a sua administração.
6. A relação risco-benefício deve ser cuidadosamente verificada em mulheres, principalmente de mais idade, que irão começar a fazer uso da TRE/TRH por tempo prolongado. Como sugestão, principalmente naquelas com fatores de risco para câncer de mama, em vista do que foi exposto, seria prudente indicar alguma forma de reposição hormonal que utilize, em mulheres com útero, progestogênios com intervalos de tempo maiores nos esquemas cíclicos (com preferência para uso a cada 3 ou 4 meses) ou então em esquemas combinados-contínuos. Após cinco anos de uso, quando começa a aumentar o risco de câncer de mama, podemos nos valer de substâncias que tenham ação inibitória sobre a proliferação do epitélio mamário e endometrial e possibilitem boa parte dos benefícios estrogênicos sobre outros tecidos efetores (como por exemplo a tibolona e o raloxifeno). Como após um certo tempo da interrupção da TRE/TRH os estudos mostram que diminui o aumento do risco de câncer de mama (desaparece após 5 anos), poderíamos utilizá-la novamente.

## ABSTRACT

The authors analyze the risk of breast cancer in women using hormone replacement therapy during postmenopause. The authors make a review of the literature as to the main epidemiologic studies published on the use of estrogen replacement therapy (ERT) and regarding the addition of progestogens (HRT), on the risk of breast cancer. They conclude that although the results of many studies have been controversial, the most recent ones indicate that the use of ERT promote a slight increase in the risk, which is proportional to the type of use (current users or those who have discontinued less than 5 years ago); to the period of use (equal or longer than 5 years) and to age (older than 55 years old). The risk of addition of progestogen seems to be greater than the use of isolated estrogens, depending on the scheme applied (the cyclic one seems to increase the risk more than the continuous combined scheme). They suggest as to the best way of use of these hormones during this period in the life of women, until more definite studies are concluded (randomized clinical trials).

**UNITERMS:** Hormone Replacement Therapy; Postmenopause; Breast Cancer Risk.

## Referências Bibliográficas

- Anderson TJ, Fergusson DJ, Raat GM.** Cell turnover in the resting human breast: influence of parity, contraceptive pill and laterality. *Br J Cancer*, 1982; 46: 376
- Armstrong BK.** Oestrogen therapy after the menopause: boon or bane? *Med J Austral* 1988; 148: 213.
- Bergkvist L, Adami HO, Person I, Bergstron R, Krusemo UB.** Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 221.
- Clarke CL & Sutherland RL.** Progesterin regulation of cellular proliferation. *Endocr Rev* 1990; 11: 266.
- Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ.** Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies, *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rossner B, Speizer FE.** The use of estrogen and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589.
- Colditz GA & Rosner B.** Use of estrogen plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone. *Am J Epidemiol* 1998; 147(suppl): 64S.
- Collaborative Group on hormonal Factors in Breast Cancer. Cancer Collaborationist's Group.** 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. *Lancet* 1997; 350: 1047.
- Dupont WD & Page DL.** Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 15: 67.
- Eden JA, Bush T, Nand SL, Wren BG.** A case control study of combined continuous estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67.
- Ewertz M.** Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42: 832.
- Ewertz M, Gillanders S, Meyer L, Zedels K.** Survival of breast cancer patients in relation to factors which affect the risk of developing breast cancer. *Int J Cancer* 1991, 49: 526.
- Franco EL.** Epidemiologia do Câncer Mamário e Ginecológico. In: Abrão, F.S. (Ed.) - Tratado de Oncologia Genital e Mamária. São Paulo, Editora Roca Ltda, 1995; p. 3-16.
- Gapstur SM, Morrow M, Seellers TA.** Hormone Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer with a Favorable Histology. *JAMA* 1999; 281: 2091.
- Going JJ, Anderson TJ, Battersby S, McIntyre CCA.** Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988; 139: 193.
- 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.
- Greenberg RS, & Ibrahim MA.** The case-control study. In: Oxford Textbook of Public Health, 2ª ed., Oxford Medical Publications, 1991; P. 121-143.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al** Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769.
- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK.** Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75.
- Kelsey JL & Berkovitz GS.** Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1998; 48: 5615.
- Key TJA & Pike MC.** The role of oestrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29.
- Longman SM & Buehring GC.** Oral contraceptives and breast cancer. *Cancer* 1987; 59: 281.
- Meyer JS.** Cell proliferation in normal human breast ducts fibroadenosis and other ductal hiperplasias measured by nuclear labelling with tritiated thymidine. Effects of menstrual phase, age and oral contraceptive hormone. *Hum Pathol* 1977; 8: 67.
- Ministério da Saúde, INCA** Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, Rio de Janeiro, 2000.
- Musgrove E, Lee CSL, Sutherland RL.** Progesterin both stimulate and inhibit breast expression of transforming growth factor a, epidermal growth factor receptor, c-fos and c-mic genes. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 5032.
- Palacios S.** Progesterin in HRT and Breast Cancer. In: Birkhäuser, M.H. & Rozenbaum, H. (Eds.) - Menopause (European Development Conference). Paris, Edit. Eska, 1996; p. 237-242.
- Persson I.** Cancer risk in women receiving estrogen-progesterin replacement therapy. *Maturitas*, 1996; 23 (suppl.): S37.
- Persson I, Weiderpass E, Bergstron R, Schairer C.** Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and progesterin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253.
- Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L, Press MF.** Estrogens, progestins, normal cell proliferation and breast cancer risk. *Epidem Rev* 1993; 15: 17.
- Plu-Bureau G, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P.** Progesterin use and the decreased risk of breast cancer in a cohort of pre-menstrual women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994; 70: 270.
- Ross, RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC.** Effect of hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk: Estrogen versus estrogen plus progesterin. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92(4): 328.
- Russo J, Calaj G, Roi L, Russo IH.** Influence of age and gland topography on cell kinetics of normal human breast tissue. *J Nat Cancer Inst* 1987; 78: 413.
- Schairer C, Byrne C, Keyl PM, Brinton LA, Sturgeon SR, Hoover RN.** Menopausal estrogen and estrogen-progesterin replacement therapy and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 491.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R.** Estrogen-Progesterin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk. *JAMA* 2000; 283(4): 485.
- Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodrigues-Contreras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R.** Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286.
- Spicer DV & Pike MC.** The prevention of breast cancer through reduced ovarian steroid exposure. *Acta Oncologica* 1992; 31: 167.
- Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA.** Combined estrogen and progesterin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 332: 1589.
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL.** A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985.
- Strikland DM, Gambrell D, Butzin CA, Strikland K.** The relationship between breast cancer survival and prior postmenopausal estrogen use. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 400.
- Sutherland RL, Watts CKW, Musgrove EA.** Cell cycle control by steroid hormone in breast cancer: implications for endocrine resistance. *Endocr Rel Cancer* 1995; 2: 87.
- Vogel PM, Geogiade NG, Fetter BE, Vogel FS, McCarty KS.** The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981; 104: 23.
- Willis DB, Calle EE, Mirade-McMahill HL, Heath CW.** Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 449.
- World Health Organization - Cancer incidence in five continents. Vol VI, 1992 (Lyon: International Agency for Research on Cancer).**
- Wren BG & Eden JA.** Do progestogens reduce the risk of breast cancer? A review of the evidence. *Menopause* 1996; 3: 4.

---

*Conflito de interesses: não há.*

---

Recebido em: 11/04/2000

Aprovado em: 11/08/2000

Reprodução & Climatério - v. 15, nº 3, 2000

# Hipertensão arterial e climatério

Hypertension in postmenopausal women

Sônia Maria Rolim Rosa Lima<sup>(1)</sup>, Fernanda Consolin-Colombo<sup>(2)</sup>, José Mendes Aldrighi<sup>(3)</sup>

## RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica constitui um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular em homens e mulheres. O efeito da menopausa na pressão arterial é difícil de ser avaliado desde que, a menopausa, assim como a pressão arterial, são influenciados por diferentes fatores. Os autores tecem considerações a respeito da hipertensão arterial no climatério abordando diferentes aspectos relacionados à carência estrogênica e terapia de reposição hormonal.

**UNITERMOS:** Menopausa; Hipertensão Arterial; Estrogênios.

## Considerações Gerais

A hipertensão arterial sistêmica é o distúrbio cardiovascular de maior prevalência nos Estados Unidos, afetando cerca de 50 milhões de norte-americanos. Quase 40% de todos os adultos negros e mais da metade de toda população com mais de 60 anos apresentam hipertensão arterial (HA). Assim, os esforços de prevenção, diagnóstico e tratamento nos EUA constituem preocupação constante do sistema nacional de saúde (JNC VI, 1997).

No Brasil, a prevalência de HA é elevada, estimando-se que cerca de 15 a 20% da população adulta possa estar afetada, implicando em alto custo social; é responsável por cerca de 40% dos casos de aposentadoria precoce e de absenteísmo no trabalho, sua prevalência em crianças e adolescentes não é desprezível (III CBHA, 1998).

Tendo em vista que a HA apresenta relação direta com a doença cardiovascular (DCV), e esta por sua vez, constitui-se na maior causa de mortalidade e morbidade em mulheres no período do climatério, depreende-se que o estudo desse binômio torna-se particularmente importante.

## Definição

A Hipertensão Arterial (HA) constitui-se em entidade clínica multifatorial; conceitua-se como síndrome caracte-

terizada pela presença de níveis tensionais elevados, associados a alterações metabólicas, hormonais e a fenômenos tróficos (hipertrofias cardíaca e vascular). Seu diagnóstico é basicamente estabelecido pelo encontro de níveis tensionais acima dos limites da normalidade, quando a pressão arterial (PA) é determinada por meio de métodos e condições apropriadas (III CBHA, 1998). Pode-se também definir HA como o encontro de PA sistólica de 140 mm Hg ou maior e/ou PA diastólica de 90 mm Hg ou maior e/ou a referência à ingestão de medicações anti-hipertensivas (Burt *et al*, 1995).

A pressão sanguínea arterial é determinada diretamente por dois fatores físicos principais: o volume de sangue arterial e a complacência arterial. Esses, por sua vez, sofrem a influência da frequência cardíaca, débito sistólico, débito cardíaco (frequência cardíaca x débito sistólico) e resistência periférica vascular sistêmica (Fouad-Tarazi, 1997).

O diagnóstico de hipertensão em adultos é feito quando a média de duas ou mais medidas de pressão arterial diastólica em pelo menos duas consultas subseqüentes é superior a 90 mm Hg ou quando a média de várias leituras de PA sistólica, em duas ou mais consultas subseqüentes situa-se, sistematicamente, acima de 140 mm Hg (Oparil, 1997).

A hipertensão arterial na sua fase crônica caracteriza-se por débito cardíaco normal e resistência periférica total aumentada. Admite-se que esse aumento da resistência periférica total se deva principalmente ao espessamento da parede vascular arterial. Aparentemente, o processo se inicia por influências genéticas e ambientais que podem indiretamente modificar os sistemas regulatórios ou diretamente interferir com a fisiologia do músculo liso vascular. O aumento da resistência periférica total pode ser causado pelo aumento da contração propriamente dita ou por diminuição do relaxamento, estando também implicado o crescimento celular da parede vascular ou ambos. Nestas situações, o endotélio vascular tem participação importante (Dantas, 1998).

<sup>1</sup>. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - Departamento de Saúde Materno Infantil - Instituto do Coração - INCOR - Unidade de Hipertensão. Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo - DOGI.

<sup>2</sup>. INCOR- Instituto do Coração- Unidade de Hipertensão.

<sup>3</sup>. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - Departamento de Saúde Materno Infantil. NEPCOM - Instituto do Coração INCOR - Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo - DOGI.

Endereço para correspondência: Sônia Maria Rolim Rosa Lima  
Avenida Hélio Pellegrino, 250 apto 142  
Vila Nova Conceição  
CEP 04513-100 - São Paulo - SP

A hipertensão arterial pode ser essencial (primária ou idiopática) ou secundária. A hipertensão essencial primária é responsável por mais de 95% dos casos, sendo de causa desconhecida. Hipertensão secundária refere-se àquela cuja causa é conhecida e constitui menos de 5% dos casos de hipertensão. A importância da HA secundária prende-se ao fato de, identificado o fator causal, o portador pode muitas vezes ser curado por cirurgia ou mais facilmente controlado por tratamento clínico específico.

## Incidência e Prevalência

A hipertensão é um dos maiores fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) em mulheres e homens. Até a idade de 35 anos a prevalência da hipertensão arterial é maior em homens, invertendo-se essa relação após os 65 anos, depreendendo-se que existe a relação entre sexos, a hipertensão é ainda modificada com a idade (Manhem, 1994). De fato, Salonen *et al* (1983) observaram que o grau de elevação da PA relacionado com a idade é consistentemente maior para a sistólica do que para a diastólica. Assim, a PA sistólica tende a elevar-se até os 70 ou 80 anos, enquanto que a diastólica permanece constante ou diminui após os 40 anos. Como o risco de hipertensão sistólica isolada aumenta progressivamente com a idade, esta é o tipo mais comum do idoso. Dannenberg *et al* (1988) no *Framingham Heart Study*, estudando a incidência da hipertensão durante 30 anos de seguimento em 5209 adultos, constataram que a cada dois anos a hipertensão (PA sistólica  $\geq 160$  mm Hg, PA diastólica  $\geq 95$  mm Hg, ou uso de medicações anti-hipertensivas) aumenta com a idade em homens de 3,3% de 30 a 39 anos para 6,2% para aqueles com 70 a 79 anos, e em mulheres de 1,5% dos 30 a 39 anos para 8,6% entre os 70 e 79 anos. Cornoni-Huntley *et al* (1989), em interessante estudo epidemiológico, concluíram que a incidência de hipertensão eleva-se de 5% para cada dez anos de intervalo etário por um período médio de acompanhamento de 9,5 anos.

Burt *et al* (1995) relataram que a prevalência de hipertensão foi de 12% para os homens brancos e de 5% para as mulheres brancas com 18 a 49 anos; porém, a elevação da PA relacionada com a idade adulta é mais acentuada nas mulheres do que nos homens. Assim, aos 60 anos, as mulheres tendem a ter níveis tensionais que se igualam ou excedem os observados nos homens. Outros fatores relacionados ao aumento da pressão arterial, além da faixa etária e do sexo, são a raça, o nível inicial de PA e a exposição a fatores ambientais.

Em resumo, a prevalência de HA aumenta com a idade em todos os grupos: negros, brancos, homens e mulheres. A HA é problema de saúde extremamente comum na população geriátrica e aflige quase 65% da população na faixa etária de 65 a 74 anos, sendo que os negros apresentam mais prevalência e gravidade de hipertensão do que os brancos e os homens maior do que as mulheres até os 50 anos.

## Hipertensão Arterial e Doença Cardiovascular

A hipertensão arterial é o mais importante fator de risco modificável para a doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença renal terminal (DRT) e doença vascular periférica, assim como para o aneurisma dissecante da aorta (He & Whelton, 1997; Kannel, 1998).

Wild *et al* (1995) observaram que HA associa-se intimamente com a dislipidemia; de fato 40% das pessoas com hipertensão arterial apresentam dislipidemia e 46% daqueles com dislipidemias têm hipertensão arterial, sendo maior o risco cardiovascular quando os dois fatores de risco estão associados.

A HA pode determinar também disfunção endotelial e, esta pode preceder a doença arteroesclerótica, acarretando muitas vezes a isquemia miocárdica, decorrente principalmente de hipertrofia ventricular esquerda. Segundo Krzesinski *et al*. (1996), a hipertrofia ventricular esquerda é importante fator de risco independente para morte súbita, arritmia ventricular, isquemia miocárdica e falência cardíaca, sendo influenciada pela idade, sexo, peso, raça, patrimônio genético e severidade da hipertensão arterial.

## Hipertensão Arterial e Menopausa

As mulheres são consideradas hemodinamicamente mais jovens do que os homens da mesma idade; essa diferença permanece até a menopausa, quando o perfil hemodinâmico feminino se aproxima ao do masculino (Eaker *et al*, 1993).

A PA aumenta com a idade e, principalmente, após a menopausa. Vários mecanismos etiopatogênicos têm sido aventados. Em relação a PA diastólica, admite-se que o hormônio peptídico natriurético atrial exerce importante papel na prevenção da hipertensão. De fato, na pós-menopausa, seus níveis diminuem, provocando aumento da PA. Estudos relatam que, mulheres na pós-menopausa portadoras de HA essencial quando submetidas à reposição com estrogênios, apresentam melhora de seu quadro hipertensivo. A elevação da pressão sistólica relaciona-se com a aterosclerose arterial, principalmente dos grandes vasos e também com a carência estrogênica que ocorre desde o início da falência gonadal (Nachtigall, 1987).

É importante considerar que o efeito da menopausa sobre a pressão arterial é difícil de ser avaliado, visto que a menopausa e a pressão arterial sofrem influências de diversos fatores tais como, índice de massa corporal, classe socioeconômica e cigarro (Manhem, 1994); entretanto, há estudos que mostram aumento da incidência de hipertensão na pós-menopausa, sendo que isto é maior em mulheres do que em homens da mesma idade (Dannenberg *et al*, 1988, Burt *et al*, 1995; Staessen *et al*, 1997).

## Hipertensão Arterial e Estrogênios

O primeiro relato da associação entre hipertensão arterial e uso de esteróides sexuais coube a Laragh em 1967 ao constatar a relação entre anticoncepcionais orais e hipertensão.

Em mulheres na pós menopausa Crane *et al*, (1971) descreveram cinco casos de hipertensão que eclodiu com o uso de estrogênios conjugados equínos; a partir de então, foi estudado, em animais de laboratório, a associação entre o sistema renina-angiotensina e estrogênios, mostrando que o esteróide administrado por via oral provoca aumento da produção hepática do substrato de renina, que convertidos nos rins em angiotensina I, e posteriormente hidroxilada em angiotensina II (nos pulmões) atuaria nos receptores localizados na superfície celular das paredes dos vasos, acarretando acúmulo de cálcio intra-citoplasmático, iniciando, assim, a contração muscular e o vaso-espasmo.

A angiotensina II, por sua vez, provoca aumento na produção do tromboxano pelas plaquetas; heptapeptídeos decorrentes de sua degradação metabólica também estão envolvidos na produção de aldosterona pela adrenal (Wren, 1994).

Em relação à terapia de reposição hormonal com estrogênios, há discordâncias na literatura; alguns autores reportam, pequeno aumento da pressão arterial de usuárias de estrogênios orais, enquanto outros não constataram qualquer alteração ou observaram até diminuição da pressão sistólica (Sitruk-Ware, 1999). Em mulheres normotensas o tratamento com estradiol transdérmico e acetato de medroxiprogesterona associa-se à redução na média das pressões arteriais tanto sistólica quanto diastólica (Pang *et al*, 1993). Brosnihan *et al*, (1994) estudando ratas ooforectomizadas hipertensas e normotensas constataram que a reposição estrogênica exerceu importante papel modulador sobre a hipertensão, mediada pela renina, e pelo óxido nítrico. Foidart *et al* (1996), ao avaliar o efeito do estradiol (50mg/dia) administrado por via transdérmica sobre a pressão arterial em mulheres portadoras de hipertensão arterial, verificaram incremento da diastólica somente em uma das 92 pacientes. Mercurio *et al* (1998), avaliando 30 mulheres na pós menopausa, portadoras de hipertensão arterial moderada, sem comprometimento de órgãos alvo, observaram que a administração de 17 beta estradiol por via transdérmica reduziu significativamente tanto a pressão sistólica quanto a diastólica, postulando que estrogênio poderia preservar o ritmo fisiológico circadiano da pressão arterial.

Como se pôde observar dos estudos iniciais, os estrogênios em altas doses provocavam elevação na pressão arterial; porém nas doses convencionais como as preconizadas na terapia de reposição hormonal, podem determinar queda. Explica-se o eventual aumento da PA com os estrogênios como uma reação idiossincrásica à droga; a associação com o progestogênio propicia efeito que é tempo, dose e tipo dependente (Wren, 1994).

Os estrogênios podem atuar sobre a PA através de di-

ferentes mecanismos: diminuição da resistência vascular (25 a 50% de redução da impedância, aumento do fluxo arterial (25-30%), com conseqüente queda da pressão arterial (Bourne *et al*, 1990; de Ziegler *et al*, 1991) e ação direta sobre o músculo cardíaco (Stampfer & Colditz, 1991).

Os estrogênios atuam também sobre o endotélio vascular, levando a produção e liberação de substâncias relaxantes, entre as quais sobressaem-se o óxido nítrico e as prostaciclina. O óxido nítrico, potente vasodilatador, tem sua produção dependente da integridade da camada íntima arterial; assim, na presença de dano, doença ou perda da atividade celular por deficiência estrogênica, reduz-se a quantidade de óxido nítrico, podendo redundar em hipertensão (Riedel *et al*, 1993; Gilligan *et al*, 1994)

Outro mecanismo mediador da vasodilatação seria sua ação bloqueadora sobre os canais de cálcio e abertura dos canais de potássio (Collins, 1993).

São relatados também efeitos tissulares, com a redução da formação do colágeno e elastina da matriz extracelular, que ao suprir a proliferação da íntima dos vasos e aumentar a formação vascular colateral, leva a longo prazo, ao aumento do fluxo sanguíneo arterial (Gerhard *et al*, 1995; Sullivan, 1996).

Em relação ao sistema renina – angiotensina – aldosterona, Proudler *et al* (1995) demonstraram que a TRH (2 mg de valerato de estradiol associado a 0,7 mg de noretisterona/dia) quando comparada com placebo, reduz em 20% a atividade da enzima conversora da angiotensina, após seis meses de tratamento.

Devida à alta complexidade no mecanismo de controle da pressão arterial, diversos estudos estão ainda em andamento visando seu esclarecimento. Os estrogênios parecem atuar direta ou indiretamente em diferentes etapas do seu controle, sendo necessárias maiores pesquisas que venham comprovar seu papel benéfico no controle da pressão arterial em mulheres hipertensas na pós-menopausa.

---

## ABSTRACT

Hypertension is one of the main risk factor for cardiovascular disease in women and men. The effect of menopause on blood pressure is difficult to evaluate since menopause as well blood pressure are influenced by different factors. The authors analyse the different aspects of hypertension, menopause and estrogens.

**UNITERMS:** Menopause; Estrogen; Arterial Hypertension

---

## Referências Bibliográficas

- Bourne T, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campell S.** Oestrogens, arterial status, and postmenopausal women. *Lancet* 1990; 335: 1470.
- Brosnihan KB, Moriguchi A, Nakamoto H, Dean RH, Ganten D, Ferrario CM.** Estrogen augments the contribution of nitric oxide to blood pressure regulation in transgenic hypertensive rats expressing the mouse Ren-2 gene. *Am J Hypert* 1994; 7: 576.
- Burt VL, Whelton PK, Rocella EJ.** Prevalence of hypertension in US adult population: Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305.
- Collins P, Rosano GMC, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Poole-Wilson PA.** Hypothesis: cardiovascular protection by oestrogen-a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264.
- Cornoni-Huntley J, Lacroix AZ, Havlik RJ.** Race and Sex differentials in the impact of hypertension in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 780.
- Crane MG, Harris JJ, Winsor W.** Hypertension, oral contraceptive agents and conjugated estrogens. *Ann Intern Med* 1971; 74: 13.
- Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB.** Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988; 78: 676.
- Dantas APV.** Influência dos Hormônios Ovarianos na Síntese/Liberação de Prostanóides Vasoconstritores e ânion Superóxido em Microvasos de Ratas Espontaneamente Hipertensas. Tese de Mestrado. Instituto de Ciências Biomédicas da USP. 1998.
- de Ziegler D, Bessis R, Frydman R.** Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991; 55(4): 775.
- Eaker E, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M.** Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 199.
- Foidart JM, Legrand JM, Vander Pas H et al.** Use of transdermal oestradiol (Estraderm) in hypertensive postmenopausal women. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 86: 14.
- Fouad-Tarazi FM.** Hemodinâmica da Hipertensão. In Frohlich ED. *Hipertensão Primária, Parte I. Clínicas Médicas da América do Norte.* 1997; 5: 1109.
- Gerhard M, Ganz P.** How do we explain the clinical benefits of estrogen? From bedside to bench. *Circulation* 1995; 92: 5.
- Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO.** III. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 90: 786.
- He J, Whelton PK.** Epidemiologia e Prevenção da Hipertensão. In Frohlich ED. *Hipertensão Primária, Parte I. Clínicas Médicas da América do Norte.* 1997; 5: 1059.
- Kannel WB.** Risk factors in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 13: S4.
- Krzyszinski JM, Rorive G, Cauwenberge HV.** Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Acta Cardiol* 1996; 143: 54.
- Laragh JH, Sealey JE, Ledingham JGG, et al.** Oral contraceptives, renin, aldosterone and high blood pressure. *JAMA* 1967; 201: 918.
- Manhem K.** Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women: What is Known and What is Unknown. In SAFAR m, STIMPEL M, ZANCHETTI A. *Hypertension in Postmenopausal Women.* 1994; 3.
- Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A.** Estradiol-17 beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 8: 909.
- Nachtigall LE.** Cardiovascular disease and hypertension in women. *Obst Gynecol Clin North Am.* 1987; 14: 89.
- Oparil S.** Hipertensão Arterial. In *Cecil Tratado de Medicina Interna.* Eds Bennett KC & PlumF. 20.a Edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1997; 1: 285.
- Pang SC, Green Dale GA, Cedars MI et al.** Longterm effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 1993; 59: 76.
- Proudlar AJ, Hasib Ahmed AI, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC.** Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet* 1995; 346: 89.
- Riedel M, Oeltermann A, Mugge A, Creutzig A, Raffinbeul W, Lichtlen P.** Vascular responses to 17 beta-oestradiol in postmenopausal women. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 44.
- Salonen JT, Tuomilehto J, Tanskanen A.** Relation of blood pressure to reported intake of salt, saturated fats and alcohol in healthy middle-age population. *J Epidemiol Commun Health* 1983; 37: 32.
- Sitruk-Ware R.** The effect of sex steroids on cardiovascular risk factors. In Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Clarkson TB, Collins P. *Menopause and the Heart.* Parthenon Publishing Group New York. 1999; 105.
- Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A.** The Influence of Menopause on Blood Pressure. In SAFAR m, STIMPEL M, ZANCHETTIA. *Hypertension in Postmenopausal Women* 1997; 15.
- Stampfer MJ, Colditz GA.** Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of epidemiologic evidence. *Prevent Med* 1991; 20: 47.
- Sullivan JM.** Practical aspects of preventing and managing atherosclerotic disease in post-menopausal women. *Eur Heart J* 1996; 17, suppl D: 32.
- III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (III CBHA).** *Rev. Bras. Clin. Ter.* 1998; 24: 233.
- The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413.
- Wild RA, Taylor EL, Knehan A.** The gynecologist and prevention of cardiovascular disease. *Am J Obst Gynecol* 1995; 172: 1.
- Wren BG.** Blood Pressure. Effects of estrogen and management of hypertension in women. In Lobo RA. *Treatment of the postmenopausal woman.* Raven Press. New York. 1994; 283.

---

*Conflitos de interesse: não há.*

---

Recebido em: 25/04/2000

Aprovado em: 25/07/2000

# Emprego dos Antagonistas do GnRH em Reprodução Assistida

GnRH antagonists in assisted reproduction

George Dantas de Azevedo, Paula Andréa de Albuquerque Salles Navarro,  
Rui Alberto Ferriani, Marcos Felipe Silva de Sá

## RESUMO

O desenvolvimento dos antagonistas do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) e os princípios de seu uso clínico foram revisados. Os antagonistas do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) ligam-se de forma competitiva aos receptores de GnRH e, dessa forma, impedem a ação estimulatória do GnRH endógeno sobre as células hipofisárias. A vantagem dos antagonistas do GnRH está ligada ao fato de que eles inibem a secreção de gonadotrofinas e esteróides sexuais imediatamente após a administração. Os antagonistas do GnRH poderiam ser utilizados no tratamento de leiomiomas uterinos, endometriose, hipertrofia benigna da próstata e nos protocolos de estimulação ovariana controlada, onde já está bem estabelecido o benefício dos agonistas.

UNITERMOS: Antagonistas do GnRH; Cetrorelix. Reprodução assistida.

## Introdução

Desde o isolamento e determinação do hormônio hipotalâmico controlador da secreção de gonadotrofinas, o decapeptídeo GnRH, há cerca de duas décadas atrás, mais de 3000 substâncias ditas análogos do GnRH tem sido sintetizadas, visando sua aplicação clínica.

Através de substituições de aminoácidos nas posições 6 e 10 da molécula original do GnRH surgiram os análogos "agonistas do GnRH", como o leuprolide, nafarelin, buserelin e goserelin, compostos já de amplo uso clínico na atualidade. Todos eles agem ocasionando uma liberação inicial de gonadotrofinas (*flare-up*), seguida de um estado de supressão hipofisária, devido a dessensibilização dos receptores de GnRH (*down-regulation*). Deste último efeito advém o benefício de sua utilização em todos os estados em que se necessite de um baixo nível de produção de gonadotrofinas endógenas e esteróides sexuais.

Em relação aos "antagonistas do GnRH", os primeiros compostos sintetizados apresentaram como inconveniente a alta capacidade de provocar liberação de histamina, responsável assim, por problemas alérgicos durante o seu uso (Schmidt *et al*, 1984; Hahn *et al*, 1985; Karten *et al*, 1990).

Durante os últimos anos, vários antagonistas do GnRH altamente potentes foram sintetizados, contendo os aminoácidos neutros D-citrulina ou D-homocitrulina nas posições 6, sendo livres de efeitos edematogênicos ou anafilactóides. Os antagonistas hoje disponíveis para uso clí-

nico têm alta potência biológica e reduzida atividade liberadora de histamina, sendo mais extensivamente estudados o Cetrorelix e, recentemente, o Ganirelix (Fraser & Bouchard, 1994 *apud* Olivennes *et al*, 1995; Devroey, 2000).

## 2. Ações dos Antagonistas do GnRH:

- bloqueio competitivo dos receptores de GnRH, ocasionando imediata supressão da secreção de gonadotrofinas pela hipófise

- marcada *down-regulation* dos receptores para GnRH na hipófise (efeito bem demonstrado em modelo animal por Halmos *et al*, 1996)

Dessa forma, a principal diferença entre os agonistas e antagonistas do GnRH é que não ocorre *flare up* quando se utiliza um análogo antagonista, ocorrendo bloqueio imediato da secreção gonadotrófica.

## 3. Emprego em Reprodução Humana

Desde os primeiros relatos de gravidezes com sucesso obtidas de procedimentos de fertilização *in-vitro* com transferência de embrião (FIVETE), inúmeros progressos ocorreram no campo da reprodução assistida, aumentando o conhecimento disponível acerca da endocrinologia e genética da reprodução, bem como da biologia e função dos gametas.

Da aplicação clínica de todos esses conhecimentos, foram desenvolvidos inúmeros protocolos de estimulação ovariana, adequados às características próprias de cada grupo de pacientes, além de refinadas técnicas de

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
Endereço para correspondência: Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá  
Av. Bandeirantes, 3900 – 8º andar  
CEP 14049-900 – Ribeirão Preto – SP

micromanipulação de gametas, ocasionando melhora significativa nas taxas de sucesso de gravidez após procedimentos de fertilização assistida.

Vários fatores exercem influência sobre as taxas de sucesso de FIVETE, incluindo a idade da paciente, a concentração de FSH na fase folicular inicial, a evidência de boa reserva ovariana e o número de oócitos recrutados, merecendo destaque especial o regime de estimulação ovariana utilizado (Barbieri & Hornstein, 1999).

Apesar da primeira gravidez obtida de FIVETE ter sido proveniente da utilização de um único oócito obtido de ciclo natural, a grande maioria dos estudos tem demonstrado que melhores resultados são obtidos quando se utiliza a hiperestimulação ovariana controlada, que proporciona a obtenção de uma maior quantidade de oócitos de boa qualidade.

Atualmente, é praticamente consenso entre os serviços de reprodução assistida acerca da utilização de gonadotrofinas exógenas para estimulação ovariana. O uso de tais regimes de estimulação ovariana, entre outros avanços, proporcionou a obtenção de taxas de sucesso de gravidez por ciclo variando entre 20 a 50% nos diversos centros do mundo.

### ***Supressão Hipofisária Melhora os Resultados de FIVETE***

Vários estudos clínicos randomizados têm demonstrado que a adição de um agonista do GnRH ao esquema de estimulação ovariana, está associada a maiores taxas de gravidez que o uso isolado de gonadotrofinas. A adição do análogo tem o objetivo de causar supressão da secreção de LH e FSH endógenos, e parece estar associada com um aumento no número de oócitos obtidos, de embriões transferidos e na taxa de gravidez clínica (Barbieri & Hornstein, 1999).

Em uma meta-análise de 15 *clinical trials* avaliando o impacto do uso dos análogos do GnRH em FIVETE, Hughes *et al* (1992) evidenciaram que os dados disponíveis na literatura médica reforçam a idéia do uso rotineiro da supressão hipofisária em reprodução assistida, tendo demonstrado uma redução na taxa de cancelamento de ciclos da ordem de 67% e um aumento na taxa de gravidez clínica pós-FIVETE de aproximadamente 70%.

No entanto, existem alguns inconvenientes em relação ao uso dos agonistas. Dependendo da dose e frequência de administração, são necessárias 2 a 3 semanas para se atingir a completa dessensibilização hipofisária, e devido à concomitante supressão da secreção de FSH, doses altas de gonadotrofinas podem ser requeridas para que se obtenha a estimulação ovariana desejada (Albano *et al*, 1996).

Com a hiperestimulação ovariana realizada em ciclos de FIVETE, é comum a ocorrência de picos endógenos prematuros de LH. Ocorrendo antes da completa maturação folicular, um pico prematuro de LH pode causar luteinização precoce da granulosa, sendo detectado em alguns casos por um aumento na progesterona circulante a este tempo. Mais ainda, um pico prematuro de LH pode interromper a

maturação oocitária. A frequência exata do surgimento de picos endógenos de LH em ciclos de FIVETE não está precisamente estabelecida e é estimada em torno de 20 a 25% (Eibschitz *et al*, 1986 *apud* Olivennes *et al*, 1998).

A supressão da secreção de gonadotrofinas pela hipófise com um análogo do GnRH permite a realização de estimulação ovariana prolongada, resultando no desenvolvimento de um maior número de folículos maduros e captação de uma quantidade maior de oócitos competentes.

### ***Uso dos Análogos Antagonistas do GnRH para Supressão Hipofisária em Ciclos de Hiperestimulação Ovariana***

O maior problema com o uso dos análogos agonistas do GnRH é que a secreção de LH é estimulada no início do tratamento, de forma que o uso prolongado de um agonista pode causar um pequeno aumento na secreção de LH imediatamente após a administração diária. Por sua vez, a secreção de LH hipofisário estimula a produção de androgênios ovarianos, o que pode causar efeitos deletérios no desenvolvimento folicular e na função endometrial (Martin *et al*, 1997 *apud* Barbieri & Hornstein, 1999).

O surgimento relativamente recente dos antagonistas do GnRH ofereceu a possibilidade de supressão aguda da secreção de LH, sem o efeito *flare-up* inicial. Novas perspectivas foram assim introduzidas para a estimulação ovariana em programas de FIVETE. Teoricamente, com a imediata supressão da secreção de gonadotrofinas, a duração do tratamento poderia ser reduzida, assim como o número total de ampolas de gonadotrofinas exógenas utilizadas (Diedrich *et al*, 1994; Olivennes *et al*, 1994 e 1995).

Em ciclos espontâneos, uma administração isolada de 3 mg de Cetorelix durante a fase folicular tardia retardou significativamente os picos de LH por 6 a 17 dias após a administração do antagonista. O mesmo estudo demonstrou ainda que o pico do LH foi interrompido quando o antagonista do GnRH foi administrado após o início do aumento do LH (Leroy *et al*, 1994 *apud* Olivennes, 1995).

Os primeiros estudos sobre o uso dos antagonistas do GnRH durante ciclos de estimulação ovariana utilizaram como parâmetro para administrar a medicação a concentração sérica de estradiol (Frydman *et al*, 1991). Olivennes *et al* (1994) utilizaram um protocolo onde uma administração isolada de 5 mg de Cetorelix foi realizada quando a concentração de estradiol plasmático atingia 150 a 200 pg/ml por folículo  $\geq 14$  mm de diâmetro, sendo feita uma segunda injeção 2 dias após, caso a ovulação não tivesse sido deflagrada.

Neste estudo não foram observados picos espontâneos de LH nas pacientes que receberam dose única ou dupla do Cetorelix na fase folicular tardia. A concentração plasmática do FSH apresentou uma diminuição, embora em menor extensão que o LH, e observou-se também uma queda transitória na secreção de estradiol após a primeira injeção do antagonista. Entretanto, com este esquema era difícil determinar o momento preciso da primeira administração, e como a concentração de LH permanecia baixa no plasma,

mesmo dois dias após a injeção, concluiu-se que o aumento do intervalo entre as duas administrações poderia ser benéfico, além do que doses menores poderiam ser utilizadas.

Tentando testar tais hipóteses, Olivennes *et al* (1995) realizaram estudo-piloto em que administraram uma dose de 3 mg de Cetorelix no 8º dia do ciclo estimulado, sendo feita uma segunda injeção 72 horas após a primeira, caso o estado pré-ovulatório não tivesse sido atingido. Das 11 pacientes, 8 receberam uma única dose e 3 pacientes receberam duas injeções do Cetorelix. Estas últimas apresentavam maturação folicular mais lenta, conforme refletido pelas concentrações de estradiol, que foram significativamente mais baixas no dia da primeira injeção de Cetorelix ( $331 \pm 128$  pg/ml), em comparação com as pacientes que receberam uma única injeção ( $750 \pm 225$  pg/ml).

Nesse último estudo, nenhum pico prematuro ou aumento significativo de LH foram observados. Também não foi observada diminuição nas concentrações de FSH e estradiol após a administração do antagonista, sendo isto atribuído ao fato de ter sido utilizada uma dose menor em relação aos estudos prévios (3 mg comparada a 5 mg). A tolerância ao produto foi muito boa, não sendo observados efeitos alérgicos locais ou gerais. Os resultados de FIVETE foram comparáveis àqueles obtidos com outros esquemas de administração do antagonista e também aos que utilizaram agonistas do GnRH.

Alguns inconvenientes foram identificados nos estudos iniciais que utilizaram dose única ou dupla do Cetorelix, principalmente ligados à dificuldade de se determinar o momento exato da primeira administração do antagonista e à observação de que um aumento significativo na concentração de LH ocorria em algumas pacientes, antes da primeira injeção (Olivennes *et al*, 1994).

Devido a isso, protocolos de administração diária do Cetorelix foram propostos. Trabalhos de Diedrich *et al* (1994) e Felberbaum *et al* (1996) testaram a utilização do antagonista em administrações diárias nas dosagens de 3, 1 e 0,5 mg, sendo concluído que a dose diária de 0,5 mg é suficiente para prevenir completamente o surgimento de picos prematuros de LH. Também com relação às taxas de fertilização e à média de ampolas de gonadotrofinas utilizadas, a menor dosagem mostrou-se mais favorável.

Albano *et al* (1996) corroboraram os resultados anteriores em estudo onde utilizaram um protocolo de indução de ovulação com gonadotrofinas iniciado no 2º dia do ciclo menstrual, associando o Cetorelix na dosagem de 0,5 mg, a partir do 6º dia da indução até o último dia de administração de gonadotrofinas. Uma significativa queda na concentração de LH foi observada em todas as pacientes, poucas horas após a primeira dose do antagonista, não sendo detectado nenhum pico de LH em qualquer tempo do tratamento. Não foram observadas quedas nos níveis de FSH e estradiol após o uso do Cetorelix, indicando adequado crescimento folicular. O estudo não demonstrou redução no número de ampolas de gonadotrofinas utilizadas, atribuindo tal fato à pobre resposta ovariana apresentada por algumas pacientes, responsável por uma grande variação inter-individual em re-

lação a esta variável.

Apesar de vários estudos testando diferentes doses de Cetorelix, ainda não está bem definida a mínima dose diária de antagonista necessária para prevenir um pico endógeno de LH. Em outro estudo conduzido por Albano *et al* (1997), o primeiro a utilizar uma dose diária menor que 0,5 mg, foi concluído que a mínima dose efetiva de Cetorelix é 0,25 mg administrado diariamente. Quando comparado com o grupo que utilizou 0,5 mg por dia, não houve diferença significativa com relação aos valores de FSH, LH, estradiol e progesterona.

Recentemente, Olivennes *et al* (1998) compararam os resultados da administração isolada de 3 mg *versus* 2 mg de Cetorelix em dois grupos não-randomizados de pacientes submetidas a estimulação ovariana e FIVETE. O antagonista foi administrado no 8º dia do ciclo estimulado e os autores não observaram diferenças na diminuição do LH e na secreção de estradiol entre os grupos. Entretanto, a supressão de LH foi efetiva por um tempo mais curto no grupo que utilizou 2 mg. Nenhum pico de LH aconteceu no grupo que recebeu 3 mg, enquanto 1 pico (3%) e um aumento significativo do LH foram observados no grupo de 2 mg. Não houve diferenças estatísticas nos resultados de FIVETE entre os dois grupos de pacientes.

Com base neste último trabalho, apesar de ambas as doses terem se mostrado efetivas para prevenir o surgimento de picos de LH até três dias após a administração do antagonista, os autores recomendam a utilização da dose de 3 mg, por ser a mais segura em protocolos de administração única do Cetorelix.

### ***Efeitos do Antagonista do GnRH na Fase Lútea***

Não está bem estabelecido se o antagonista do GnRH tem alguma ação direta nas células ovarianas. Isto é de particular interesse, uma vez que está bem demonstrado que os agonistas do GnRH podem ter um efeito direto no ovário, tendo sido demonstrados receptores específicos para o GnRH em células da granulosa de ratos e humanos. Entretanto, essa função ainda está pouco esclarecida (Latouche *et al*, 1989; Bauer-Dantoin & Jameson, 1995 *apud* Lin *et al*, 1999).

Estão bem demonstrados os efeitos benéficos da suplementação hormonal na fase lútea quando a estimulação ovariana é realizada com gonadotrofinas em associação a um agonista do GnRH. Após o início da utilização dos antagonistas do GnRH, a maioria dos estudos realizados empregou a suplementação da fase lútea com progesterona vaginal ou injeção intramuscular de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Entretanto, a necessidade de suporte na fase lútea após o uso do Cetorelix não tem sido bem investigada.

Albano *et al* (1999) demonstraram que diferentes doses de Cetorelix não têm qualquer impacto negativo na fase lútea quando o hCG é administrado como suporte luteal. As concentrações de progesterona e estradiol foram similares após a utilização de doses de 0,5 e 0,25 mg de Cetorelix.

Em estudo recente, Lin *et al* (1999) evidenciaram que a função lútea é menos prejudicada em tratamentos com an-

tagonistas do GnRH quando comparados aos que utilizaram agonistas. Foi observado que as células da granulosa luteinizadas provenientes de mulheres tratadas com Cetrorelix responderam mais precocemente à estimulação hormonal *in vitro*, em termos de acúmulo de progesterona, que aquelas provenientes de mulheres tratadas com Buserelin. Tal fato pode ser atribuído ao menor tempo de exposição ao análogo do GnRH durante o período de estimulação ovariana.

#### 4. Protocolos de Utilização

**PROTOSCOLOS DE DOSE ÚNICA NA FASE FOLICULAR TARDIA:** o antagonista (Cetrorelix – 3 mg) é administrado no sétimo dia da estimulação, ou quando o estradiol atinge 400 pg/ml nos casos de lenta resposta ovariana. (Olivennes *et al*, 1998). Com este esquema, nenhum pico de LH foi observado em todas as pacientes tratadas. O período de proteção (período onde o pico de LH pode ser prevenido após a administração do antagonista) é estimado em, no mínimo, 4 dias. Resultados satisfatórios de FIVETE são obtidos e menor número de ampolas de gonadotrofinas são necessárias quando comparado aos protocolos usando agonistas do GnRH.

**PROTOSCOLOS DE ADMINISTRAÇÃO DIÁRIA:** 0,25 ou 0,5 mg de Cetrorelix administrados por via subcutânea, diariamente, a partir do 6º dia do ciclo estimulado, até o último dia de administração das gonadotrofinas exógenas.

---

#### ABSTRACT

The development of the gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonists and the principles of their clinical use were reviewed. GnRH antagonists bind competitively to the receptors and thereby prevent endogenous GnRH from exerting its stimulatory effect on the pituitary cells. The advantage of the GnRH antagonists is due to the fact that they inhibit the secretion of gonadotropins and sex steroids immediately after the first injection and thus achieve rapid therapeutic effects in contrast to the agonists, which require repeated administration. GnRH antagonists should find applications in the treatment of uterine leiomyomas, endometriosis, benign prostatic hypertrophy and in controlled ovarian stimulation.

**UNITERMS:** GnRH antagonists, Cetrorelix, Assisted reproduction

---

#### Referências Bibliográficas:

- Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmuller-Winzen H, Siebert-Weigel M, Diedrich K, Van Steirteghem AC, Devroey P.** Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix). *Hum Reprod* 1996; 11: 2114.
- Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmuller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P.** Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67: 917.
- Albano C, Smitz J, Tournaye H, Riethmuller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P.** Luteal phase and clinical outcome after human menopausal gonadotrophin/gonadotrophin releasing hormone antagonist treatment for ovarian stimulation in *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 1999; 14: 1426.
- Barbieri RL, Hornstein MD.** Assisted reproduction-*in vitro* fertilization success is improved by ovarian stimulation with exogenous gonadotropins and pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Endocr Rev* 1999; 20: 249.
- Bauer-Dantoin AC, Jameson JL.** Gonadotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in the ovary during the rat estrous cycle. *Endocrinology* 1995; 136: 4432.
- Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D.** Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788.
- Devroey P.** GnRH antagonists. *Fertil Steril* 2000; 73: 15.
- Eibschitz I, Belaish-Allart J, Frydman R.** *In vitro* fertilization management and results in stimulated cycles with spontaneous luteinizing hormone discharge. *Fertil Steril* 1986; 45: 231.
- Felberbaum R, Reissmann T, Kupker W, Al-Hasani S, Bauer O, Schill T, Zoll C, Diedrich C, Diedrich K.** Hormone profiles under ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin (hMG) and concomitant administration of the gonadotropin releasing hormone (GnRH)-antagonist Cetrorelix at different dosages. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 216.
- Fraser HM, Bouchard P.** Control of the preovulatory LH surge by GnRH antagonist. Prospects for clinical application. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 87.
- Frydman R, Cornel C, de Ziegler D, Taieb J, Spitz IM, Bouchard P.** Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1991; 56: 923.
- Hahn DW, McGuire JL, Vale WW, Rivier J.** Reproductive/endocrine and anaphylactoid properties of a LHRH-antagonist, ORF 18260 [Ac-DNAL1(2), 4FDPh2,D-Trp3,D-Arg6]-GnRH. *Life Sci* 1985; 37: 505.
- Halmos G, Schally AV, Pinski J, Vadillo-Buenfil M, Groot K.** Down-regulation of pituitary receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in rats by LH-RH antagonist Cetrorelix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2398.

- Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA.** The routine use of gonadotropin releasing hormone agonists prior to *in vitro* fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58: 888.
- Karten MJ, Hoeger CA, Hooh WA, Lindberg MC, Nagvi R.** The development of safer antagonists: strategy and status. In: Bouchard P, Haour F, Franchimont P, Schak B, editors. *Recent Progress on GnRH and Gonadal Peptides*. Paris: Elsevier, 1990; 147.
- Latouche J, Crumeyrolle-Arias M, Jordan D, Kopp N, Augendre-Ferrante B, Cedard L, Haour F.** GnRH receptors in human granulosa cells: anatomical localization and characterization by autoradiographic study. *Endocrinology* 1989; 125: 1739.
- Leroy I, d'Acromont MF, Brailly-Tabard S, Frydman R, De Mouzon J, Bouchard Ph.** A single injection of a GnRH-a (Cetrorelix) postpones the LH surge: further evidence for the role of GnRH during the LH surge. *Fertil Steril* 1994; 62: 461.
- Lin Y, Kahn JA, Hillensjo T.** Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing *in-vitro* fertilization either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum Reprod* 1999; 14: 885.
- Martin KA, Hornstein MD, Taylor AE, Hall JE, Barbieri RL.** Exogenous gonadotropin stimulation is associated with increases in serum androgen levels in *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1997; 68: 1011.
- Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Ziegler D, Taïeb J, Selva J, Frydman R.** The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an *in vitro* fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1994; 62: 468.
- Olivennes F, Fanchin R, Bouchard Ph, Taïeb J, Selva J, Frydman R.** Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of *in-vitro* fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 1995; 10: 1382.
- Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R.** The use of a antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 1998; 13: 2411.
- Schmidt F, Sundaram K, Thau RB, Bardin CW.** [Ac-D-NAL(2)1,4FD-Phe2,d-Arg6]-LHRH, a potent antagonist of LHRH, produces transient edema and behavioral changes in rats. *Contraception* 1984; 29: 283.

---

*Conflito de interesses: RAF é editor desta revista e o trabalho teve parecer externo.*

---

Recebido em: 25/04/2000

Aprovado em: 04/07/2000

# Gestação múltipla e redução embrionária - Contribuições da assistência psicológica ao trabalho multidisciplinar

Multiple pregnancy and embryo reduction - Psychological assistance contributions to the multidisciplinary team

Eliane V. Rovigatti, Thomaz Rafael Gollop

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Descrever as principais reações, emoções, angústias e ansiedades dos casais que vivem uma gestação múltipla e o processo de redução embrionária; identificar as principais carências com relação à assistência médica e oferecer uma diretriz para a conduta da equipe multidisciplinar de assistência em obstetrícia e reprodução humana.

**ANÁLISE:** Entrevistas semi-dirigidas foram realizadas com casais que viviam uma gestação múltipla. O material foi analisado através do método clínico, utilizando-se para isso a experiência clínica e as pesquisas publicadas sobre o assunto até o momento.

**CONCLUSÕES:** Homens e mulheres apresentam escutas e vivências emocionais diferentes diante da notícia da gestação múltipla. O número de embriões a serem implantados assim como o tema da redução embrionária deveria ser discutido com os casais desde o início do tratamento da infertilidade. As resistências emocionais de médicos e pacientes deveriam ser evitadas para que o casal pudesse participar mais ativamente de todo tratamento. A assistência psicológica é recomendada no processo da redução embrionária, uma vez que propicia nos casais reações de luto que podem se acentuar além do tempo normal. Esforços deveriam ser feitos por todas as equipes médicas envolvidas na assistência a esses pacientes com o objetivo de diminuir o sofrimento dos casais.

**UNITERMOS:** Psicologia, Redução Embrionária, Reprodução Assistida, Medicina Fetal

## Introdução

Nosso principal objetivo ao elaborar este artigo foi o de propiciar uma reflexão sobre as vicissitudes psíquicas do processo de gestação múltipla, com o difícil desafio de aproximar o diálogo entre médicos e psicólogos envolvidos na assistência aos casais que buscam auxílio na Medicina Reprodutiva.

Os diversos e cada vez mais modernos tratamentos reprodutivos vem aumentando sucessivamente as taxas de sucesso na obtenção da gravidez; e não se questiona a afirmativa de que todo o tratamento que antecede a gravidez propriamente dita também se configura para o casal como uma fase extremamente estressante do ponto de vista emocional, gerando inúmeras angústias e ansiedades.

Em nossa concepção, a assistência psicológica em situações adversas na obstetrícia e na reprodução humana tem como objetivos ajudar os casais a suportar o lado doloroso da aventura, aliviar o sofrimento dos pais, ajudando os médicos. Na prática clínica, assessorar sobre os riscos advindos da gestação múltipla ilustra uma dessas situações.

Pouca atenção vem sendo dirigida aos aspectos emocionais existentes em situações tão complexas como esta. Gestar três ou mais fetos, desencadeia nos casais vivências emocionais específicas que necessitam de atenção especial de quem os assiste. Neste texto, o conteúdo de diversas entrevistas com casais vivenciando uma gestação múltipla foi analisado. A partir da análise, procurou-se detectar as principais carências dos pacientes em relação à equipe médica.

Em primeiro lugar, devemos chamar atenção para uma característica quase sempre presente diante do anúncio da existência de três ou mais embriões viáveis: a escuta apresentada difere entre homens e mulheres. De maneira geral, as mulheres sentem algo estranho e antinatural se passando em seu próprio corpo. Não conseguem imaginar como o corpo irá “segurar” e nutrir todos os filhos. Assustam-se com uma maternidade tão envolvente e fora do comum. Já nos homens, é comum reagirem de forma mais otimista. Com frequência as angústias do marido relacionam-se à capacidade de sustento econômico dos filhos, como se já tivessem nascido. O anúncio da gestação múltipla não toca o homem em seu corpo, mas sim no seu desejo de procriar e transmitir o nome. Por isso ele normalmente reage de forma positiva, não é sensibilizado do ponto de vista da realidade concreta da gravidez; mas sim da simbologia associada a esta (Szejer, 1997).

É bastante aceito, que a paternidade é uma função sim-

Instituição: Instituto de Medicina Fetal e Genética Humana – SP  
Endereço para correspondência: Thomaz Rafael Gollop  
R: Félix de Souza 321, Campo Belo  
Cep 04612-080 – São Paulo – SP  
trgollop@usp.br

bólica, mas a maternidade, pelo contrário, é considerada uma função natural. No entanto, diversos estudos e pesquisas no campo “psi” já demonstraram há muito tempo que a concepção e o nascimento de uma criança não são fatos meramente biológicos, e sim eventos de uma trama simbólica e fantasmática. O que se passa na “decisão” de procriar, bem como na relação mãe-bebê, está muito além do que é dito, muito além do que se pode captar pelo discurso e muito além da realidade dos fatos (Kahl, 2000; Tubert, 1996).

Evidentemente, o processo de criação do espaço psíquico é mais trabalhoso para as mulheres que vivem uma gestação múltipla. Fisicamente, um embrião é implantado no espaço interno da mulher, que terá o corpo modificado. Psiquicamente, a criança, ou as crianças, são implantadas no interior do mundo inconsciente da mulher, isso dá significado às suas fantasias (Raphael-Leff, 1998). O intenso trabalho emocional provém de um fenômeno típico de qualquer processo gestacional: a ambivalência afetiva, muito intensificada nesta situação. A ambivalência é o desejo por duas coisas contraditórias; em outras palavras, é a oscilação entre o querer e o não-querer estar grávida ou o desejar e não-desejar aquele filho. Não existe gravidez totalmente aceita ou totalmente rejeitada; mesmo quando há clara predominância de aceitação ou rejeição, o sentimento oposto jamais está inteiramente ausente (Maldonado, 1991). Esse fato é verdadeiro no plano da lógica emocional, e validado na prática para as gestações artificialmente assistidas.

O sentimento de ambivalência quase sempre desencadeia culpa ou sentimento de ameaça ao desejo. Como dar vazão às ansiedades e à ambivalência típicas do desejo de ser mãe, quando se obteve o que o casal foi procurar: “ter filhos”? Parece impossível. Percebemos a tentativa dos médicos e dos próprios pacientes de abafar o caráter ambíguo do desejo da maternidade, como se fossem “proibidos” de vivenciar tais sentimentos depois de tantos anos buscando a gravidez.

Com muita dificuldade, algumas mulheres conseguem assumir o não desejo de estar grávida nestas circunstâncias, de “ter” que gerar tantos filhos ao mesmo tempo. Os sentimentos não expressos, a culpa, as angústias acabam por dificultar a adaptação a esta realidade, e principalmente atrapalham a formação de um “espaço psíquico” para todos os filhos. Soluciona-se para algumas o problema de “ter” filhos, porém a idéia de “ser mãe” torna-se assustadora. Segundo Tubert (1997) quando estas demandas (de “ter filhos” e de “ser mãe”) não estão em conexão, os resultados podem ser adversos. A autora observou em seu estudo que algumas mulheres ao encontrarem nas técnicas reprodutivas a possibilidade de realizar seus desejos conscientes de maternidade, se desorganizaram psiquicamente a tal ponto de perderem temporariamente sua fertilidade.

Naturalmente, observamos que os casais vão pouco a pouco se acostumando com a idéia de uma família um tanto mais numerosa que o planejado. Porém, a indicação pelo médico de um auxílio psicológico é extremamente importante. As pacientes em geral, não têm nesse estágio nada a demandar ao psicólogo espontaneamente. Elas procuram

médicos ou tratamentos que assegurem o sucesso do transcorrer da gravidez ou evite os riscos da redução. Porém, em sua maioria aceitam muito bem a indicação do psicólogo por intermédio do médico.

Diferentemente da indicação do psicólogo nos casos de malformação fetal, em que a demanda recai na paciente ou no casal, nas reproduções assistidas as demandas são dirigidas ao médico, para que ele repare um defeito: isso é assimilado como um tratamento médico. É como se a responsabilidade pela demanda por filhos fosse transferida ao médico; este é a competência socialmente legitimada: aquele de quem se espera um saber sobre o mistério do corpo e da vida. Nele se tem fé. As palavras por ele proferidas têm intensa eficácia (Chatel, 1995).

A assessoria psicológica paralela ao acompanhamento médico tenta esclarecer o sentido psicológico do que não está dando certo. Procura-se auxiliar os pacientes na compreensão dos fatos. À medida que é auxiliado o reencontro entre sujeito e co-responsável pelo processo e suas consequências, as defesas e as resistências são diminuídas. Assim, são também diminuídas a demanda e a expectativa projetadas na equipe médica. Acreditamos que um trabalho psicológico colaborativo possa assegurar aos pacientes não só o acesso às técnicas reprodutivas mais modernas, mas também à possibilidade de repensar seu projeto parental diante de uma realidade cheia de múltiplas surpresas.

## O conflito emocional diante da decisão pela redução embrionária

Apesar do sucesso alcançado pelas terapias reprodutivas nos últimos anos, a ocorrência de gestações múltiplas ainda é uma realidade. Estas gestações implicam maior risco de morbiletalidade perinatal e complicações para a saúde materna, além de por vezes acarretarem problemas sócio-econômicos para as famílias. A redução embrionária tem sido indicada para minimizar os riscos perinatais para mãe e criança (Bergh, 1999). Embora os aspectos médicos do procedimento sejam bem conhecidos, as reações emocionais dos pais e as novas formações vinculares têm sido pouco estudadas.

Mais uma vez uma questão paradoxal se impõe, uma justaposição de perdas e ganhos. Como decidir pela redução de um ou mais fetos depois de tanto esforço no tratamento reprodutivo? Mesmo que os dados obstétricos indiquem a decisão de menor risco; e os casais consigam chegar a uma decisão consciente sobre o que julgam melhor para si, como passar pela difícil fase de adaptação que se segue ao procedimento?

Em todos os casos por nós acompanhados no âmbito da psicoterapia, foi possível observar intensas fantasias e medos quando se optou pela redução, embora a decisão tenha sido consciente e segura. Tais manifestações podem ser ilustradas pelo temor de perda gestacional, pela angústia com

a saúde dos fetos não-reduzidos e com as possíveis seqüelas emocionais nestes pela perda dos “irmãos”, pelos sentimentos de culpa e pelo medo de encontrar vestígios dos fetos reduzidos após o parto.

A redução envolve sempre uma “perda parcial” da gravidez e os fetos que sobreviveram tornam-se uma “prova viva” dessa perda. Emocionalmente, o período posterior à redução apresenta características típicas de um processo de luto normal, mesmo para os maridos, que habitualmente apresentam uma adaptação mais rápida.

O período de luto dura aproximadamente um mês. A decisão pela redução embrionária, assim como a decisão pela interrupção da gravidez por causa de anomalias fetais, é uma atitude autônoma do casal. Porém, as reações emocionais tendem a ser mais severas do que em mulheres que abortam espontaneamente ou que interrompem a gestação por questões genéticas. É mais reconfortante saber que a gestação está sendo interrompida por causa de uma anomalia congênita grave. Nos casos de redução por multiplicidade, o problema já começa com os traumas da infertilidade e culmina com a interrupção do desenvolvimento de fetos saudáveis.

Em pesquisa conduzida no *The Mont Sinai Medical Center* de Nova York (Schreiner-Engel *et al*, 1995) foi possível identificar com mulheres algumas características relacionadas com a manifestação de reações de luto prolongadas: eram mais religiosas, significativamente mais jovens, provenientes de famílias numerosas, desejosas de terem 2 ou mais filhos. Também apresentaram tais dificuldades aquelas mulheres que puderam ver os fetos viáveis seis vezes ou mais ao ultra-som. Essas imagens interferem na habilidade da mulher adaptar-se ao luto. Isso ocorre pois a mulher geralmente adquire uma visão altamente intelectualizada (racional) ou excessivamente emotiva sobre o procedimento.

Naturalmente, os casais acabam adaptando-se a essa situação, acostumando-se com a idéia de que a morte de um ou mais dos fetos preservou a vida dos outros. Porém, para que este quadro se apresente é preciso que os pais sejam capazes de fortalecer o vínculo com os fetos vivos, previamente abalado com o procedimento.

Nos casos acompanhados na prática, assim como apontado na literatura, o trabalho psicológico tem fundamental importância para os pacientes na elaboração das emoções, fantasias e angústias. De maneira geral, do ponto de vista emocional, a situação da infertilidade (incluindo os tratamentos e o próprio desejo de obter a gravidez) é mais prejudicial e provoca mais distúrbios psicológicos do que a redução embrionária, porém esforços deveriam ser feitos por todas as equipes médicas envolvidas na assistência a esses pacientes com o objetivo de diminuir o sofrimento dos casais (McKinney *et al*, 1995).

As pacientes deveriam ser informadas desde as primeiras consultas médicas sobre a possibilidade da gestação múltipla e da redução fetal. Quando reforço essa orientação, já tão conhecida dos médicos da área de reprodução humana, chamamos atenção à necessidade das informações sobre os danos psicológicos a curto e longo prazo. A redução embrionária poderá ser menos agressiva do ponto de vista

emocional se o casal puder desde o início, se possível antes de instalada a gravidez, discutir esse assunto (Garel *et al*, 1997; Garel & Blondel, 1997). É claro que esta não é uma tarefa fácil na prática. Muitos são os mecanismos de defesa utilizados por médicos e pacientes aumentando a resistência para se tocar em um assunto tão delicado e incômodo para ambos. Porém, não há outro caminho para a realidade dos fatos.

Além das informações necessárias, os casais a quem se indica a fertilização *in vitro* deveriam participar da discussão sobre o número de embriões a serem implantados. Esta participação ativa em um momento anterior à implantação da gestação diminui os mecanismos defensivos dos pacientes que querem projetar nos médicos a culpa pela existência de três ou mais embriões dificultando o processo de tomada de decisão.

## Conclusões

A redução embrionária é um procedimento considerado emocionalmente muito estressante, porém quando a gestação prossegue sem intercorrência, o procedimento não acrescenta riscos para doenças afetivas, ou elevados níveis de sintomas psiquiátricos após o parto (McKinney *et al*, 1995).

Após um processo de redução embrionária, espera-se que a mulher apresente maior risco de problemas psicológicos. Como quase todas já apresentaram longos períodos de infertilidade, ter de interromper uma gestação muito desejada e perder um ou mais fetos é uma experiência emocionalmente muito dolorosa, que provoca reações de luto. As pesquisas até o momento publicadas e a experiência da prática clínica vêm demonstrando cada vez mais a necessidade de um trabalho conjunto realmente efetivo entre médicos e psicólogos. Jamais poderemos quantificar ou avaliar com precisão os sentimentos e as angústias dos casais que vivem a gestação múltipla e a redução embrionária, porém podemos respeitar tal sofrimento, oferecendo não só uma tecnologia de primeiro mundo, mas também uma assistência humana de igual valor.

---

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To describe emotional reactions, anguishes and anxieties in couples experiencing multiple pregnancy and the process of embryo reduction; to identify the most common medical assistance needs and to provide both the multidisciplinary obstetrics assistance team and human reproduction team with guidelines on how to behave in such situations.

**ANALYSIS:** Assessment of interviews with multiple

pregnancy couples using the clinical method, complemented by other psychological studies on multiple gestation and embryo reduction.

**CONCLUSIONS:** Men and women showed different understandings and emotional experiences after the diagnosis of a multiple pregnancy. The number of embryos to be fertilized as well as the possibility of an embryo reduction should be discussed with the patients since the beginning of the treatment for infertility. The emotional defenses of patients and doctors must be avoided with the purpose of encouraging the patients' active participation during the treatment. The psychological assistance must be offered during the whole embryo reduction procedure as it enables the proper mourning process that otherwise could last longer than usual. Efforts should be done by all the multidisciplinary team involved in the assistance of these couples to help patients dealing with their suffering.

**UNITERMS:** Psychology, Embryo Reduction, Assisted Reproduction, Fetal Medicine

---

*Conflito de interesses: não há.*

---

## Referências Bibliográficas

- Bergh C.** Pregnancy outcome and psychological follow-up of families after embryo reduction. *Assist Reprod* 1999; 9(2): 104.
- Chatel MM.** Mal-Estar na procriação: As mulheres e a Medicina da reprodução. ed. Campo Matêmico: Rio de Janeiro, 1995.
- Garel M, Bondel B.** Pshycological consequences of having triplets: a 4-year follow-up study. *Fertil Steril* 1997; 67(6): 1165.
- Garel M, Stark C, Blondel B, Lefebvre G, Vauthier-Brouzes D, Zorn JR.** Psychological reactions after multifetal pregnancy reduction: a 2-year follow-up study. *Hum Reprod* 1997; 12(3): 617.
- Kahl ML.** F. Uma visada psicanáltica sobre a Medicina da Procriação. In: Moraes ED, Mauad, FF, Medicina Materna e Perinatal. Ed. Revinter: São Paulo, 2000.
- Maldonado MT.** Psicologia da gravidez. Ed Saraiva: Rio de Janeiro, 1991.
- Mckinney M, Downey J, Timor-Trisch, I.** The phsycological effects of multifetal pregnancy reduction. *Fertil Steril*,1995; 64(1): 51.
- Raphael-Leff, J.** Gravidez: A história interior. Ed. Artes Médicas: Porto Alegre, 1997.
- Scheiner-Engel P, Walther VN, Mindes A, Lynch L, Berkowitz RL.,** First trimester multifetal pregnancy reduction: Acute and persistent psychological reactions. *Am J Obst Gynecol* 1995; 172: 541.
- Szejer M, Stewart, R** Nove meses na vida da mulher: Uma abordagem psicanáltica da gravidez e do nascimento. Ed. Casa do Psicólogo: São Paulo, 1997.
- Tubert, S.** Mulheres sem sombra: Maternidade e novas tecnologias reprodutivas. Ed. Record Rosa dos Tempos: Rio de Janeiro, 1996.

Recebido em: 19/05/2000

Aprovado em: 27/07/2000

# Fatores clínicos e epidemiológicos associados a atipia nas hiperplasias endometriais

Clinical and epidemiological factors associated with atypia in endometrial hyperplasias

Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa, Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, Clarice Daniele Alves Oliveira  
Andréa Nathália Digalo, Adriana Azoubel Antunes, Ana Lúcia Barbosa

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Testar a correlação entre variáveis clínico-epidemiológicas com o achado de atipia em pacientes com hiperplasia endometrial.

**CASUÍSTICA E METODOLOGIA:** Estudo retrospectivo tipo caso-controle, no qual foram analisadas 120 pacientes com hiperplasias endometriais, divididas em típicas e atípicas. Pesquisou-se a idade; antecedentes obstétricos; estado da função reprodutora; padrão menstrual; hipertensão, diabete e obesidade; diagnóstico concomitante de mioma e pólipos endometrial.

**RESULTADOS:** As pacientes com atipia endometrial tinham em média 5 anos a mais que aquelas sem atipia (51,2 x 45,9). Cerca de 48% delas encontravam-se na pós-menopausa, o que verificou-se em apenas 20% das formas típicas. A paridade média foi de 4,5, não havendo diferenças entre os grupos. Em 80% dos casos havia sangramento uterino anormal, independente da presença de atipia. Não foram encontradas diferenças significativas na frequência de hipertensão, obesidade e diabete bem como na concomitância de pólipos e miomas entre os grupos estudados.

**CONCLUSÕES:** As pacientes com hiperplasia endometrial atípica diferiram daquelas sem atipia apenas pela idade mais avançada (5 anos em média) e pelo estado menopausal. Por apresentarem o mesmo perfil clínico epidemiológico supõe-se que ambas sejam estágios progressivos da história natural do câncer de endométrio.

**UNITERMOS:** Hiperplasia endometrial; Menopausa; Epidemiologia; Câncer de Endométrio.

## Introdução

Os estrogênios determinam alterações endometriais de natureza arquitetural (hiperplasias), citoplasmáticas (metaplasias) e nucleares (atípias), que podem surgir de maneira isolada, mas que comumente se desenvolvem em íntima associação.

A metaplasia consiste da substituição de um tecido maduro por outro, que normalmente não é encontrado no local. A metaplasia endometrial pode assumir vários tipos histológicos, refletindo a potencialidade do tecido endometrial de se diferenciar em vários tecidos do trato genital feminino. As hiperplasias endometriais (HE), por sua vez, envolvem um espectro grande de alterações proliferativas endometriais situadas entre o endométrio proliferativo desordenado e o carcinoma do endométrio bem diferenciado. Caracterizam-se por proliferação de glândulas de tamanho e forma irregulares, com aumento na proporção glândulo/estromal em comparação com o endométrio proliferativo.

A classificação das HE é classicamente motivo de grande controvérsia. Por vezes as mesmas lesões são descritas de maneira diferente por diversos autores, noutras vezes a mesma terminologia designa lesões distintas. Em 1975 a Organização Mundial de Saúde (OMS) tentou padronizar a terminologia das hiperplasias definindo as seguintes categorias: hiperplasia glandular simples/cística; hiperplasia adenomatosa e hiperplasia atípica (Poulsen, 1975). Skov *et al* (1997), todavia demonstraram a baixa reprodutibilidade desta classificação, encontrando uma concordância inter-observador de apenas 0,47 a 0,51 e uma concordância intra-observador de 0,55 a 0,80. Em 1994 a Sociedade Internacional dos Patologistas Ginecológicos (ISGYP) em conjunção com a OMS propôs uma nova classificação baseada na história natural da doença, dividindo-a em 4 categorias: hiperplasia simples típica, complexa típica, simples atípica e complexa atípica. A distinção entre as formas simples e complexas se basearia nas características arquiteturais de aglomeração e complexidade das glândulas e a distinção entre as formas típicas e atípicas traduziria a ausência ou presença de atípias nucleares (Gordon & Ireland, 1994). A reprodutibilidade da atual classificação vem sendo também questionada por Bergeron *et al* (1999) que encontraram uma concordância inter-observador de 43 a 63% e intra-observador de 61 a 79%.

Disciplina de Tocoginecologia  
Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade de Pernambuco - UPE  
Endereço para correspondência: Helio Ferreira F. Costa  
Rua Bruno Maia, 217 - apto. 1001 - Graças  
CEP: 52.011-110 - Recife - PE

Kurman *et al* (1985) em importante trabalho de acompanhamento de longo prazo estimou o risco de evolução de cada uma das categorias de HE. Em 170 pacientes não tratadas, com seguimento médio de 13,4 anos, encontrou uma taxa de progressão para carcinoma de 1% nas hiperplasias simples típicas; 3% nas complexas típicas; 8% nas simples atípicas e 29% nas complexas atípicas. Depreende-se desses achados que embora o padrão arquitetural tenha importância no determinismo do risco de evolução maligna, é o achado de atipia nuclear que incrementa de maneira mais marcante a probabilidade deste desfecho. A distinção, portanto entre as formas típicas e atípicas da HE é o mais importante dos objetivos da avaliação histopatológica nesta doença.

Para o ginecologista, a definição de critérios clínico-epidemiológicos que pudessem prever a probabilidade do encontro de atipias em pacientes com suspeitas de HE, seria de grande valia, permitindo orientar melhor a sua propedêutica.

O presente estudo procura testar a correlação entre alguns dados clínico-epidemiológicos tais como: idade; antecedentes obstétricos; estado da função reprodutora; padrão menstrual; antecedentes de algumas doenças sistêmicas e concomitância com outras doenças ginecológicas com o achado de atipia em pacientes com HE.

## Pacientes e Método

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo caso-controle. Revisaram-se os prontuários de 120 pacientes atendidas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 1998 com diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial, conforme registros do Setor de Anatomia Patológica. O material examinado provinha em 62 casos (51,7%) de biópsia de endométrio realizada com cureta de Novak ou de Karman; em 51 casos (42,5%) foi obtido através de curetagem uterina fracionada e em apenas 7 casos (5,8%) foi a hiperplasia surpreendida em peça de histerectomia. Das pacientes incluídas no estudo, 41 (34,1%) haviam realizado ultra-sonografia transvaginal e histeroscopia diagnóstica, 56 (46,7%) haviam realizado apenas ultra-sonografia, 3 pacientes (2,5%) haviam realizado apenas histeroscopia e 20 (16,7%) não se submeteram a nenhum dos dois exames.

As pacientes foram divididas em dois grupos, conforme o tipo de hiperplasia endometrial identificada:

a) SEM ATIPIA: Incluía as pacientes com diagnóstico de hiperplasia simples típica e hiperplasia complexa típica.

b) COM ATIPIA: Incluía as pacientes com diagnóstico de hiperplasia simples atípica e complexa atípica.

Foram pesquisados no prontuário médico as informações referentes às seguintes variáveis: Idade; número de gestações, partos e abortos anteriores; estado da função reprodutora (categorizada em pré e pós-menopausa); padrão menstrual na época do diagnóstico (categorizada em

amenorréia, ciclos regulares, desvio menstrual para mais durante o menacme e sangramento pós-menopausa); antecedentes de hipertensão, diabete e obesidade; diagnóstico concomitante de mioma e pólio endometrial.

Os dados foram coletados em ficha pré-codificada sendo posteriormente inseridos e manipulados em banco de dados MICROSOFT ACCESS 97.

A análise estatística consistiu de Análise de Variância na comparação de médias, Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher na comparação de proporções. Foram calculados *odds-ratio* e o valor de *p*.

## Resultados

Do total de 120 pacientes, as hiperplasias atípicas corresponderam a 17,5% (21 casos), enquanto as formas típicas constituíram 82,5% da amostra (99 casos).

A paciente mais jovem com hiperplasia atípica tinha 32 anos e a mais idosa 76. No grupo das hiperplasias típicas a idade mínima foi de 26 anos e a máxima de 75. Encontravam-se na faixa etária entre 36 e 55 anos praticamente 85% das pacientes, tanto no grupo sem atipia como no grupo com atipia. A média de idade no grupo com atipia foi de 51,2 ± 8,9 anos, enquanto que no grupo sem atipia tivemos 45,9 ± 8,5 anos. A diferença estatuída foi estatisticamente significativa (TABELA I).

**Tabela I** - Distribuição das pacientes de acordo com a presença de atipia e a idade.

IDADE (anos)	COM ATIPIA N (%)	SEM ATIPIA N (%)	TOTAL N (%)
25 - 35	1 (5,0)	7 (7,1)	8 (6,7)
36 - 45	3 (15,0)	38 (38,4)	41 (34,2)
46 - 55	14 (70,0)	46 (46,4)	60 (50,0)
> 55	3 (15,0)	8 (8,1)	11 (9,1)
MÉDIA	51,2	45,9	46,5
DP	8,9	8,5	9,7
TOTAL	21	99	120

Anal Var: F = 6,63; p = 0,01

Praticamente a metade das pacientes com atipia endometrial encontrava-se na pós-menopausa, o que se verificou em apenas 1/5 daquelas com hiperplasia típica, havendo portanto uma associação estatisticamente significativa entre o estado menopausal e atipia celular (OR= 3,5), conforme exposto na TABELA II.

Apenas 11 das pacientes (9,2%) eram nulíparas. As pacientes com atipia endometrial haviam tido em média 7,3 gestações e 5,6 partos, o que não diferiu significativamente daquelas sem atipia. O antecedente de abortamento foi também semelhante entre os dois grupos. (TABELA III).

**Tabela II** - Distribuição das pacientes segundo a presença de atipia e o estado da função reprodutora.

ESTADO DA FUNÇÃO REPRODUTORA	COM ATIPIA	SEM ATIPIA	TOTAL
	N (%)	N (%)	N (%)
PÓS MENOPAUSA	10 (47,6)	20 (20,6)	30 (25,4)
PRÉ-MENOPAUSA	11 (52,4)	77 (79,4)	88 (74,6)
TOTAL	21 (100,0)	97 (100,0)	118 (100,0)

$\chi^2 = 6,64$ ;  $p < 0,01$ ;  $OR = 3,5$  (IC= 1,17 a 10,51)

Obs: Em 2 pacientes sem atipia não havia o registro do estado da função reprodutora.

**Tabela III** - Antecedentes obstétricos das pacientes com hiperplasia endometrial de acordo com a presença de atipia.

ANTECEDENTE OBSTÉTRICO	COM ATIPIA	SEM ATIPIA	TOTAL	P
	Média ± d p	Média ± d p	Média ± dp	
GESTA PARA ABORTOS	7,3 ± 5,6	5,3 ± 3,6	5,5 ± 4,1	0,2
	5,6 ± 3,7	4,3 ± 3,2	4,5 ± 3,3	0,1
	1,6 ± 2,1	0,9 ± 1,3	1,0 ± 1,5	0,2

Aproximadamente 80% das pacientes com hiperplasia endometrial apresentavam algum tipo de sangramento, não havendo diferenças significativas entre as que apresentavam ou não achado de atipia nuclear. A TABELA IV apresenta os padrões menstruais das pacientes da amostra, que se encontram resumidos na TABELA V.

**Tabela IV** - Distribuição das pacientes de acordo com o padrão menstrual e a presença de atipia.

PADRÃO MENSTRUAL	COM ATIPIA	SEM ATIPIA	TOTAL
	N (%)	N (%)	N (%)
AMENORRÉIA	2 (10,0)	5 (5,2)	7 (6,0)
SGTO PÓS MENOPAUSA	8 (40,0)	13 (13,5)	21 (18,1)
DESVIO MENSTRUAL P/ + NO MENACME	9 (45,0)	63 (65,6)	72 (62,1)
REGULAR	1 (5,0)	15 (15,6)	16 (13,8)
TOTAL	20 (100)	96 (100)	116 (100)
NÃO REFERIDO	1	3	4

**Tabela V** - Distribuição das pacientes de acordo com a ocorrência de sangramento e a presença de atipia.

SANGRAMENTO	COM ATIPIA	SEM ATIPIA	TOTAL
	N (%)	N (%)	N (%)
SIM	17 (85,0)	76 (79,2)	93 (80,2)
NÃO	3 (15,0)	20 (20,8)	23 (19,8)
TOTAL	20 (100)	96 (100)	116 (100)

Os antecedentes de hipertensão, diabete e obesidade se distribuíram de maneira homogênea pelos dois grupos estudados (TABELA VI). No total, 47,6% das pacientes com atipia e 31,3 % daquelas sem atipia tinham pelo menos um dos três antecedentes.

O mioma uterino associou-se à hiperplasia endometrial em quase 40% das vezes e de maneira proporcional en-

tre as pacientes com e sem atipias (TABELA VII). Em relação aos pólipos endometriais, identificamos uma frequência de 14,3% nas pacientes com atipia e de 24,2% naquelas sem atipia (TABELA VIII).

**Tabela VI** - Distribuição das pacientes de acordo com os antecedentes mórbidos e a presença

ANTECEDENTE	COM ATIPIA	SEM ATIPIA	TOTAL	P
	N (5)	N (%)	N (%)	
DIABETE (a)	2 (9,5)	2 (2,0)	4 (3,3)	0,14
HIPERTENSÃO (b)	6 (28,6)	25 (25,2)	31 (25,8)	0,75
OBESIDADE (c)	3 (14,3)	11 (11,1)	14 (11,7)	0,68
(a) e/ou (b) e/ou (c)	10 (47,6)	31 (31,3)	41 (34,2)	0,15
NENHUM	11 (52,4)	68 (68,7)	79 (65,8)	

**Tabela VII** - Distribuição das pacientes de acordo com a ocorrência de mioma e a presença de atipia.

MIOMA	COM ATIPIA	SEM ATIPIA	TOTAL
	N (%)	N (%)	N (%)
SIM	8 (38,1)	39 (39,4)	47 (39,2)
NÃO	13 (61,9)	60 (60,6)	73 (60,8)
TOTAL	21 (100)	99 (100)	120 (100)

**Tabela VIII** - Distribuição das pacientes de acordo com a ocorrência de pólipos endometriais e a presença de atipia.

POLIPO	COM ATIPIA	SEM ATIPIA	TOTAL
	N (%)	N (%)	N (%)
SIM	3 (14,3)	24 (24,2)	27 (22,5)
NÃO	18 (85,7)	75 (75,8)	93 (77,5)
TOTAL	21 (100)	99 (100)	120 (100)

O hábito de fumar foi referido por aproximadamente 10% das pacientes com atipia citológica e por 16,2% daquelas sem atipia, o que não se constituiu uma diferença estatisticamente significativa (Fisher:  $p=0,07$ ).

## Discussão

As pacientes com hiperplasia endometrial atípica eram, em média, 5 anos mais idosas do que aquelas com hiperplasia típica. Como consequente, encontravam-se, em metade dos casos, na fase de pós-menopausa, ao contrário daquelas com hiperplasia típica, das quais apenas 20% eram pós-menopausadas. Em resumo, as pacientes com hiperplasia típica tinham em média 45,9 anos, enquanto as com atipia tinham 51,2 anos. Nossos dados são coincidentes com os de Schanklin (1978) que encontrou 46,1 anos como média de idade das pacientes com hiperplasia cística e 51 anos nas formas adenomatosa ou atípica. Observou ainda que as pacientes com adenocarcinoma tinham em média 57 anos. Esses dados em conjunto reforçam a hipótese que os diversos tipos de hiperplasias endometriais seriam formas evolutivas de lesões precursoras do câncer de endométrio, e que sua evolução se faria tipicamente desde a pré-menopausa até a 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> décadas de vida. O papel dos estrogênios na carcinogênese endometrial está bem estabelecido e corroborado por estudos recentes de larga escala (Woodruff, 1994; The Writing Group For PEPI Trial, 1996). Os estrogênios não antagonizados pela progesterona promoveriam alterações endometriais progressivas que vão da hiperplasia simples ao câncer invasor. A evolução a partir das hiperplasias não é, no entanto, a regra para todos os carcinomas endometriais. Haveria uma parcela de casos em que a malignidade surge a partir de um endométrio atrofico, sem indícios his-

tológicos de hiperplasia. Esse tipo de câncer acomete preferencialmente pacientes mais idosas, e costuma ser mais indiferenciado e agressivo (Kaku *et al*, 1996). As pacientes com hiperplasias endometriais simples apresentam risco pouco significativo de evoluir para o câncer, devendo essas lesões ser encaradas apenas como marcadoras de um estado hiperestrogênico. Por outro lado, alguns estudos mostram que em 1/4 das pacientes com diagnóstico de hiperplasia atípica por curetagem ou biópsia de endométrio o exame da peça da histerectomia revela áreas de adenocarcinoma (Dunton, 1996).

A paridade média das pacientes foi de 4,5 partos, não diferindo significativamente fosse a hiperplasia típica ou atípica. Esses dados, a princípio, parecem se contrapor à clássica associação entre o câncer de endométrio e a baixa paridade (Weber, 1999). Deve-se ter em consideração, entretanto que a população da qual a amostra foi extraída tem elevada paridade. De fato, Costa *et al* (1994) avaliando os 100 primeiros casos do ambulatório do climatério deste serviço, constatou que essa *coorte* de pacientes entre 40 e 68 anos tem uma paridade média de 6,4 partos. Embora não se possam tecer comparações entre as duas amostras, parece que as pacientes do presente estudo tendem a ter menor paridade. Desconhece-se, outrossim, se as pacientes com carcinoma invasor dessa população teriam paridade menor que aquelas com hiperplasia ora investigadas.

O sangramento uterino anormal ocorreu na grande maioria das nossas pacientes. Sem dúvida, o sangramento é a manifestação mais comum das hiperplasias endometriais, quer estejam as pacientes no menacme quer na pós-menopausa. A proporção de pacientes assintomáticas foi de 15% entre as com atipia e 20% nas formas típicas. Embora tenha havido uma tendência à menor proporção de pacientes assintomáticas entre as hiperplasias atípicas, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Baruffi *et al* (1985) estimaram que 10% das hiperplasias podem ser assintomáticas, enquanto Norris *et al* (1986) encontraram apenas 1 a 3% dos casos assintomáticos. São condizentes com nossos achados aqueles de Iossa *et al* (1991) que encontraram 13,5% de pacientes com câncer de endométrio assintomáticas. Parece-nos que a probabilidade de flagrar as portadoras de hiperplasia endometrial em estágio pré-clínico está em direta relação com o protocolo de rastreamento empregado no serviço. No ambulatório de climatério desta instituição a ultra-sonografia transvaginal é exame de rotina, sendo todas as pacientes que apresentam espessura do eco endometrial superior a 5 mm após 1 ano de menopausa, independente de sangramento, encaminhadas para histeroscopia diagnóstica. Dessa forma tivemos a oportunidade de encontrar significativa parcela de hiperplasias sem sangramento anormal.

Convencionou-se durante algum tempo denominar de “síndrome do câncer do corpo” a tríade obesidade, hipertensão e diabete. Estudos com metodologia mais apurada, no entanto, confirmam a obesidade como fator de risco independente e importante (Baanders-Van Halewyn *et al*, 1996), porém questionam a associação com diabete ou hiperten-

são. Análises multivariadas têm revelado que a hipertensão e, provavelmente também, o diabetes se correlacionam positivamente com a obesidade e justificam sua maior prevalência nas pacientes com câncer de endométrio por essa associação espúria (Currie 1997). No presente estudo não se fazem comparações com controles sadios, ao contrário, se comparam dois tipos de hiperplasia. Dessa forma, não constatamos diferenças significativas na frequência de qualquer das três intercorrências clínicas com a presença ou não de atípicas. Assim sendo, se independente de apresentarem ou não maior frequência de qualquer das 3 condições clínicas em relação à população geral, as pacientes com hiperplasia típica ou atípica da amostra foram homogêneas entre si em relação a essas doenças.

As frequências de miomas (39,2%) e de pólipos endometriais (22,5%) na presente amostra parecem elevadas quando comparadas com a população geral. Não obstante, entre as pacientes com e sem atipia, não diferiram significativamente. Na fisiopatologia das hiperplasias endometriais, dos miomas e dos pólipos, o ponto em comum é a estrogênio-dependência, o que justificaria a concomitância de achados patológicos no mesmo útero.

Em resumo, dos dados epidemiológicos investigados no presente estudo, apenas a idade e o estado menopausal comportaram-se de maneira diferente nas hiperplasias com e sem atipia. Os dados reforçam o ponto de vista de que esses dois grupos de pacientes têm o mesmo perfil epidemiológico, situando-se apenas em estágios diferentes da história natural do câncer de endométrio.

## Conclusões

1. As pacientes com hiperplasia atípica eram em média 5 anos mais idosas do que as pacientes com hiperplasia típica.
2. Encontravam-se na pós-menopausa 47,6% das pacientes com hiperplasia atípica, percentual significativamente superior ao das hiperplasias típicas (20,6%)
3. Não houve diferença estatisticamente significativa na paridade, incidência de sintomas, frequência de obesidade, diabetes e hipertensão ou outras doenças uterinas entre os dois grupos de pacientes.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To verify the association between clinical and epidemiological variables and cytological atypia in patients with endometrial hyperplasia.

**PATIENTS AND METHODS:** Retrospective case-control study, in which we reviewed 120 patients with endometrial hyperplasia divided in typical and atypical. We investigated

age, obstetric history, reproductive function status, menstrual patterns, hypertension, diabetes and obesity, concomitance of leiomyoma and endometrial polyps.

**RESULTS:** Patients with atypical hyperplasia were, in average, 5 years older than those without atypia (51,2 x 45,9). About 48% of them were in menopause, while only 20% of typical hyperplasias were menopausal. The average of parity was 4,5 and there was no difference between the two groups. In 80% of cases there were abnormal uterine bleeding no matter the presence of atypia. There were no difference in the prevalence of hypertension, diabetes and obesity neither in presence of myoma or polyps between studied groups.

**CONCLUSIONS:** Patients with atypical endometrial hyperplasia differed from those without atypia only for advanced age (5 years in average) and menopausal status. As they show the same clinical-epidemiological profile we suppose they both were progressive stages of natural history of endometrial cancer.

**UNITERMS:** Endometrial Hyperplasia; Menopause; Epidemiology; Endometrial Cancer.

## Referências Bibliográficas

- Baanders-van Halewyn EA, Blankenstein MA, Thijssen JH, de Ridder CM, de Waard F.** A comparative study of risk factors for hyperplasia and cancer of the endometrium. *Eur J Cancer Prev*, 1996; 5: 105.
- Baruffi I, Ferriani RA, Morais MMFS.** Hiperplasias Endometriais. Em Baruffi I: Tratado de Oncologia Tocoginecológica e Mamária. São Paulo: Roca, 1985; 113.
- Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller Holzner E, Pickartz H, Wells M.** A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1102.
- Costa LOBE, Costa HLFF, Viana LM, Silva SALC, Andrade TP, Moreno SG, Cabral Jr SF, Costa CFF.** Ambulatório do Climatério da Maternidade da Encruzilhada. Análise dos 100 primeiros casos. *ANGO* 1994; 17: 51.
- Currie JL.** Malignant Tumors of the Uterine Corpus. Em: Rock JA & Thompson JD: Te Linde's Operative Gynecology. 8ª edição. New York: Lippincot-Raven, 1997; 1501.
- Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA.** Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1518.
- Gordon MD, Ireland K.** Pathology of Hyperplasia and Carcinoma of the Endometrium. *Seminars in Oncology* 1994; 64.
- Iossa A, Cianferoni L, Ciatto S, Cecchini S, Campatelli C, Lo Stumbo F.** Hysteroscopy and endometrial cancer diagnosis: a review of 2007 consecutive examinations in self-referred patients. *Tumori* 1991; 77: 479.

- Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T, Tsuruchi N, Sakai K, Hirakawa T, Amada S, Saito T, Kamura T, Nakano H.** Endometrial carcinoma associated with hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 22.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.** The behavior of endometrial hyperplasia: A long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403.
- Norris HJ.** Pre invasive lesions of the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 13: 725.
- Poulsen HE, Taylor CW, Sobin LH.** Histologic Typing of Female Genital Tract Tumors. Geneva, WHO, 1975.
- Schanklin DR.** Endometrial carcinoma: Diagnostic criteria pathogenesis, natural history and associations. *Pathol Annual* 1978; 13: 233.
- Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, Skov T.** Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 33.
- The Writing Group for the PEPI Trial.** Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370.
- Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR.** Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 594.
- Woodruff JD, Pickar JH.** Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213.

---

**Conflito de interesses:** não há.

---

Recebido em: 23/04/2000  
Aprovado em: 25/08/2000

# Avaliação dos parâmetros de resposta clínica, hormonal e ultra-sonográfica do tratamento do leiomioma uterino com gestrinona

Clinical, hormonal and ultrasound evaluation after leiomyoma clinical treatment with gestrinone

Marta Francis Benevides Rehme, Luis Antônio Bailão, Rui Alberto Ferriani  
Maria Célia Mendes, Marcos Felipe Silva de Sá

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Avaliar a resposta clínica de pacientes com miomatose tratadas com gestrinona.

**PACIENTES E MÉTODOS:** Foram 14 mulheres com idade entre 24 e 42 anos, com miomatose sintomática, tratadas com gestrinona 15 mg/sem durante 6 meses.

**RESULTADOS:** O volume uterino médio, determinado por US, foi de 454,57 cm<sup>3</sup> antes e 264,66 cm<sup>3</sup> depois do tratamento. Em 5 pacientes o volume uterino diminuiu mais de 30% (média de 699,2 cm<sup>3</sup> antes para 369,4cm<sup>3</sup> depois do tratamento). Em 6 pacientes o volume uterino foi reduzido entre 10 e 30% e em 3 pacientes o volume foi reduzido em menos de 10%. Houve uma relação positiva entre volume uterino pré tratamento e porcentagem de redução. Os níveis de LH e FSH não diferiram significativamente antes ou depois do tratamento, enquanto os níveis de PRL e E2 reduziram-se significativamente. Esta redução foi maior nas pacientes que exibiram uma melhor resposta clínica ao tratamento.

**CONCLUSÕES:** A gestrinona pode ser usada no tratamento clínico da miomatose uterina em pacientes na pré menopausa, como alternativa clínica ao tratamento cirúrgico. Os níveis de estradiol são um bom fator preditivo de boa resposta de redução uterina.

**UNITERMOS:** Miomatose; Gestrinona; Tratamento clínico

Existem controvérsias a respeito da terapêutica ideal para o leiomioma uterino. Enquanto alguns autores o consideram eminentemente cirúrgico, outros têm dedicado várias pesquisas utilizando medicamentos capazes de coibir os efeitos hemorrágicos, regredir ou estacionar os volumes de úteros leiomiomatosos e melhorar a sintomatologia álgica.

O tratamento medicamentoso para o mioma tem encontrado adeptos que justificam a tentativa de preservar o útero em pacientes com desejo de futura gestação, reduzir as medidas de volume, permitindo uma cirurgia mais conservadora ou facilitando os planos de dessecção posterior.

Entre os medicamentos utilizados, encontramos a progesterona e seus derivados (Segaloff *et al.*, 1949; Goldzieher *et al.*, 1966); análogos de LH-RH (Maheux *et al.*, 1984, 1985, 1987, Perl *et al.*, 1987; West *et al.*, 1987, Letterie *et al.*, 1989, Matta *et al.*, 1989) e Gestrinona (Coutinho *et al.*, 1981, 1986, 1989).

A gestrinona inibe a esteroidogênese ovariana, e a sua ação antiprogesterona induz a uma atrofia do endométrio humano (Robyn, 1984; Kaupilla *et al.*, 1985). Mulheres portadoras de leiomioma uterino obtiveram bons resultados relacionados com melhora dos sintomas álgicos, regressão do volume tumoral e interrupção dos fenômenos hemorrágicos,

com doses que variaram de 7,5 a 10 mg por semana (Coutinho *et al.*, 1986, 1989).

Levando-se em consideração a teoria da hormoniodependência dos leiomiomas, o objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos da Gestrinona em pacientes portadoras desta afecção, em diferentes idades e volumes uterinos, as alterações hormonais encontradas durante o uso do medicamento, bem como estabelecer parâmetros para a indicação desta terapêutica.

## Casuística e Metodologia

A casuística deste trabalho foi constituída por 14 mulheres que foram consultadas no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, com idades entre 24 e 42 anos, portadoras de leiomioma uterino sintomático. O diagnóstico foi feito através de anamnese, exame físico e ultra-sonografia. O volume uterino variou de 86 a 1021 cm<sup>3</sup>, com média de 454,5 cm<sup>3</sup>. Todos os exames foram feitos em um mesmo aparelho, por um mesmo ultra-sonografista, e o útero foi medido de acordo com Vygodsky, 1971.

Todas as pacientes foram submetidas a análise da função hepática, função renal e hemograma antes e ao final do

Endereço: Prof Dr Marcos Felipe Silva de Sá  
Depto Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP  
14049-900 Ribeirão Preto, SP

tratamento. Em 9 pacientes procedemos às dosagens dos níveis séricos de FSH, LH, PRL e E2, antes do início do tratamento, sendo estas dosagens repetidas ao final do mesmo, ainda na vigência da droga. As amostras iniciais foram colhidas na fase folicular. Todas as amostras da mesma paciente foram medidas em um mesmo ensaio.

Todas as pacientes foram informadas previamente sobre as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de leiomioma, e o consentimento para o uso do medicamento foi obtido. A Gestrinona (Dimetrose®), foi fornecida para as pacientes, sendo a dose utilizada para o tratamento de 5 mg via oral, às segundas, quartas e sextas-feiras, durante 6 meses.

As pacientes foram avaliadas mensalmente em nível ambulatorial, onde dados de pressão arterial, peso, efeitos colaterais do medicamento foram anotados, bem como sinais clínicos evidentes da presença do leiomioma e as medidas ultra-sonográficas obtidas no início, aos 3 meses e ao final do tratamento.

### Critérios de Resposta

Foram considerados como critérios de resposta ao tratamento a melhora clínica dos sintomas de dor e sangramento, a redução do volume uterino observada na ultra-sonografia, e a redução obtida no volume de nódulos de leiomioma isolados.

A melhora clínica, sendo uma análise subjetiva, foi avaliada segundo os critérios de intensidade leve (+), moderada (++) e acentuada (+++).

A resposta ao tratamento avaliada pelas medidas do volume uterino pela ultra-sonografia foi classificada como sendo boa (redução = 30%), regular (redução = 10% e < 30%) e ausente (Diminuição < 10%).

Para os efeitos colaterais do medicamento, adotamos os mesmos critérios de melhora clínica.

Para a análise estatística dos dados obtidos, utilizamos a média, desvio padrão e o teste de WILCOXON para amostras dependentes. Foi considerado significativo o valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

Os resultados clínicos obtidos com o uso da gestrinona em 14 pacientes portadoras de leiomioma uterino, estão sumarizados na tabela I, onde a sintomatologia antes, durante e ao final do tratamento é apresentada. As queixas inicialmente encontradas foram: irregularidade menstrual tipo hipermenorragia e metrorragia em 5 pacientes, dor pélvica em 3; dismenorréia em 5 e aumento de volume abdominal em 3.

**Tabela I** – Sintomatologia antes, durante e após o uso da Gestrinona em 14 pacientes portadoras de leiomioma uterino.

Caso nº	Sintoma Clínico Inicial	Sintoma clínico durante tratamento (3 meses)	Sintoma clínico após tratamento (6 meses)
1	Metrorragia	Amenorréia	Assintomática
2	Aum. Vol. Abdom Metrorragia.	Metrorragia	**
3	Hipermenorragia Dismenorréia	Amenorréia	**
4	Dor pélvica	Assintomática	Assintomática
5	Dismenorréia	Assintomática	Perda de seguim.
6	Dismenorréia	Assintomática	Dismenorréia leve
7	Dor pélvica	Assintomática	Assintomática
8	Dor pélvica	Assintomática	Assintomática
9	Hipermenorragia	Amenorréia	**
10	Dismenorréia	Dismenorréia leve	Dimenorréia leve
11	Dismenorréia	Assintomática	Assintomática
12	Hipermenorragia	Hipooligomenorréia	Assintomática
13	Aum. Vol. Abdom. Peso baixo ventre	Melhora parcial	Assintomática
14	Aum. Vol. Abdom. Dor pélvica	Metrorragia	*

\* Ausência de resposta (Histerectomia abdominal total)

\*\* Complementação cirúrgica (Miomectomia: caso 2 e 3) e (Histerectomia abdominal total: caso 9).

Em relação à sintomatologia, analisando as queixas isoladamente, pudemos observar que das 5 pacientes com irregularidade menstrual tipo hipermenorragia e metrorragia,

3 delas entraram em amenorréia, e uma apresentou diminuição significativa do fluxo menstrual. No entanto, em 3 casos, observamos retorno dos sintomas hemorrágicos após a

suspensão da terapêutica, apesar da redução do volume uterino (caso nº 2, 3 e 9) e em 1 caso (nº 14), houve aumento do volume uterino durante o tratamento.

Em relação aos sintomas algícos, das 3 pacientes com queixa de dor no baixo ventre e 5 com dismenorréia, observamos ausência de tais sintomas em 5, melhora esta obser-

vada mesmo após suspensão do medicamento.

Quanto à redução do volume uterino, avaliado através da ultra-sonografia, observamos resposta boa em 5 pacientes (35,7%); regular e em 6 pacientes (42,8%) e ausente em 3 (21,4%) (Tabela II).

**Tabela II** – Volume uterino aferido pela ultrassonografia antes, durante e ao final do tratamento, e porcentagem de redução obtida, com o uso de gestrinona em 14 pacientes portadoras de leiomioma uterino.

Caso nº	Volume Uterino (cm <sup>3</sup> )			% Redução	Vol. Uterino (cm <sup>3</sup> ) Pós-tratamento (3 meses)
	Inicial	Durante tratamento (3 meses)	Final (6 meses)		
1	108	107	96	11,2	117
2	1021	783	560	45,1	119
3	710	665	342	51,8	152
4	190	170	133	30,0	130
5	887	880	410	53,7	-
6	244	181	166	31,9	170
7	218	217	216	10,0	220
8	162	214	159	10,0	157
9	634	621	369	41,7	-
10	339	283	280	17,4	300
11	86	100	77	10,4	80
12	120	112	100	16,7	108
13	453	380	364	19,6	370
14	650	900*	*	-	-
X	415,8 ± 311,3	362,5 ± 276,8	251,7 ± 148,5	26,9 ± 16,5	

A tabela III relaciona a magnitude da redução de volume uterino obtida, com as médias iniciais e finais dos mesmos. Podemos observar nesta tabela que aquelas pacientes que apresentaram redução de volume uterino superior a 10% e inferior a 30%, tinham uma média de volume de 216 ± 148,1 cm<sup>3</sup>. A média de volume uterino inicial das pacientes

que apresentaram uma redução superior a 30%, foi de 699,2 ± 295,7 cm<sup>3</sup>, e nas pacientes que não obtiveram redução do volume a média inicial foi de 185 ± 32,5 cm<sup>3</sup>. Portanto, encontramos um percentual maior de redução nas pacientes com maiores volumes uterinos.

**Tabela III** – Relação entre a porcentagem de redução dos volumes uterinos e as médias dos mesmos no início e final do tratamento clínico com Gestrinona.

Porcentagem de Redução (%)	Nº de Pacientes	Média de Volume Uterino (cm <sup>3</sup> )	
		Inicial	Final
< 10	2	185,0 ± 32,5	187,5 ± 40,3
= 10 = 30	6	216,0 ± 148,1	175,0 ± 118,3
> 30	5	699,2 ± 295,7	369,4 ± 141,5

Em relação às dosagens bioquímicas, observamos que as taxas de hemoglobina apresentaram modificações com o uso da Gestrinona. A média dos níveis de hemoglobina no início do tratamento foi de 12,6 ± 1,8 g% e ao final, 14,6 ±

1,7 g%, apresentando um aumento de 1,91 ± 1,11 g%, diferença esta estatisticamente significativa (p < 0,01).

Os demais exames não apresentaram nenhuma alteração com o uso do medicamento.

Quanto aos níveis de FSH, observamos redução de seus níveis em 3 pacientes, sendo que em 6, eles se elevaram ao final do tratamento. Os seus valores médios antes ( $7,73 \pm 4,24$  mU/ml) e depois ( $9,0 \pm 3,24$  mU/ml) não foram estatisticamente significantes ( $p > 0,05$ ). Para o LH, houve redução em 7 pacientes, e aumento em 2, com médias de  $12,13 \pm 6,74$  e  $10,1 \pm 9,7$  mU/ml antes e após o tratamento respectivamente. Estes dados não foram estatisticamente significantes ( $p > 0,05$ ). Os níveis médios de estradiol reduziram de  $98,45 \pm 54,45$  pg/ml para  $46,41 \pm 27,63$  pg/ml, e esta redução foi significativa para um  $p < 0,05$ .

Correlacionando individualmente os níveis séricos de estradiol com redução de volume uterino, observamos que aquelas pacientes que tiveram um decréscimo importante nos níveis de estradiol, apresentaram reduções significativas nos volumes uterinos (pacientes nºs 2, 3, 5, 6 e 9).

A PRL apresentou uma redução da média de  $14,0 \pm 6,13$  ng/ml (pré-tratamento) para  $6,23 \pm 2,4$  ng/ml ao final do tratamento, sendo estatisticamente significativa ( $p < 0,02$ ). No entanto, a redução encontrada não mostrou relação com a redução de volume uterino, sendo observada em 8 das 9 pacientes.

Os efeitos colaterais encontrados na vigência do tratamento foram poucos e bem tolerados, e estão apresentados na tabela IV. Notamos que amenorréia e ganho de peso, cuja média variou de  $2,5 \pm 1,5$  kg, foram os efeitos mais encontrados. Os demais relatados incluíram acne, seborréia, fogaços, queda de cabelo, nervosismo (menos comum). Estes sintomas foram mais notadamente observados nos primeiros 30 dias de tratamento, e diminuíram de intensidade, com a continuidade do mesmo. Os níveis de pressão arterial não mostraram nenhuma alteração durante o seguimento das pacientes.

## Discussão

A terapêutica clínica no tratamento do leiomioma, utilizando drogas que interferem no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, tem seu fundamento na hormoniodependência desta afecção.

Várias drogas têm sido estudadas no sentido de diminuir ou estabilizar o volume tumoral, coibir as manifestações hemorrágicas e obter um controle de algias pélvicas. Por outro lado, a redução do volume uterino poderia proporcionar uma cirurgia conservadora em casos de leiomiomas extensos, nos quais a terapêutica clínica por si só não seja suficiente, além de facilitar planos de dissecação cirúrgica posterior (Coutinho *et al.*, 1986; Matta *et al.*, 1989).

Este fato merece atenção, uma vez que com os recursos modernos de diagnóstico por imagem a incidência de leiomioma uterino tem sido encontrada com mais frequência nas faixas etárias mais jovens do que a literatura aponta.

Embora a literatura recente tem utilizado os agonistas do GnRH como tratamento pré-cirúrgico (Campos &

Garcez, 1999), o uso de progestogênios também pode ser considerado. Verspyck *et al.*, (2000), em comparação de agonista e linestrol, encontraram boa tolerância e efetividade, com ligeira vantagem do agonista. As doses de Gestrinona no tratamento de leiomioma uterino têm variado de 7,5 a 10,0 mg semanais, durante períodos que variam entre 4 a 13 meses de tratamento (Coutinho *et al.*, 1986).

Utilizamos a dose de 15 mg semanais, num período de tratamento de 6 meses, com a finalidade de reduzirmos o tempo de uso do medicamento e obter uma melhora dos sintomas hemorrágicos em tempo mais precoce. A droga mostrou-se mais efetiva na redução de volumes uterinos superiores a 300 cm<sup>3</sup>.

Diferenças na proporção de tecido colagenoso e muscular, conteúdo de receptores hormonais, e reduções dos níveis séricos de estradiol podem explicar estes fatos. A falta de resposta de alguns leiomiomas pode ser em parte, explicada pela própria composição histológica dos mesmos, quase exclusivamente de tecido fibroso, não ativo hormonalmente (Maheux *et al.*, 1985; Matta *et al.*, 1989). Vários estudos dosando receptores para estrogênio em tecido miomatoso, concluíram estarem estes aumentados; logo, supõe-se que leiomiomas volumosos contêm maior quantidade de receptores estrogênicos, sendo mais sensíveis às reduções de volumes uterinos (Buchi e Keller, 1980; Wilson *et al.*, 1980; Soules e Mc Carty, 1982; Tamaya *et al.*, 1985).

Observamos na avaliação do volume uterino três meses após a interrupção do tratamento, que 5 pacientes apresentaram aumento de seus volumes. Tal efeito também foi observado por Perl *et al.* (1987) e Letterie *et al.* (1989), com o uso de análogos do GnRH, e por Coutinho *et al.* (1989), utilizando a gestrinona. Este fato tem importância no que diz respeito ao tempo de administração do medicamento, e a conduta em casos de leiomiomas volumosos, com reduções não superiores a 50% de seus volumes.

Após 6 meses de tratamento pode haver uma depleção de receptores estrogênicos com o uso de gestrinona ou análogos de LHRH, flutuações séricas dos níveis hormonais, e uma possível dessensibilização hipofisária. Isto pode explicar o aumento de volume uterino ou o estacionamento na regressão dos mesmos, encontrada em alguns tratamentos superiores a seis meses (Perl *et al.*, 1987; Letterie *et al.*, 1989; Coutinho *et al.*, 1989).

A sintomatologia clínica apresentou remissão completa em 64% das pacientes (9), durante o tratamento, e 50% não apresentou recorrência após a interrupção do medicamento. A droga mostrou-se eficaz no controle do sangramento e nos fenômenos algícos, independente da redução de volume uterino.

Com relação ao perfil hormonal, os níveis de LH e FSH não sofreram alterações significantes, sugerindo que a ação da Gestrinona é local, em nível de receptores ovarianos. A secreção basal de gonadotrofinas não é suprimida com o uso do medicamento (Robyn *et al.*, 1984).

Comparando-se os níveis plasmáticos de estradiol com a redução do volume uterino, observamos que este fato foi

bem evidenciado naquelas pacientes que apresentaram melhor resposta com relação à redução de seus volumes uterinos. Este dado pode sugerir que uma rápida supressão nos níveis de estradiol possa ser necessária para se obter uma redução do volume tumoral (Perl *et al.*, 1987).

Os efeitos colaterais encontrados foram similares aos encontrados em estudos anteriores (Coutinho *et al.*, 1986, 1989). A amenorréia não foi observada em 3 pacientes, apesar da dosagem utilizada ser maior que o habitual.

A amenorréia tem sido atribuída à atrofia causada pelo medicamento, levando a uma involução das células endometriais glandulares, envolvendo a ativação do sistema lisossomal (Cornillie *et al.*, 1985).

Os demais efeitos colaterais encontrados, como acne e seborréia, são ocasionados pelo efeito androgênico da gestrinona e desaparecem após o término do medicamento. Nenhuma paciente demonstrou desejo de interromper o tratamento devido à presença destes para-efeitos.

A análise dos resultados obtidos com o uso da gestrinona para o tratamento conservador do leiomioma, levamos a considerar vários parâmetros para o manejo desta afecção. Sem dúvida, a cirurgia é o tratamento mais utilizado para o leiomioma uterino e, para alguns autores, independente das manifestações clínicas, nos tumores de grande volume, estará sempre indicado, evitando-se deste modo os fenômenos compressivos e as possíveis alterações sobre o sistema urinário (Baruffi, 1976).

No entanto, a idade e o futuro obstétrico das pacientes têm sido a preocupação nas pesquisas de drogas para o tratamento conservador, uma vez que, conforme relatado anteriormente, temos encontrado uma incidência cada vez maior de leiomioma em mulheres com menos de 30 anos.

A recorrência destes tumores após a interrupção do tratamento hormonal indica que o emprego de medicamentos para o tratamento de leiomioma não substitui de modo algum a cirurgia, mas promove um planejamento cirúrgico mais conservador.

Concluimos portanto, que a gestrinona é uma droga capaz de reduzir de modo satisfatório o volume de úteros miomatosos, permitindo o manejo clínico desta afecção e/ou ser utilizada a terapêutica pré-cirúrgica, o que permitiria um tratamento conservador em pacientes jovens com desejo de gestação.

## ABSTRACT

**OBJETIVE:** To evaluate the clinical response to gestrinone in patients with severe leiomyomatosis.

**PATIENTS AND METHODS:** Fourteen women aged 24-42 years old, with uterine leiomyoma were treated with gestrinone (15 mg/week) during 6 months.

**RESULTS:** Mean uterine volumes, determined by ultrasound, were 454,57 cm<sup>3</sup> before and 264,66 cm<sup>3</sup> at the

end of the treatment. In 5 patients the uterine volume was reduced over 30%, the mean uterine volume in these patients, was 699,2 cm<sup>3</sup> at the beginning and 369,4 cm<sup>3</sup> at the end of treatment. In six patients the uterine volume reduced between 10 and 30% and only in 3, the uterine volume reduced less than 10%. There was a relationship between the uterine volume before treatment and the reduction of the volume after treatment. Serum LH and FSH were not different when compared before and after treatment. Serum PRL and Estradiol levels were decreased by the treatment. This reduction was more evident in those patients that exhibited a better clinical response to gestrinone. The surgical complementation was performed in 3 patients after the treatment, myomectomy (2) and total abdominal hysterectomy (1), due to the return of uterine bleeding and anemia. One of these patients became pregnant on the 16<sup>th</sup> month post-surgery, carrying her pregnancy to term. Side effects observed included: amenorrhea, weight gain, acne and seborrhea; all of them disappeared after treatment interruption.

**CONCLUSIONS:** The results allowed us to conclude that gestrinone may be used in clinical treatment of uterine leiomyoma, in pre-menopausal patients, in dosages of 15 mg/weekly, during a period of 6 months. Serum estradiol levels are a good response signal, once the uterine volume reduction found were directly related to the reductions in the estradiol levels.

**UNITERMS:** Gestrinone; Myomatosis; Clinical treatment

## Referências Bibliográficas

- Baruffi I.** Miomas: um inquérito. *Femina* 1976; 4: 611.
- Bozini N, Ruano R, Campos Junior EL, Shihi MC.** Quando o tratamento do leiomioma uterino deve ser cirúrgico? In: *Atualização em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia*, Editado pela SOGESP, Editora Frontis Editorial, 1999; p. 157.
- Buschi G, Keller PJ.** Estrogen receptors in normal and myomatous human uteri. *Gynecol Obstet Invest* 1980; 11: 59.
- Campo S; Garcea N** Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues. *Hum Reprod*, 1999 Jan, 14:1, 44-8
- Cornillie FJ, Varquez G, Brosens I.** The response of human endometriotic to the antiprogestone steroid R-2323. A histologic and ultrastructural study. *Path Res Pract* 1985; 130: 647.
- Coutinho AM, Gonçalves MT.** Long term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril* 1989; 51: 939.
- Coutinho EM, Boulanger GA, Gonçalves MT.** Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone an antiestrogen, antiprogestone. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 761.
- Coutinho EM.** Conservative treatment of uterine leiomyoma with the antiestrogen antiprogestone R-2323. In *J Gynecol Obstet* 1981; 19: 537.

- D'Adoato F, Repinto A, Andreoli C.** Pre surgical treatment of uterine myomas with LR-RH agonists. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992; 19: 45.
- Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L, Aguilar JA, Canales, E.** Induction of degenerative changes in uterine myomas by high dosage progestin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 15: 1078.
- Kauppila A, Isomaa V, Ronnemberg L, Vierikko P, Vihko R.** Effect of gestrinone in endometriosis tissue and endometrium. *Fertil Steril* 1989; 51: 591.
- Letterie GS, Goddington CC, Winkel CA, Shawker TH, Loriaux DL, Collins RL.** Efficacy of a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1989; 51: 951.
- Maheux R, Guilloteau CH, Lemay A, Gastide A, Fazekas ATA.** Luteinizing hormone releasing hormone releasing hormone agonist and uterine leiomyoma: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1034.
- Maheux R, Guilloteau CH, Lemay A, Gastide A, Fazekas ATA.** Regression of leiomyomata uteri following hypoestrogenism induced by repetitive luteinizing-hormone-releasing-hormone agonist treatment: preliminary report. *Fertil Steril* 1984; 42: 644.
- Maheux R, Lemay A, Merat P.** Use of intranasal luteinizing hormone releasing hormone agonist in uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 1987; 47(2): 229.
- Matta WHM, Shae RW, Nye M.** Long term follow up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 200.
- Perl V, Marquez J, Schally AV, Comaru-Schally AM, Leal G, Zacharias S, Gomez-Lira C.** Treatment of leiomyoma uteri with D-trp6-luteinizing-hormone-releasing-hormone. *Fertil Steril* 1987; 48(3): 383.
- Robyn C, Delogne-Desnoek J, Bourdoux P, Copinschi G.** Endocrine effects of gestrinone. *Medical Management of Endometriosis*. Edited by JP Raynaud *et al.* Raven Press, New York, 1984; p.207.
- Segaloff A, Wid JC, Sternberg WH, Parson W.** The progesterone therapy of human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol* 1949; 9: 1273.
- Soules MR, McCarty KS.** Leiomyomas: Steroid receptor content variation within normal menstrual cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 6.
- Tamaya T, Fugimoto J, Okada H.** Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 307.
- Verspyck E; Marpeau L; Lucas C** Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrenol in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000 Mar, 89:1, 7-13
- West CP, Lumsden MA, Lawson S, Williamson J, Baird DT.** Shrinkage of fibroids during therapy with goserelin (Zoladex): a luteinizing hormone releasing hormone agonist administered as a monthly subcutaneous depot. *Fertil Steril* 1987; 48(1): 45.
- Wilson EA, Yang F, Rees ED.** Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and normal uterine tissues. *Obstet Gynecol* 1980; 55(a): 20.

---

*Conflito de interesses: RAF é editor desta revista, e o trabalho teve parecer externo.*

---

Recebido em: 05/05/2000

Aceito definitivamente em: 14/08/2000

# Efeitos da Tibolona na evolução dos miomas uterinos em mulheres na pós-menopausa

Tibolone effects on myoma progression in postmenopause women

Salim Wehba <sup>(1,2)</sup>, Rogério Bonassi Machado <sup>(1)</sup>, César Eduardo Fernandes <sup>(1,2)</sup>, José Arnaldo Souza Ferreira <sup>(1)</sup>  
Nílson Roberto de Melo <sup>(2,3)</sup>, José Mendes Aldrighi <sup>(1,5)</sup>, Edmund C. Baracat <sup>(4)</sup>, Roberto Hegg <sup>(3)</sup>

## RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar o efeito da tibolona (Livial®) na evolução de miomas em mulheres na pós-menopausa.

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

**PACIENTES E MÉTODO:** Foram estudadas 12 pacientes menopausadas, portadoras de miomas uterinos dos tipos intramurais ou subserosos, com diâmetro médio de 3 cm, submetidas à terapêutica de reposição hormonal com tibolona na dose diária de 2,5 mg, durante 48 semanas. Realizou-se ultra-sonografia transvaginal antes, e após 24 e 48 semanas do tratamento. **RESULTADOS:** Houve redução significativa ( $p < 0,05$ ) no número total de miomas, declinando de 16 para 11 após 48 semanas. Não ocorreu alteração significativa no diâmetro médio dos nódulos miomatosos, assim como na espessura endometrial, que se traduziu clinicamente por ausência de sangramento durante o tratamento.

**CONCLUSÕES:** a tibolona parece não interferir com o crescimento do mioma uterino e deve ser considerada como boa opção para terapia de reposição hormonal em pacientes na pós-menopausa portadoras dessa neoplasia benigna.

**UNITERMOS:** Mioma do Útero; Pós-menopausa; Tibolona.

## Introdução

Sendo a mais freqüente neoplasia genital feminina, o mioma do útero corresponde a tumor benigno, de origem mesenquimatoso, constituído por fibras musculares lisas e estroma conjuntivo, com raros vasos sanguíneos (Barbieri & Andersen, 1992). É notável a incidência do mioma após os 35 anos de idade, com cifras ao redor de 20% a 25% das mulheres nesse período etário (Buttram & Reiter, 1981).

O papel dos estrogênios no desenvolvimento e crescimento dessa neoplasia benigna tem sido há tempos descrito, tendo como suporte a observação que os miomas desenvolvem-se particularmente quando a função ovariana é ativa, além da presença de receptores estrogênicos e de progesterona no tecido miomatoso (Nelson, 1937; Puukka *et al*, 1976; Wilson, 1980; Soules & McCarty, 1982). De fato, o aparecimento do mioma é raro antes dos 20 anos, correspondendo, no entanto, a 95% das neoplasias conjuntivas do aparelho genital feminino no período entre 35 e 54 anos de

idade, incluindo a presença de miomas em pacientes assintomáticas, com incidência em torno de 16% (Buttram & Reiter, 1981).

De outra parte, sabe-se que ocorre diminuição dos nódulos miomatosos após a menopausa. Entretanto, o encontro ao exame ginecológico ou através da ultra-sonografia de rotina, de útero miomatoso no período pós-menopausa é bastante comum. Nessa situação, em que pese os consagrados benefícios da terapêutica de reposição hormonal (TRH) no climatério, essa modalidade terapêutica por vezes representa motivo de controvérsias.

A dificuldade no manejo da hormonioterapia, especialmente no controle do sangramento, aliado ao temor por complicações tem sido apontados como os principais causas de abandono e mesmo contra-indicações a TRH na presença de miomas uterinos. Buscando maior segurança nos esquemas terapêuticos na abordagem da mulher climatérica portadora de mioma, compostos que possam não interferir de maneira significativa no crescimento do tecido miomatoso tem sido aventados.

A tibolona, esteróide sintético derivado do noretinodrel, apresenta características farmacocinéticas singulares, que incluem atividade estrogênica, progestogênica e androgênica (De Visser *et al*, 1984), sendo utilizado como esquema contínuo para terapêutica de reposição hormonal. Aliando o alívio sintomatológico à estabilidade endometrial, o uso da tibolona parece representar alternativa atraente em TRH para pacientes portadoras de mioma do útero.

O presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos

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

2. ISBEM – Instituto de Saúde e Bem Estar da Mulher – São Paulo

3. Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

4. Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

5. Departamento de Saúde Materno Infantil da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência: Dr. Salim Wehba

Av. Indianópolis, 2700

CEP 04062-003 – São Paulo – SP

da tibolona na evolução dos miomas uterinos em mulheres na pós-menopausa.

## Pacientes e Métodos

Foram avaliadas 12 mulheres no período pós-menopausa com a síndrome menopausal, portadoras de miomas uterinos do tipo intramural ou subseroso, submetidas a tratamento com tibolona na dose de 2,5 mg/dia (Livial®, Organon) por 48 semanas, em estudo aberto, não comparativo, de acordo com protocolo pré-estabelecido. Este previa a inclusão de pacientes na pós-menopausa com idade entre 40 e 70 anos, que apresentassem útero de aspecto miomatoso, tempo de pós-menopausa de no mínimo 1 ano, níveis de gonadotrofinas compatíveis com os valores observados em mulheres menopausadas e mamografia sem sinais de malignidade há no mínimo 12 meses.

Excluíram-se pacientes com as seguintes condições médicas concomitantes: endométrio com espessura maior que 5 mm à ultra-sonografia transvaginal, utilização de estrogênios, progestogênios ou outro esteróide nos últimos 3 meses, sangramento vaginal anormal não diagnosticado dentro de 12 meses antes da seleção, neoplasia estrogênio-dependente, distúrbios tromboembólicos, distúrbio hepático e/ou renal graves e obesidade (índice de massa corporal maior que 30).

O exame ultra-sonográfico foi realizado pela técnica transvaginal, com aparelho da marca Toshiba, modelo SAL-38D e transdutor setorial mecânico endovaginal de 5.0 MHz. Os nódulos miomatosos foram medidos em três planos – comprimento, largura e profundidade, sendo considerados, para efeitos comparativos, o diâmetro médio de cada mioma.

Incluída a paciente, iniciou-se o tratamento com tibolona por via oral, na dose de 2,5 mg diariamente. Retornos a cada 4 semanas foram realizados, observando-se atentamente queixas relacionadas, eventos adversos e alterações clínicas relevantes, além de exame físico e ginecológico completos. Nova ultra-sonografia transvaginal foi realizada após 24 e 48 semanas de tratamento, finalizando-se então o estudo.

Para análise estatística, tratando-se de estudo não comparativo, utilizou-se a análise de variância na evolução do diâmetro do mioma e espessura endometrial, e o teste Q de Cochran na evolução da ocorrência do miomas, sempre com nível de significância fixado em 5%.

## Resultados

### 1. Caracterização da população estudada

A tabela I representa as médias da idade, tempo de pós menopausa, além de características clínicas, como peso e pressão arterial. Em todos os casos a causa da menopausa foi espontânea; quanto ao grupo étnico 88,2% de nossa amostra foi constituído pela raça branca e 11,8% pela raça negra.

**Tabela I** - Características clínicas de 12 pacientes na pós menopausa portadoras de miomas uterinos.

Idade	Anos
$x \pm dp.$	53,6 $\pm$ 5,6
Tempo de menopausa	meses
$x \pm dp.$	69,1 $\pm$ 43,2
Peso	Kg
$x \pm dp.$	61,1 $\pm$ 8,8
Pressão arterial sistólica	mmHg
$x \pm dp.$	132,2 $\pm$ 13,5
Pressão arterial diastólica	mmHg
$x \pm dp.$	83,3 $\pm$ 9,8

dp = desvio-padrão

### 2. Avaliação dos parâmetros ultra-sonográficos prévios e na vigência do tratamento com tibolona.

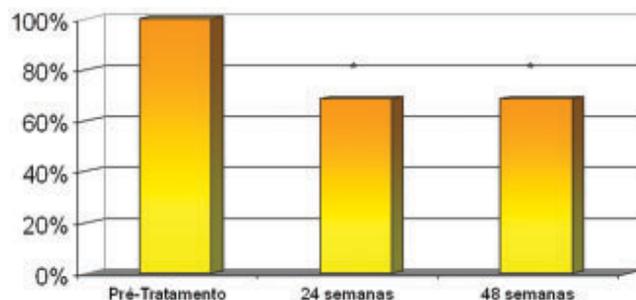
Em todos os casos foram observados miomas uterinos, dos tipos intramural ou subserosos. Em 12 pacientes foram avaliados 16 nódulos miomatosos antes, durante e ao final de 48 semanas do tratamento.

Houve redução significativa ( $p < 0,05$ ) no número de miomas apresentados. Dos 16 miomas observados antes do tratamento, 11 (68,7%) estavam presentes no primeiro controle ultra-sonográfico (após 24 semanas), percentual mantido ao exame final, após 48 semanas (Tabela II e Figura 1).

**Tabela II** - Número de miomas observados por ultra-sonografia transvaginal, antes e após 24 e 48 semanas da terapêutica com tibolona, em 12 pacientes na pós menopausa.

	Pré-tratamento	24 semanas	48 semanas
Presente	16 (100%)	11 (68,7%)*	11 (68,7%)*
Ausente	0	5 (31,3%)*	5 (31,3%)*

\*  $p < 0,05$



\*  $p < 0,05$

**Figura 1** - Redução percentual do número de miomas observados por ultra-sonografia transvaginal, antes e após 24 e 48 semanas da terapêutica com tibolona, em 12 pacientes na pós menopausa.

Não foi observada alteração significativa no diâmetro médio dos nódulos miomatosos, bem como sobre a espessura do eco endometrial, como demonstrado nas tabelas III e IV. Ressalte-se, no entanto, que houve discreta redução no diâmetro médio dos miomas, particularmente às 24 semanas do tratamento (figura 2).

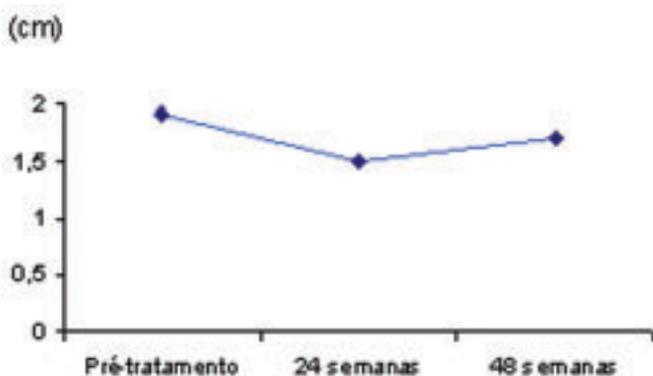
**Tabela III** - Diâmetro médio dos nódulos miomatosos observados por ultra-sonografia transvaginal, antes e após 24 e 48 semanas da terapêutica com tibolona, em 12 pacientes na pós menopausa.

	Pré-tratamento	24 semanas	48 semanas
Diâmetro médio $\pm$ dp (cm)	1,9 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 1,1	1,7 $\pm$ 1,3

dp= desvio-padrão

**Tabela IV** - Médias da espessura endometrial (mm) observados por ultra-sonografia transvaginal, antes e após 24 e 48 semanas da terapêutica com tibolona, em 12 pacientes na pós menopausa.

	Pré-tratamento	24 semanas	48 semanas
Eco endometrial (mm)	3,2 $\pm$ 0,8	3,7 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 1,4



**Figura 2** - Redução do diâmetro médio de miomas observados por ultra-sonografia transvaginal, antes e após 24 e 48 semanas da terapêutica com tibolona, em 12 pacientes na pós menopausa.

## Discussão

O mioma do útero corresponde à mais comum entre as neoplasias uterinas. Ocorrendo em 20% a 30% das mulheres acima dos 30 anos de idade, podem apresentar-se em pacientes assintomáticas, não sendo raro seu encontro no período pós menopáusico (Novak & Woodruff, 1979; Buttram & Reiter, 1981). Embora apresentando patogênese não totalmente esclarecida, é consenso a dependência hormonal dos miomas uterinos, particularmente em relação aos esteróides ovarianos. A presença de receptores para estrogênio e progesterona tem sido demonstrada em grandes quantidades no tecido miomatoso, comparado ao miométrio

normal (Bucchi & Keller, 1982; Tamaya *et al*, 1985; Vij *et al*, 1990). Dessa maneira, o ambiente hormonal com altos níveis estrogênicos favorece o crescimento dos nódulos miomatosos, que tendem a regredir com baixos níveis deste esteróide, a exemplo do que ocorre no período pós-menopáusico (Stewart & Friedman, 1992). A progesterona, por sua vez, também parece atuar de maneira significativa no crescimento miomatoso, visto que o índice mitótico de nódulos miomatosos apresenta-se elevado na fase lútea do ciclo menstrual (Kawaguchi *et al*, 1991). Assim, a concentração de receptores estrogênicos e progesteronais no tecido miomatoso assume papel relevante na patogênese desse tumor. Por outro lado, os androgênios parecem não interferir sobre o útero miomatoso, embora não existam dados claros sobre a participação desse esteróide na gênese dos miomas.

Em virtude da importante participação dos esteróides sexuais no crescimento dos miomas uterinos, e pela não rara incidência da doença no período climatérico, existe preocupação acerca dos esquemas a serem utilizados, quando indicada TRH.

Os esquemas combinados contínuos, por objetivarem amenorréia, parecem ser os que mais se adaptam às mulheres portadoras de úteros miomatosos. Entre estes, a tibolona, esteróide com atividades estrogênica, progestogênica e androgênica, foi por nós utilizada no seguimento de pacientes com miomas uterinos por 48 semanas. Nessa casuística não foi observada alteração significativa no diâmetro médio dos nódulos miomatosos e houve uma redução significativa no número de miomas durante o tratamento. Em igual correspondência, Gregoriou *et al* (1997), também utilizando tibolona em pacientes na pós-menopausa com miomas, não observaram diferenças significativas nos volumes dos nódulos miomatosos após o tratamento em 70% dos casos estudados. Redução no volume foi observado em 15% dos casos, a mesma proporção com discreto aumento nos nódulos miomatosos.

Sener *et al* (1996), não observaram diferença significativa no tamanho dos nódulos miomatosos em usuárias de 0,625 mg de estrogênios conjugados em associação à 2,5 mg de medroxiprogesterona, utilizados continuamente. No entanto, o diâmetro médio dos miomas apresentou aumento significativo no grupo de usuárias de estradiol transdémico (50 mcg) em associação a 5 mg de medroxiprogesterona. Tais evidências sugerem a participação do progestogênio no crescimento do tecido miomatoso, uma vez que a concentração estrogênica plasmática permaneceu constante, nas doses usuais de estrogênio por via oral ou transdémica. Outrossim, sabe-se que a via transdémica oferece o estradiol diretamente à corrente sanguínea, com destino metabólico diverso da via oral, portanto com possível atuação de forma particular nos nódulos de mioma.

As características biológicas da tibolona conferem às usuárias desse composto ambiente hormonal desprovido de altas concentrações estrogênicas e progesteronais, explicando a boa resposta ao tratamento em pacientes com mioma, submetidas à TRH, mesmo após longo período de uso, como demonstrado em nossa casuística. A estabilidade

endometrial, elemento fundamental na boa aderência à TRH, traduziu-se em endométrios com espessura mantida após 24 e 48 semanas de tratamento, em concordância com outros autores (Gregoriou *et al*, 1997).

Em conclusão, a tibolona parece não interferir com o crescimento do tecido miomatoso, devendo ser considerada como boa opção para terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa portadoras de miomas uterinos.

---

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** to evaluate the effect of tibolone on the evolution of uterine fibroids in postmenopausal women.

**TYPE OF STUDY:** Prospective, open, non-comparative.

**METHOD:** Twelve postmenopausal women with uterine intramural or subserosal fibroids (mean diameter 3 cm), who received tibolone treatment on a daily dose of 2.5 mg/day during 48 weeks were studied. The fibroids were assessed by vaginal ultrasound at baseline and after 24 and 48 weeks of treatment.

**RESULTS:** There was a significant decrease ( $p < 0.05$ ) of total number of fibroids, declining from 16 (baseline) to 11 (48 weeks). No significant change in the mean diameter of the fibroids and in the endometrium thickness was observed. No patient had vaginal bleeding during the study period.

**CONCLUSION:** tibolone does not seem to interfere with the development of uterine fibroids and should be considered as a good option for hormonal replacement therapy in post menopausal women with uterine fibroids.

**UNITERMS:** Uterine Fibroids; Postmenopause; Tibolone.

---

## Referências Bibliográficas

**Barbieri RL, Andersen J.** Uterine leiomyomas: the somatic mutation theory. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10: 301.

**Bucchi KA, Keller PJ.** Cytoplasmic progesterin receptors in myomas and myometrial tissues. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 487.

**Buttram VC Jr, Reiter RC.** Uterine leiomyomata – aetiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433.

**De Visser J, Coert A, Feenstra H, Van der Viers J.** Endocrinological studies with (7 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-17 $\alpha$ -hydroxy-7-methyl-19-nor-pregn-5(10)-en-20yn-3-one (Org OD 14). *Arzneim Forsch* 1984; 34: 1010.

**Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Costomenos D, Chryssikopolos A.** Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas. *Maturitas* 1997; 27: 187.

**Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H.** Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, p receptors and ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A pathol Anat Histopathol* 1991; 419: 309.

**Nelson WO.** Endometrial and myometrial changes, including fibromyomatous nodules, induced in the uterus of the guinea pig by prolonged administration of oestrogenic hormone. *Anat Rec* 1937; 68: 99.

**Novak ER, Woodruff JD.** Myoma and other benign tumors of the uterus. In: \_\_\_ (eds) *Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1979. P.260.

**Puukka MJ, Kontula KK, Kauppila AJ.** Oestrogen receptor in human myoma tissue. *Mol Cell Endocrinol* 1976; 6: 35.

**Sener AB, Seekin NC, Ozmen S, Gokmen O, Dogu N, Ekici E.** The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996; 65(2): 354.

**Soules KMR, McCarty KS Jr.** Leiomyomas: steroid receptor content: variation within normal menstrual cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 6.

**Stewart EA, Friedman AJ.** Steroidal treatment of myomas: preoperative and long-term medical therapy. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10: 344.

**Tamaya T, Fujimoto J, Okada H.** Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyomata and myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 307.

**Vij U, Murugesan K, Laumas KR, Farooq A.** Progesterin and antiprogesterin interactions with progesterone receptors in human myomas. In *J Gynaecol Obstet* 1990; 31: 347.

**Wilson EA, Yang F, Rees ED.** Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 20.

---

*Conflito de interesses: este trabalho teve apoio da Organon do Brasil Ltda*

---

Recebido em: 05/04/2000  
Aprovado definitivamente em: 14/08/2000

# Influência da morfologia espermática avaliada pelo critério estrito nos resultados de FIV / ICSI

Influence of sperm morphology, evaluated by strict criteria, on IVF / ICSI outcome

Adriana Bos-Mikich, Ana Beatriz G. Veiga, Ana Luiza G. Mattos, Arnaldo N. Ferrari

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a importância da análise morfológica criteriosa do sêmen na previsão dos resultados de FIV e ICSI.

**Material e Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo incluindo 52 ciclos de FIV e ICSI. Amostras seminais coletadas no dia da punção ovariana foram preparadas para análise microscópica seguindo o critério estrito de Kruger (Kruger *et al*, 1988). Os resultados das análises seminais foram correlacionados com as taxas de gestação nos respectivos grupos de casais normospérmicos e teratospérmicos.

**Resultados:** Não foram estatisticamente significativas as diferenças entre os dois grupos de pacientes em termos de número de oócitos coletados, taxas totais de fecundação, número de embriões transferidos e taxas de gestação. No entanto, das três gestações obtidas no grupo de pacientes teratospérmicos, duas (67%) resultaram em abortamento, enquanto que apenas um aborto (8%) foi detectado no grupo de pacientes normospérmicos.

**Conclusões:** A análise espermática criteriosa de Kruger é mais um elemento preditivo para a avaliação das chances de um casal ter uma gestação ao termo, após técnicas de FIV e ICSI. Nossos resultados sugerem que taxas elevadas de teratospermia aumentam o risco de aborto.

**UNITERMOS:** Morfologia Espermática; Critérios de Kruger; Taxas de Gestação; Fertilidade Assistida

## Introdução

Cerca de 15% dos casais são subférteis e, em aproximadamente metade destes casos, existe o envolvimento de um fator masculino (Howards, 1995). Visto que a fertilidade humana está diretamente correlacionada com a qualidade do sêmen, torna-se mandatório o estabelecimento de critérios que auxiliem na determinação da capacidade fertilizante e de gestação de uma dada amostra seminal. Alguns autores têm enfatizado o papel da morfologia espermática como parâmetro preditivo da capacidade fertilizante do sêmen (Kruger *et al*, 1986; 1988; 1990; Acosta *et al*, 1988; Grow *et al*, 1994; Ombelet *et al*, 1994). Há, entretanto, diversos outros estudos questionando a importância da avaliação morfológica do sêmen na fertilização *in vitro* (FIV) (Aitken *et al*, 1982; Mahadevan & Trounson, 1984; Check *et al*, 1992). Provavelmente, o motivo principal desta controvérsia reside no fato de que os parâmetros de avaliação morfológica ditados pela OMS (Organização Mundial da Saúde) são subjetivos e estão sujeitos, portanto, a considerável variabilidade de interpretação entre diferentes laboratórios. O emprego de critérios bem mais rigorosos de classificação morfológica dos espermatozoides, tais como os

sugeridos por Kruger *et al* (1988), levou à obtenção de resultados repetitivos, tornando-se um método bastante confiável de avaliação da potencialidade fertilizante de uma amostra seminal. O presente estudo prospectivo foi realizado com o objetivo de avaliar a importância da análise morfológica, segundo os critérios estritos de Kruger (Kruger *et al*, 1988), dentro da população de casais inférteis no Serviço de Reprodução Assistida da Fundação Universitária de Endocrinologia e Fertilidade (FUEFE) de Porto Alegre.

## Material & Métodos

Cinquenta e dois ciclos de fecundação *in vitro* (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) foram incluídos no estudo de maneira prospectiva. Conforme parte da rotina de investigação de infertilidade, todas as pacientes foram submetidas a uma histerossalpingografia, uma avaliação endócrina e cervical.

### *Preparo e análise do sêmen:*

O fator masculino foi avaliado pela análise dos seguintes parâmetros: volume do ejaculado, concentração e motilidade progressiva dos espermatozoides. Todas as amostras seminais utilizadas para análise foram obtidas no dia da coleta de oócitos da parceira. Após liquefação do ejaculado, no momento do preparo do sêmen para FIV ou ICSI, uma

amostra com 10µl de sêmen foi utilizada no preparo das lâminas para análise morfológica pela técnica de esfregaço. As lâminas foram deixadas secar completamente e coradas pelo processo Diff-Quick® (Baxter Dade Diagnostics AG, Dubingen, Suíça) de coloração. Foram preparadas duas lâminas por paciente, as quais eram codificadas de forma a ser completamente desconhecida sua procedência. Dois laboratoristas fizeram a leitura de um mínimo de 200 espermatozoides por lâmina, a exceção daqueles casos de oligozoospermia severa em que tal número não foi atingido no preparado. A morfologia espermática foi avaliada em pelo menos quatro distintas regiões da lâmina com aumento de 1000X sob óleo de imersão. Toda vez que houve discordância de resultados entre os dois observadores, uma terceira análise foi executada por um deles, em um conjunto de lâminas, de forma a não ser possível a identificação da lâmina analisada pela terceira vez.

A classificação espermática seguiu o padrão definido por Kruger *et al* (1988). Espermatozoides eram considerados normais somente quando apresentavam a cabeça regularmente ovalada com a região acrossômica ocupando cerca da metade de sua extensão, de coloração uniforme e sem quaisquer anomalias de peça intermediária e/ou flagelo. Todas as formas que desviavam deste padrão eram consideradas anômalas. Conforme estes critérios, uma amostra seminal era considerada normal quando apresentava uma proporção de 14% ou mais de formas normais.

#### Procedimentos para FIV e ICSI

Para a indução da ovulação, a dessensibilização hipofisária foi obtida através da administração de agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH<sub>a</sub>) (Lupron-Abbot®) iniciada no primeiro ou segundo dia do ciclo menstrual (protocolo curto), ou no meio da fase lútea do ciclo anterior (protocolo longo). A estimulação ovariana foi realizada através da administração de hormônio folículo estimulante: 39 pacientes (30 de FIV e 9 de ICSI) receberam FSH-HP; 13 (10 de FIV e 3 de ICSI) receberam FSH-r, por via subcutânea e/ou intramuscular.

Oócitos foram coletados ecograficamente por via transvaginal 35-36 horas após a injeção de gonadotrofina coriônica humana (HCG-Profasi®, Serono), quando dois ou mais folículos atingiam o diâmetro médio de 1,7 cm por avaliação ecográfica. Os procedimentos de FIV foram realizados em meio HTF® (Irvine Sci, Irvine, CA, USA) suplementado com 10% de soro sintético (Irvine Sci.).

A amostra seminal foi capacitada por gradiente de Isolate (Irvine Sci.). O número de espermatozoides utilizados para inseminação foi de 200.000 a 500.000/ml móveis direcionais em 1ml de meio. Os procedimentos da ICSI seguiram as metodologias tradicionais descritas extensivamente (Palermo *et al*, 1992). Taxas de fertilização foram definidas como o número de oócitos que apresentaram dois pronúcleos 16-18 horas após inseminação. No máximo quatro embriões foram transferidos para a cavidade uterina 48 ou 72 horas após a coleta.

Gestações foram primeiramente definidas pela elevação na concentração sanguínea de β-hCG e confirmadas subsequentemente por ultra-som.

#### Análise estatística:

Os resultados foram analisados com o programa Sigmastats (Sigma, St. Louis, USA). Foi considerado significativo um  $p < 0,05$ . Os parâmetros testados foram analisados pelo teste-t, Mann-Whitney, teste exato de Fisher e teste Qui-quadrado.

## Resultados

Foi analisado um total de 52 ciclos de FIV e ICSI, dos quais dois foram ciclos repetidos pelo mesmo casal em duas ocasiões distintas. Em ambos os casos, não houve diferenças nos resultados das análises de morfologia espermática feitas nos dois ciclos distintos.

Foram detectados 19 pacientes teratozoospermicos dentre os quais sete apresentaram valores de normalidade < 4% em uma das análises e apenas dois apresentaram < 4% de formas normais em ambas as análises.

Quanto à concentração espermática, 12 das amostras teratozoospermicas apresentaram valores normais de > 20 milhões/ml e sete mostravam também oligozoospermia ( $0,1-5 \times 10^6/ml$ ) -pacientes oligoteratozoospermicos.

Conforme mostra a Tabela I, a idade das pacientes e o número médio de oócitos coletados não diferiram significativamente entre o grupo de pacientes com características seminais normais (normozoospermicos) e o dos pacientes portadores de teratozoospermia. As taxas de fertilização totais, isto é, resultados de FIV e ICSI considerados juntos, não diferiram significativamente entre os dois grupos de pacientes. Entretanto, quando se analisam as duas modalidades de fertilização isoladamente, verificou-se que as taxas de FIV permanecem semelhantes para os dois grupos, mas as taxas de ICSI foram significativamente superiores entre os casais teratozoospermicos.

**Tabela I** - Resultados do tratamento de FIV e ICSI em casais normo- e teratozoospermicos

	Normospermicos	Teratozoospermicos
Total de Ciclos	33	19
Idade Média das Pacientes	34 (25-43)	36 (28-42)
Médias de Oócitos Coletados	8,6	8
Taxas de Fertilização Totais	49,8%	42,4%
Taxas de Fertilização por FIV	58%	46%
Taxas de Fertilização por ICSI	16%*	39%*
Médias de embriões	3	2,5
Transferidos por ciclo		
Número de Gestações	12 (36%)	3 (16%)
(% por ciclo)		
Número de Abortos	1 (8%)	2 (67%)
(% por gestações)		

\* $p < 0,05$

O uso do hormônio FSH-r ou FSH-HP pelas pacientes foi uniformemente distribuído entre os casais teratozoospermicos e normozoospermicos. Não houve diferenças significativas quanto o desenvolvimento embrionário e o número de embriões transferidos, assim como nos índices de gestações químicas. Também, o momento da transferência, 48 ou 72 horas após coleta, foi uniformemente distribuído, não havendo predomínio em nenhum dos dois grupos de transferências no dia-2 ou dia-3 pós-punção. Entretanto, foi registrado apenas um aborto entre as 12 gestações do grupo controle -normozoospermicos- e 2 entre as 3 do grupo de casais com teratozoospermia.

## Discussão

Na maioria dos programas de reprodução assistida, a concentração e motilidade espermática são as principais características seminais a serem avaliadas na determinação da qualidade e capacidade fertilizante de uma amostra de sêmen para FIV ou ICSI.

A morfologia espermática avaliada conforme os critérios da OMS, tem um valor questionável dentro das tecnologias de reprodução assistida. Por outro lado, a avaliação da morfologia dos espermatozoides com critérios mais rigorosos de normalidade como pré-requisito para os procedimentos de FIV tem gerado controvérsias, provavelmente porque os estudos realizados para esclarecer o efeito da teratozoospermia nas taxas de fertilização e gestação apresentaram resultados divergentes entre os diferentes grupos de pesquisadores. Uma das alegações mais freqüentes para justificar as diferenças de resultados seria a variabilidade inter-laboratórios na interpretação das formas normo- e teratozoospermicas (Barroso *et al*, 1999).

Os resultados das análises morfológicas do presente estudo, realizadas por dois observadores independentes em um grupo de pacientes completamente aleatório, não demonstraram diferenças significativas em termos de fertilização, número de embriões transferidos e gestações entre o grupo de homens com teratospermia e o grupo com parâmetros espermáticos morfológicos normais.

Check *et al* (1992) relataram que, se a densidade espermática é normal, os índices de gestação em casais com teratozoospermia são semelhantes àqueles onde não existe tal condição. Esta conclusão foi alcançada após avaliação dos resultados de FIV obtidos de amostras seminais, as quais foram analisadas quanto à morfologia espermática utilizando-se tanto o critério morfológico da OMS, quanto o estrito de Kruger em um estudo retrospectivo e outro prospectivo.

Dentre os casos de teratozoospermia (n=19) detectados no presente trabalho, sete também não apresentaram concentração espermática considerada normal e foram encaminhados à ICSI. Este fato pode estar relacionado com a observação que os índices de fertilização total e o número de embriões transferidos não diferiu significativamente entre os dois grupos de pacientes. Os resultados de fertiliza-

ção por ICSI no grupo de pacientes teratozoospermico até mesmo superaram aqueles dos casais com valores normais de morfologia espermática. A maioria dos trabalhos sobre os efeitos da teratozoospermia nas taxas de fertilização não se refere à ICSI, apenas à FIV (Kruger *et al*, 1988; Hinting *et al*, 1990; Enginsu *et al*, 1991; Grow *et al*, 1994; Ombelet *et al*, 1994; Donnelly *et al*, 1998). Durante a fertilização *in vitro*, -FIV-, assim como na *in vivo*, a capacidade fertilizante do espermatozoide está relacionada a fenômenos dependentes diretamente de sua estrutura e morfologia, tais como a reação acrossômica e a motilidade e direcionalidade da peça intermediária e da cauda. Sabe-se que espermatozoides com anomalias de cabeça têm índices mais baixos de reação acrossômica espontânea (Carrel *et al*, 1994; Moutaffian & Parinauld, 1995; Liu & Baker, 1998), o que justificaria o declínio nas taxas de fertilização observado por outros autores. O mesmo efeito não foi detectado neste estudo, provavelmente devido ao encaminhamento à ICSI dos casos de oligoteratozoospermia. O efeito da teratozoospermia em combinação com oligozoospermia sobre os índices de fertilização e gestação ficou claro no trabalho de Enginsu *et al* (1993). Estes autores demonstraram que quando ambos os parâmetros estavam abaixo dos valores mínimos de 5% e  $3 \times 10^6/ml$ , respectivamente, a taxa de fertilização por oócito era muito baixa e nenhuma gestação era detectada, enquanto que, quando ambos os parâmetros estavam acima destes valores, a taxa de fertilização por oócito era de 72% e a taxa de gestação por transferência era de 27%. É interessante mencionar que, segundo critérios morfológicos de classificação embrionária, não foram detectadas diferenças entre a qualidade dos embriões produzidos por FIV, a partir de sêmen de homens com teratozoospermia em comparação àqueles gerados a partir de sêmen de doador (Terriou *et al*, 1997). Contrário ao que sugerem os autores, as taxas mais baixas de gestação observadas no grupo de pacientes oligoastenozoospermico podem estar relacionadas com anomalias cromossômicas e/ou gênicas transmitidas aos embriões, as quais não levam a diferenças qualitativas marcantes nos estádios iniciais do desenvolvimento embrionário, mas são decisivas para o desenvolvimento fetal subsequente. Sabe-se que a classificação morfológica embrionária é um critério subjetivo e tem um valor preditivo limitado quanto à viabilidade (Edwards, 1984), razão pela qual tal parâmetro não foi analisado no presente estudo.

Apesar de não serem detectados índices de gestação estatisticamente diferentes entre os dois grupos, provavelmente em função do tamanho da população amostral, apenas uma das três gestações ocorridas no grupo teratozoospermico não resultou em abortamento no primeiro trimestre. Ainda, o efeito negativo da teratozoospermia se torna particularmente evidente em nosso estudo quando se observa o elevado índice de gestações entre pacientes normozoospermicos (36%). Assim, não se pode ignorar o fato de que a teratozoospermia tem um efeito marcante na fertilidade masculina e tal parece se manifestar na dificuldade do casal em obter uma gestação a termo.

Estudo recente de Green & Fishel (1999) averiguou

o potencial fertilizante de espermatozoides individuais considerando seu estado de hiperativação e morfologia ao mesmo tempo. Os autores demonstraram que, mesmo em pacientes com índices elevados de teratozoospermia, a população de espermatozoides hiperativados selecionada *in vitro* para fertilização é composta predominantemente de espermatozoides com morfologia normal. Partindo destes resultados, não seria relevante a análise morfológica criteriosa prévia e a opção por ICSI em casos de teratozoospermia severa. Entretanto, este estudo não revela os índices de gestação e de bebês nascidos a termo, que é, em última instância, o objetivo dos tratamentos para infertilidade. Já Oehninger *et al* (1998) executaram uma extensa revisão de seus resultados envolvendo homens com parâmetros seminais pobres para verificar sua contribuição na produção de embriões de baixa qualidade e gestações a termo a partir de ICSI. Os autores verificaram que não parece haver um efeito significativo da infertilidade masculina severa (pacientes oligoastenoteratozoospermicos) sobre as taxas de implantação e resultados das gestações. Entretanto, este estudo foi retrospectivo e, como tal, tem limitações na interpretação de seus resultados, conforme ressaltam os próprios autores. Também mencionam os autores que, apesar de as taxas de gestação e implantação não diferirem estatisticamente, não houve resultados de gestação suficientes para avaliar adequadamente os abortamentos. Se analisarmos os grupos de pacientes de ICSI normozoospermicos e oligoastenoteratozoospermicos do referido estudo, verificamos que suas taxas de gestação foram de 32% e 30%, respectivamente, enquanto que as taxas de abortamentos foram de 16% e 36% para os mesmos grupos, o que representa quase a duplicação de abortamentos entre os casais com parâmetros seminais anormais. Tais dados concordam com os resultados aqui descritos. Certamente um estudo prospectivo envolvendo apenas casais com o quadro de teratozoospermia encaminhados à ICSI viria esclarecer definitiva e especificamente o efeito da condição na viabilidade embrionária e nas taxas de gestação levadas a termo. Tal é particularmente relevante em função das anomalias cromossômicas em nível de aneuploidias e microdeleções do Y (Mossani *et al*, 1995; Reijo *et al*, 1995; Pang *et al*, 1999) detectadas em espermatozoides de pacientes inférteis.

Em conclusão, a análise criteriosa da morfologia espermática é, a nosso ver, um parâmetro importante que deve ser considerado durante a fase de investigação do casal infértil. Caso sejam detectados índices elevados de teratozoospermia, o casal deve ser bem esclarecido sobre suas reais chances de gestação a termo e tratamentos alternativos devem ser oferecidos. Uma primeira alternativa a ser proposta seria a ICSI, como também mencionam Terriou *et al* (1997) em seu estudo sobre a morfologia embrionária, mesmo em casos onde a concentração e motilidade espermática são adequados para FIV. Através da ICSI, os espermatozoides podem ser selecionados e anomalias mais evidentes de cabeça, peça intermediária e cauda são evitadas. Entretanto, em face da provável origem genética ou cromossômica da teratozoospermia, a injeção e fertilização

do óvulo por um espermatozoide morfolologicamente normal destes pacientes, não diminui o risco de transmissão de alguma anomalia gênica, a qual levaria ao abortamento. Nesses casos deve-se, então, mencionar a possibilidade do uso de sêmen de doador.

---

## Abstract

**Background:** Great controversy still exists whether sperm morphology as diagnosed by strict criteria influences IVF/ICSI outcome, in terms of fertilization and pregnancy rates.

**Objectives:** To evaluate the relevance of sperm morphology by strict criteria in IVF and ICSI patients.

**Patients and methods:** A prospective study involving 52 cycles of IVF and ICSI in infertile couples. Seminal samples collected on the day of oocyte pick up were prepared for microscopic analysis using Kruger's strict criteria. Results were related to pregnancy outcome in groups of couples with normal semen parameters and couples with teratospermic semen.

**Results:** Number of retrieved oocytes, fertilization rates, number of embryos transferred and pregnancy rates were not significantly different in the two groups of patients. However, among the three pregnancies detected in the teratospermic group, two (67%) resulted in abortions, while only one (8%) was observed in the normospermic group.

**Conclusion:** Kruger's strict criteria for sperm morphology analysis represents an important predictor to the outcome of IVF and ICSI treatments in terms of take home baby. Our results suggest that high levels of teratospermy are associated with an increased risk of abortion.

**UNITERMS:** Sperm Morphology; Kruger's Criteria; Pregnancy Rates; Assisted Reproduction

---

## Referências Bibliográficas

- Acosta AA, Oehninger S, Morshedi M, Swanson RJ, Scott R, Iritani F. Assisted Reproduction in the diagnosis and treatment of the male factor. *Obstet Gynecol Surv* 1988; 44: 1.
- Aitken RJ, Best FSM, Richardson DW, Djhanbakhch O, *et al*. An analysis of sperm function in cases of unexplained infertility: conventional criteria, movement characteristics, and fertilizing capacity. *Fertil Steril* 1982; 38: 212.
- Barroso G, Mercan R, Ozgur K, Morshedi M, *et al*. Intra- and inter-laboratory variability of sperm morphology by strict criteria: impact of semen preparation, staining techniques and manual versus computerized analysis. *Hum Reprod* 1999; 14: 2036.

- Carrel DT, Zobel RL, Middleton RG, et al.** A functional analysis and potential clinical significance of 7 categories of spermatozoa morphology. *J Urol* 1994; 151: 376.
- Check JH, Adelson HG, Schubert BR, Bollendorf A.** Evaluation of sperm morphology using Kruger's strict criteria. *Arch Androl* 1992; 28: 15.
- Donnelly E, Lewis SEM, McNally JA, Thompson W.** In vitro fertilization and pregnancy rates: the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome. *Fertil Steril* 1998; 70: 305.
- Enginsu ME, Dumoulin JCM, Pieters MHEC.** Evaluation of human sperm morphology using strict criteria after Diff-Quick® staining: correlation of morphology with fertilization *in vitro*. *Hum Reprod* 1991; 6: 851.
- Enginsu ME, Dumoulin JCM, Pieters MHEC, et al.** Predictive value of morphologically normal sperm concentration in the medium for in vitro fertilization. *Int J Androl* 1993; 16: 113.
- Green S, Fishel S.** Morphology comparison of individually selected hyperactivated and non-hyperactivated human spermatozoa. *Hum Reprod* 1999; 14: 123.
- Grow DR, Oehninger S, Seltman H, Toner J, et al.** Sperm morphology as diagnosed by strict criteria: probing the impact of teratozoospermia on fertilization rate and pregnancy outcome in a large *in vitro* fertilization population. *Fertil Steril* 1994; 62: 559.
- Hinting A, Comhaire F, Vermeulen L, et al.** Value of sperm characteristics and the results of *in vitro* fertilization for predicting the outcome of assisted reproduction. *Int J Androl* 1990; 13: 59.
- Howards S.S.** Treatment of male infertility. *N Engl J Med* 1995; 332: 312.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al.** Sperm morphologic features as a prognostic factor in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 1118.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF.** Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49: 112.
- Kruger TF, Acosta AA, Menveld R, Oehninger S.** Basic semen analysis: clinical importance of morphology. In: Acosta AA, Kruger TF, Swanson RJ, Van Zyl JÁ, Ackerman SB, Menveld R, editors. *Human Spermatozoa in Assisted Reproduction*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990; 176.
- Liu DY, Baker HWG.** Calcium ionophore-induced acrosome reaction correlates with fertilization rates *in vitro* in patients with teratospermic semen. *Hum Reprod* 1998; 13: 905.
- Mahadevan MM, Trounson AO.** The influence of seminal characteristics on the success rate of human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984; 42: 400.
- Moosani N, Pattinson HA, Carter MD, et al.** Chromosomal analysis of sperm from men with idiopathic infertility using sperm karyotyping and fluorescence in situ hybridization. *Fertil Steril* 1995; 64: 911.
- Moutaffian H, Parinud J.** Selection and characterization of human acrosome-reacted spermatozoa. *Hum Reprod* 1995; 10: 2948.
- Ombelet W, Fourie FR, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, Kruger T.** Teratozoospermia and in vitro fertilization: a randomized prospective study. *Hum Reprod* 1994; 9: 1479.
- Oehninger S, Chaturvedi S, Toner J, Morshedi M, et al.** Semen quality: is there a paternal effect on pregnancy outcome in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection? *Hum Reprod* 1998; 13: 2161.
- Organização Mundial da Saúde (OMS)-World Health Organization** WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 2nd edition, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1987.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem A.** Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17.
- Pang MG, Hoegerman SF, Cuticchia AJ, Moon SY, et al.** Detection of aneuploidy for chromosomes 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 21, X and Y by fluorescence in situ hybridization in spermatozoa from nine patients with oligoastheno-teratozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999; 14: 1266.
- Reijo R, Lee TY, Alagappan R, et al.** Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y-chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding function gene. *Nature Genet* 1995; 10: 383.
- Terriou P, Giorgetti C, Auquier P, Hans E, et al.** Teratozoospermia influences fertilization rate in vitro but not embryo quality. *Hum Reprod* 1997; 12: 1069.

---

*Agradecimentos: Os autores agradecem ao Dr. Luiz Carlos Kucharski, pela ajuda nas análises estatísticas.*

---

*Conflito de interesses: não há.*

---

Recebido em: 05/04/2000

Aceito definitivamente em: 14/08/2000

# Leiomiectomia na gestação: relato de 06 casos

Leiomyectomy during pregnancy: case reports

Cleusa Maria Schwartz, Hudson Hiroaki Tanaka, Janayna Holanda, Lidia F. M. Garbers  
Candido Doring, Mauri José Piazza

## RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever a experiência dos autores no atendimento de pacientes portadoras de leiomioma de grande volume cujo crescimento se acentuaram com o desenvolver da gestação.

**CASUÍSTICA:** São descritos seis casos clínicos de gestantes nuligestas atendidas no Departamento de Tocoginecologia da UFPR e que apresentavam volumosos nódulos de miomas que necessitaram de tratamento cirúrgico em vista de seu crescimento excessivo.

**RESULTADOS:** A miomectomia procedida simultaneamente ao desenvolver da gestação foi realizada em todas as seis pacientes. No acompanhamento, cinco tiveram boa evolução no pós-operatório, culminando com quatro partos cesárea e um parto normal e uma paciente teve óbito fetal no 6º dia de pós miomectomia e evoluiu para trabalho de parto prematuro com eliminação de feto morto e da placenta por via vaginal.

**CONCLUSÕES:** O procedimento da miomectomia poderá ser necessário durante o próprio transcorrer da gravidez, tendo em vista o crescimento excessivo que estes nódulos miomatosos poderão alcançar, e a morbidade é considerável.

**UNITERMOS:** Gestação; Miomas uterinos; Miomectomia

## Introdução

A concomitância do crescimento de nódulos miomatosos simultâneos ao progredir da gestação é infreqüente. É conhecido que ocasionalmente a gravidez poderá induzir alterações nas fibras uterinas de nódulos miomatosos, com hiperplasias e hipertrofias destas, associados ao edema e às vezes até a degeneração vermelha desses nódulos.

Winner-Muran *et al* (1983) evidenciaram que a taxa de crescimento destes nódulos poderá ser autolimitada, ocorrendo estes crescimento com maior intensidade nas primeiras 20 semanas de gravidez e estabilizando-se na segunda metade da prenhez.

O nosso intuito é referir a experiência adquirida no atendimento de gestantes em cujos úteros foram detectados a presença de nódulos miomatosos volumosos, cujo crescimento se acentuou excessivamente com o início e progressão da gravidez. Felizmente não são freqüentes estas situações, sendo que a realização das miomectomias não deverá ser encorajada. No entanto em casos selecionados onde se evidenciou o crescimento excessivo destes nódulos simultâneos à gestação, pode tornar-se necessário durante o próprio desenvolver da prenhez.

O procedimento cirúrgico deverá ser precedido previ-

amente de uma perfeita indicação da localização dos nódulos, do seu tamanho, da sua relação com o saco gestacional, tendo em vista o risco acentuado para a interrupção da gravidez ou de sangramento excessivo no ato operatório ou nos dias subseqüentes.

## Relato de Casos

**Caso 1: R. B.**, 27 anos, primigesta, branca, solteira. Referia anteriormente ocorrência de sangramento vaginal, com coloração vermelho vivo, associado a dor abdominal difusa, sem outras queixas. Amenorréia de 7 semanas. Ao exame, altura uterina de 16 cm, batimentos cardíacos fetais (bcf) não audíveis. Ecografia: textura uterina heterogênea, visualizando-se em parede anterior e fundo uterino, imagem hipoecóica, regular, nodular, medindo 10 x 7 x 8 cm, sugerindo mioma intramural. Presença no interior do útero, abaixo da imagem nodular descrita, imagem de saco gestacional tópico com bcf presente, cnn compatível com 7/8 semanas de gestação. Submetida a miomectomia com 09 semanas de gestação sem intercorrências com retirada de volumoso nódulo intramural da face anterior do útero. Evolução normal da gravidez sendo realizado cesariana com 38 semanas de gravidez com boa evolução e RN sexo masculino.

**Caso 2: J. R.**, 29 anos, primigesta, branca, casada. Atendida com queixa de dor abdominal e amenorréia de 09 semanas. Ao exame útero compatível com quarto mês de

gestação, não detectado batimentos cardíacos fetais. Realizado ecografia: gestação compatível com a amenorréia e presença de massa sólida de grande volume (19 x 7 x 15 cm) ocupando parede anterior do útero compatível com mioma subseroso. Submetida a miomectomia com 10 semanas de gestação sem intercorrências. Evoluiu com rotura prematura de membranas na trigésima primeira semana de gestação a qual foi confirmada ecograficamente. Optado por conduta expectante com controle clínico e laboratorial, sendo submetida a cesariana com 36 semanas de gravidez com recém nascido em bom estado geral.

**Caso 3: S.M.M.**, 29 anos, branca, secundigesta, casada, do lar, sendo esta a segunda gestação, pois tivera um abortamento previamente. Encaminhada de outro serviço com diagnóstico de gravidez e miomas, sem queixas. Realizado miomectomia com 10 semanas de gestação, sendo retirado 05 nódulos sendo o maior com 6 cm e o menor com 1,2 cm sem intercorrências. Durante a evolução da gravidez teve 02 episódios de trabalho de parto prematuro sendo inibido com drogas útero inibidoras. Foi submetida a cesariana com 38 semanas de gestação e recém nascido em boas condições.

**Caso 4: L.R.P.C.C.**, 34 anos, branca, casada, primigesta. Na primeira consulta de pré-natal constatado na ecografia gestação tópica concordante com amenorréia de 12 semanas e tumor sólido de grandes dimensões compatível com mioma intra-mural. Houve aumento progressivo do tumor, sendo realizado miomectomia com sucesso na vigésima segunda semana de gestação e o volume do nódulo miomatoso três vezes o volume do útero gravídico. Evoluiu para parto normal com 38 semanas de gestação.

**Caso 5: C. S.**, 37 anos, branca, casada, sendo esta a segunda gestação com abortamento prévio. Encaminhada de outro serviço com laudo de ecografia mostrando leiomioma gigante. Idade gestacional cronológica e ecográfica de 19 semanas. Ao exame: altura uterina de 28 cm com dificuldade de palpar partes fetais e detectar batimentos cardíacos fetais. Ecografia: feto único, longitudinal, apresentação cefálica, bcf presente. Útero de grande volume com gestação em região fúndica esquerda. Presença de grande massa uterina visualizada desde a região fúndica direita até próximo ao colo uterino com cerca de 25 x 22 x 15 cm. Submetida a leiomiomectomia com 20 semanas de gestação, sob anestesia peridural sem intercorrências, e o peso do nódulo miomatoso foi de 2080 g. Após seis dias de pós-operatório, a ecografia de controle mostrou óbito fetal com placenta de aspecto heterogêneo podendo sugerir infiltração sangüínea recente. Trabalho de parto prematuro após 36 h do óbito fetal com ocorrência de parto prematuro com eliminação total de feto e placenta sem anormalidade. Boa evolução.

**Caso 6: S.A.F.**, 30 anos, negra, casada, primigesta. Queixa de dor em hemi-abdômen esquerdo e obstipação intestinal. Tomografia mostrando massa expansiva sólida em região pélvica sugestiva de leiomioma. Bexiga normal e ovários não identificáveis, havia agendado cirurgia quando foi detectado gravidez e encaminhada ao nosso serviço. Ao exa-

me: abdômen distendido, massa sólida palpável desde hipogástrio esquerdo até fossa ilíacas esquerda, doloroso à palpação. Toque vaginal: massa multinodular, consistência endurecida, ocupando 2/3 superiores da parede vaginal posterior, deslocando o colo uterino anteriormente. Toque retal: massa na parede retal anterior, inexistindo fecaloma. Ecografia: gestação gemelar diamniótica, dicoriônica de 16/17 semanas. Volumoso nódulo de mioma subseroso na parede fúndica esquerda com 16 x 14 x 10 cm. Outro nódulo subseroso posterior ao colo uterino e lateral direito de 10 x 8 cm. Submetida a laparotomia com 19 semanas de gestação com retirada dos dois nódulos miomatosos sem intercorrências. Ecografia realizada após cirurgia mostrou dois fetos ativos, sem alteração miometrial. Foi submetida a cesariana com 36 semanas de gestação com os dois recém-natos em boas condições.

## Discussão

Na literatura existem poucos trabalhos sobre miomectomia no período gravídico. Em geral este procedimento é contra indicado durante a gestação devido aos riscos maternos e fetais. A miomectomia tem sua indicação precisa nos casos de tumores volumosos com crescimento rápido, torção de pedículo em nódulos subserosos ou com intensas dores abdominais (Febo *et al*, 1997).

No presente estudo foram analisados seis casos de miomectomia durante a gestação, quatro destes realizado no primeiro trimestre e dois no segundo trimestre. Nos seis casos houve suspeita através do exame clínico e sendo confirmada pela ecografia.

É recomendado que um estudo ecográfico acurado seja feito para determinar o tamanho, localização e inserção dos nódulos, bem como a relação do mioma com o leito placentário (Muran *et al*, 1980; Rosati *et al*, 1989; Piazza *et al*, 1995). Num estudo realizado por Rice *et al*, (1989), observou-se uma maior ocorrência de trabalho de parto prematuro, descolamento prematuro de placenta, dor pélvica e maior índice de cesarianas em pacientes com leiomiomas maiores que 3 cm quando comparadas às pacientes sem patologia. Em todos os nossos casos relatados tratavam-se de tumores volumosos, de crescimento rápido que colocavam em risco o futuro da gestação e todas estas pacientes eram nulíparas.

Em casos de tumores volumosos, dificilmente a gestação chegaria ao termo pela limitação do espaço necessário para o desenvolvimento do concepto com conseqüente aumento da pressão intra-uterino e principalmente associado à isquemia do compartimento miometrial que repercutiria no endométrio e no sítio placentário (Blanda & Catinella, 1987).

Não há dúvidas que diante de gestação em útero miomatoso é necessário um acompanhamento e monitorização adequada sendo considerado uma gestação de alto risco e as complicações podem ser de difícil solução (Grio *et al*, 1983).

O obstetra deve avaliar o caso como um todo, as con-

dições gerais e locais para a escolha do tratamento, especialmente nas pacientes sem prole (Rice *et al*, 1989). Dos seis casos relatados, cinco tiveram boa evolução pós miomectomia. No acompanhamento, quatro evoluíram para cesariana e um para parto normal. Em uma paciente, após seis dias de pós-operatório, em ecografia de controle, evidenciou-se óbito fetal com placenta de aspecto heterogêneo, podendo sugerir infiltração sangüínea recente. Os estudos publicados na literatura demonstram bons resultados pós miomectomia, principalmente quando realizados mais precocemente, nos primeiros meses de gestação, quando não há contato com a cavidade uterina (Grio *et al*, 1983; Rice *et al*, 1989; Febo *et al*, 1997).

Em estudo publicado por Grio *et al*, (1983) com 24 casos de miomectomia, 18 (75%) obtiveram resultado favorável com feto vivo e viável, sendo que a conclusão destas gestações foi com 13 cesarianas e 5 partos normais.

Cada caso deve ser estudado em particular. A decisão sobre a via cirúrgica deve ser tomada observando se as condições gerais, locais e a habilidade do cirurgião. O resultado positivo está cada vez mais freqüente principalmente com novos fármacos e o aperfeiçoamento das técnicas anestésicas e cirúrgicas.



**Figura 1** – Ilustração de mioma retirado de um dos casos clínicos apresentados.

## ABSTRACT

**OBJETIVE:** To describe the experiences of the authors in dealing with patients showing huge leiomyomas with increased growth rate during gestation.

**PATIENTS AND METHODS:** Six clinical cases attended in the Tocogynecology Department (UFPR) were described. The patients had huge myoma nodules that required surgical treatment due to excessive growth.

**RESULTS:** All six patients were submitted simultaneously to myomectomy during gestation. Five patients of six had good evolution after surgery resulting from four cesarean sections and one delivery. One patient had pregnancy loss on the 6<sup>o</sup> day after myomectomy with a premature labor and spontaneous expulsion of the dead fetus and placenta.

**CONCLUSION:** Only exceptionally would myomectomy be needed during pregnancy, considering the excessive growth that may occur with myomatose nodules.

**UNITERMS:** Gestation; Myomas; Myomectomy.

## Referências Bibliográficas

- Blanda A; Catinella M.:** Considerazione clinica su um eccezionale caso de gravidanza com voluminoso utero fibromatoso. *Min Gin* 1987, 39, 519.
- Febo G, Tessarolo M, Leo L** Surgical management of leiomyomata in pregnancy. *Clin Exp Obst Gynecol*, 1997, 24:2, 76-8.
- Grio R, Piantino R, Cellura A.** Fibromiomi uterini in gravidanza. *Min Gin* 1983, 35,1.
- Muran D, Gillieson M, Walters J.** Myoma of the uterus in pregnancy: ultrasonographic follow up. *Am J Obst Gyn*, 1980, 138,16.
- Piazza J, Gallo G, Marzano PF.** Clinical and ultrasonographic implications of uterine leiomyomatosis in pregnancy. *Clin Exp Obst Gyn* 1995, 23:n. 4.
- Rice JP, Kay HH, Mahony BS.** The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obst Gyn* 1989, 160, 1212.
- Rosati P, Bellati U, Exacoustos C.** Uterine myoma in pregnancy: ultrasound study. *Int J Gin Obst* 1989,28: 109.
- Winner-Muran HT, Muran D, Gillieson. MS, Ivey BJ, Muggah AF,** Uterine myomas in pregnancy. *Can Med Assoc J*, 1983;128: 940.

Recebido em: 05/06/2000

Aceito em: 14/08/2000

## Resumos de Publicações

### Diversos

#### **Conduta conservadora em tumor de célula germinativa maligno preserva a fertilidade**

Análise retrospectiva de 74 mulheres, com cirurgia que conservou útero e ovário contralateral, das quais 63,5% receberam quimioterapia adjuvante. Cerca de 75% dos tumores eram FIGO classe I, e a média de idade era 20,9 anos. Houve 7 recorrências e duas mortes após um seguimento de 52,1 meses. As pacientes que morreram não receberam a quimioterapia recomendada. Embora 61,7% das pacientes desenvolveram amenorréia durante a quimioterapia, 91,5% restabeleceram função menstrual, e 20 delas tentaram engravidar, sendo que 19 conseguiram.

Cancer 2000;89:391-398

#### **Satisfação após mastectomia profilática bilateral**

Acreditem: a maioria das mulheres está satisfeita após sofrer mastectomia profilática bilateral e relata muito menos preocupação quanto ao risco de desenvolver câncer de mama. Estas conclusões são de estudo com 572 mulheres com história familiar de câncer de mama, que foram submetidas a mastectomia entre 1960 e 1993. O tempo de seguimento médio foi de 14,5 anos, e 70% das mulheres relatavam satisfação com o procedimento. Dois terços delas diziam que fariam o procedimento outra vez, principalmente pelo fato de terem menos preocupação com o risco de desenvolver câncer de mama.

JAMA 2000;284:319-324

#### **Mamografia pode identificar mulheres com risco aumentado para doença cardiovascular**

Depósitos de cálcio na artéria mamária vistos na mamografia podem estar associados a um aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica, constituindo-se em um meio custo-efetivo de detectar a doença. Em estudo multicêntrico, foram entrevistadas 865 pacientes submetidas a mamografia quanto a risco cardiovascular. Encontraram-se 17% das pacientes com cálcio na artéria mamária, e a análise dos dados mostrou forte associação com a presença de doença cardiovascular aterosclerótica.

Am J Cardiol 2000;86:216-217

#### **US transvaginal na detecção do câncer de ovário**

A detecção precoce do câncer de ovário é um dos grandes problemas da medicina preventiva, pois tem sido aceito que o US detecta apenas tardiamente os casos. Neste estudo, pesquisadores japoneses defendem o USTV como efetivo em *screening* deste tipo de câncer. Foram submetidos a este *screening* 183.034 mulheres assintomáticas por um período de 10 anos. As mulheres eram participantes de um programa de *screening* de carcinoma cervical. Destas, 51.550 faziam seu primeiro *screening*. Um exame secundário foi necessário em 5.309 mulheres (sonogramas anormais) e destas, 324 foram para cirurgia que identificou 22 casos de tumores primários, dos quais 17 eram estágio I. Foram detectados também 2 tumores metastáticos. Das 24 com tumores, 14 com tumores primários e 2 com tumores metastáticos faziam seu primeiro exame de *screening*. Além disso, os autores relatam que a porcentagem de casos estágio I de câncer de ovário aumentou de 29,7% para 58,8 após a instituição deste *screening* com USTV e estimam que o custo populacional deste *screening* seria U\$ 170.000 menos do que o necessário para tratar pacientes diagnosticadas em estágio avançado, até sua morte. Este estudo merece reflexão!

Cancer 2000;89:582-587

#### **Gestação em mulheres mais velhas favorece chance da prole ter diabetes**

Estudo populacional prospectivo com 1.375 famílias (3.221 crianças) nas quais uma ou mais crianças tinham diabetes, sendo que 1.431 tinham diabetes e 1.790 permaneceram sem diabetes. Uma forte associação foi encontrada entre o aumento da idade materna no momento do parto e o risco de diabetes na criança.

BMJ 2000;321:420-424

## Climatério

### **Estatinas podem melhorar a densidade óssea**

Estudo multicêntrico com 928 mulheres acima de 60 anos e que apresentaram fraturas não patológicas, com um controle de 2747 mulheres sem fratura. Após ajuste de variáveis, as mulheres que tinham recebido 13 ou mais prescrições de estatinas dentro dos 2 últimos anos tinham 52% menos chance de ter fratura. Apesar de ser um estudo observacional, ele reforça dados de estudos em ratos, que demonstram a ação destas drogas em estimular osteoblastos. No mesmo número do Lancet, outro estudo reportam que 41 mulheres tomando estatinas tinham maior densidade óssea do que controles que não tomavam. No mesmo mês, outros dois estudos do JAMA confirmam estes dados. É cedo para prescrever estas drogas com esta finalidade, mas temos que ficar atentos!

Lancet 2000;355:2185-2188,2218-2219.

JAMA 2000;283:3205-3216,3255-3257

### **Estrogênio reduz a inabilidade motora na Doença de Parkinson**

Estudo prospectivo com 40 mulheres com Doença de Parkinson, randomizadas para receber 0,625 mg estrogênio conjugado ou placebo por 8 semanas, enquanto mantidas as doses do medicamento anti Parkinson. Houve aumento significativo de escores motores no grupo tratado. Estudos de efeitos a longo prazo estão em andamento.

Neurology 2000;54:2292-2298

### **Programa melhora sintomas da menopausa em sobreviventes de câncer de mama**

Pelo fato de que o uso de estrogênios não deve ser incentivado a estas pacientes, os autores desenvolveram um programa enfocando três sintomas: secura vaginal, fogachos e incontinência urinária. Consiste de uma abordagem individualizada de educação, intervenção farmacológica e comportamental e apoio psicológico. Foram randomizadas 76 sobreviventes de câncer de mama para receber ou não o programa por 4 meses. Houve uma melhora significativa dos sintomas no grupo tratado, assim como do desempenho sexual, mas sem alteração na vitalidade. Não houve comparação com placebo.

J Natl Cancer Inst 2000;92:1028-1029,1054-1064

### **TRH reduz a perda óssea em mulheres idosas com hiperparatireoidismo**

Os dados demonstram que a TRH pode ser uma alternativa a paratireoidectomia nesta população. Após 4 anos, mulheres com hiperparatireoidismo que estavam usando TRH tinham densidade óssea entre 7 e 8% mais alta do que mulheres semelhantes não tratadas. Estes dados reforçam resultados anteriores, e sugerem que os benefícios da TRH nesta subpopulação podem eventualmente substituir a cirurgia, em casos assintomáticos e sem outras indicações a cirurgia.

Arch Intern Med 2000;160:2161-2166.

### **Incontinência urinária de urgência é fator de risco para fraturas em mulheres idosas**

Em estudo de comunidade com 6049 mulheres, com média de idade de 78,5 anos, seguidas por 3 anos. Em análise multivariada, os autores relatam que episódios semanais ou mais frequentes de urgência urinária com incontinência são fatores de risco independentes para quedas e fraturas, sendo este risco maior ainda nas mulheres com incontinência diária. A identificação e tratamento destas mulheres poderia reduzir o risco de fraturas.

J Am Geriatr Soc 2000;48:721-725,847-848.

### **Vulvite pode ser causada por hipersensibilidade aos estrogênios**

Ao estudar 9 mulheres com vulvite crônica recidivante, os autores encontraram um tipo de hipersensibilidade retardada aos estrogênios, o que explicaria esta reação ao uso de TRH. Os autores destacam que esta sensibilidade deveria ser incluída no espectro de possíveis causas de vulvites recidivantes, particularmente se há um componente cíclico do sintoma.

J Reprod Med 2000;45:493-497.

**TRH reduz o risco de doença cardíaca, mas não diminui a progressão da doença cardiovascular instalada.**

Outro estudo nos traz mais dados à controvertida questão da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e o risco de Doença Cardiovascular (DCV). Foram avaliadas prospectivamente 309 mulheres com DCV estabelecida, que receberam estrogênio isolado (o que sempre se falou que foi a falha do HERS, que não continha um grupo com estrogênio isolado), estrogênio mais acetato de medroxiprogesterona ou placebo. Do grupo inicial, 248 mulheres foram submetidas a angiografia em cerca de 3,2 anos mais tarde. Apesar de que ambos os grupos com tratamento apresentaram uma melhora do perfil lipoprotéico (aumento do HDL e diminuição do LDL colesterol), os pesquisadores relatam que nenhum dos tratamentos teve impacto sobre a progressão da doença, independente da severidade da doença, idade ou qualquer outra característica. Estas conclusões concordam com o estudo HERS, quais sejam, que as mulheres com DCV estabelecida não deveriam usar a TRH esperando efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular.

N Engl J Med 2000;343:522-9

**TRH trata depressão da perimenopausa**

O uso de estrogênio tem tido resultados contraditórios quanto ao tratamento da depressão. Neste estudo prospectivo, cruzado, com 34 mulheres na perimenopausa, o uso de estradiol transdérmico por curto período (3 semanas) foi melhor do que placebo em melhorar os escores de depressão. Cerca de 80% das mulheres melhoraram com o uso de estradiol.

Am J Obstet Gynecol 2000;183:414-420

## **Contraceção**

**Contraceptivo aumenta o risco de infarto isquêmico**

Meta análise de estudos publicados desde 1960, 804 estudos identificados e dados coletados de 73 mais relevantes, mostra que o risco relativo para infarto isquêmico é de 2,75, sendo de mais de 4,53 para os preparados contendo mais de 50ug e de 2,08 para os preparados com menos de 50 ug de estrogênio. Em números absolutos estes risco inda é baixo, estimado em 4,1 casos de infarto isquêmico para 100.000 mulheres não fumantes, normotensas e usuárias de CO de baixas doses, com um risco de 1 caso adicional por ano por cada 24.000 mulheres em uso.

JAMA 2000;284:72-78

**Provisão do anticoncepcional de emergência aumenta o seu uso**

Mulheres que tem sexo desprotegido tem maior chance de usar a contracepção de emergência se elas já tem acesso antes ao método. Esta conclusões são de estudo com 213 mulheres jovens de uma clínica de planejamento familiar, onde 111 receberam o método previamente e 102 controles não o receberam. Após 4 meses, 20% do grupo de estudo tinham usado, comparado a 7% do grupo controle.

Obstet Gynecol 2000;96:1-7.

**Recomendações do FDA para bula de contraceptivos combinados**

Atualizando suas recomendações que eram de 1994, o FDA publica um manual de informações para constar em bulas e recomendações de saúde a possíveis usuários de contraceptivos contendo estrogênios e progestogênios. As mulheres deveriam ser informadas do aumento de risco cardiovascular em fumantes, além de saber que o CO não protege de doenças sexualmente transmissíveis e AIDS. Também deve conter informações sobre modo de ação, eficácia e indicações, com chance de tornar-se grávidas durante o primeiro ano de uso de 0.1%, mas com o chamado uso típico seria de 5%. Contra-indicações deveriam ser listadas: aumento do risco cardiovascular, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e infarto isquêmico. Quanto ao câncer de mama, deveria dizer que embora o risco seja levemente aumentado em usuárias, este risco diminui após a discontinuidade, sendo igual a população normal após 10 anos de parada de uso do CO. A relação entre câncer de colo e CO deveria ser enfatizada que não é clara. As interações entre drogas deveriam ser listadas. O documento deve conter ainda instruções de uso, incluindo instruções quanto ao que fazer se a paciente esquecer de tomar um comprimido. Uma lista de medicações que podem diminuir a eficácia contraceptiva também é recomendada. Tudo isso, aliás, deveria ser falado para a paciente antes de prescrever CO!

## Infertilidade

### Perda fetal é alta em mulheres acima dos 40 anos

Estudo dos registos populacionais da Dinamarca confirma que mulheres com mais de 40 anos tem uma baixa chance de ter gestação a termo, independente de sua história reprodutiva. A taxa de aborto espontâneo da população feminina toda foi de 13,5%, enquanto de 50% para mulheres acima de 42 anos. O risco de gestação ectópica também foi mais alto na população mais idosa.

*BMJ* 2000;320:1708-1712

### Idade também diminui a fertilidade em homens

Enquanto bem se sabe que a fertilidade feminina diminui com a idade, a fertilidade masculina não é bem aceita como idade dependente. Neste estudo com 8.500 casais, os autores demonstram que a chance de conceber em 6 meses após estar tentando diminui 2% por ano de idade do homem após os 24 anos. A probabilidade que demorará mais de 12 meses para conceber varia de 8% quando o homem tem menos de 25 anos para 15% quando ele tem mais de 35 anos.

*Hum Reprod* 2000;15:1703-1708

### Vaginose bacteriana aumenta o risco de aborto

Análise da flora microbiológica da vagina de 218 mulheres grávidas durante a sua primeira consulta de pré natal, sendo que 21 delas abortaram. A presença de *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis* esteve associada a um risco 5 vezes maior de desenvolver o aborto.

*Am J Obstet Gynecol* 2000;183:431-437

## Fertilidade Assistida

### ICSI após falha da FIV pode ser efetiva

A ICSI pode ser tentada dentro de algumas horas após a determinação de uma falha de fertilização pós FIV. Os autores analisaram dados de 32 ciclos de FIV onde houve falha de fertilização. Entre os 234 oócitos em metáfase II submetidos a ICSI de 'resgate', 60% mostraram sinais de fertilização, similar a taxa de fertilização da FIV (64,3%), mas inferior a taxa de fertilização da ICSI (82%). Foram produzidos 29 embriões frescos ou congelados, que geraram 6 gestações clínicas (21%), evoluindo para 3 gestações únicas e 1 gemelar a termo. Os autores recomendam que esta ICSI de resgate deveria ser feita apenas nos casos onde a qualidade do oócito não é o fator determinante de falha de fertilização e o mais cedo possível após a confirmação de falha de fertilização.

*Fertil Steril* 2000;73:1115-1119.

### Risco de câncer em crianças nascidas de mães submetidas a FIV

A possível associação entre câncer de ovário e indução de ovulação fez com que os autores procurassem uma possível associação entre risco de câncer pediátrico entre crianças nascidas pós FIV. É um estudo prospectivo de 332 crianças nascidas de 1254 mães submetidas a FIV, e as taxas de câncer pediátrico foram comparadas às da população geral. Não se encontrou casos de câncer na população de estudo, onde a taxa esperada seria de 1,7 casos, mas os autores enfatizam que a casuística é pequena, e recomendam que estudos prospectivos com grande casuística sejam feitos com este intuito para realmente afastar esta possibilidade.

*Cancer* 2000 Jun;88(12):2845-2847

### Redução de triplos para gêmeos

Compara a evolução de triplos cuja conduta foi expectante com a conduta de redução para gêmeos. Estudo prospectivo, com 148 mulheres com triplos, sendo 83 com conduta expectante enquanto 65 optaram pela redução a gemelar. A taxa de perda fetal não diferiu entre os grupos com 24 semanas de gestação, mas os casos onde a redução foi adotada tiveram menor taxa de prematuridade e de baixo peso, embora a mortalidade neonatal e perinatal não tenham diferido significativamente.

Em outro estudo com 127 mulheres com triplos, 36% escolheram a redução fetal a gêmeos e a taxa de bebê em casa neste grupo foi de 87%, sem diferença com o grupo que não escolheu a redução, de 90,1%. Além disso, a idade gestacional média no momento do parto não teve diferença estatisticamente significativa.

Hum Reprod 2000 Jul;15(7):1619-1623

Am J Obstet Gynecol 2000;183:454-459

#### **Dez minutos de repouso melhoram taxa de gravidez pós inseminação**

Os autores seguiram prospectivamente 95 casais (210 ciclos) com infertilidade sem causa aparente submetidas a inseminação intra-útero. Foram randomizadas para ter uma mobilização imediata ou permanecer deitadas por 10 minutos. Das que se mobilizaram imediatamente, 10% ficaram grávidas e das que permaneceram deitadas, 29% engravidaram, diferença significativa.

Fertil Steril 2000;74:509-511

#### **Taxa de partos muito baixa em mulheres após os 41 anos**

Somente 5% dos oócitos coletados em mulheres com 41 ou mais anos resulta em nascimento de uma criança viva. Foram examinadas as evoluções de 431 ciclos de FIV e ICSI em Israel, entre 1993 e 1998, de mulheres com esta idade. Dos ciclos, 87% chegaram a captação de oócitos, com média de 5,4 oócitos e 2,3 embriões por ciclo. A taxa de gravidez foi de apenas 12,4% e a taxa de parto de 4,5%. Após os 44 anos a taxa foi zero. Estes dados são consistentes com relatos prévios de literatura, e deveriam ser dito às pacientes.

Fertil Steril 2000;74:471-475

## Revisões e Atualizações

<b>Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future</b>	<u>Aslam I, Fisher S, Moore H, Dowell K, Thornton S.</u>	<i>Hum Reprod.</i> 2000 Oct;15(10):2154-2159
<b>Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF.</b>	<u>Rojansky N, Bendavid A, Meirsdorf S, Lewin A, Laufer N, Sufan A.</u>	<i>Fertil Steril.</i> 2000 Sep;74(3):476-81
<b>Imaging in male hypofertility and impotence.</b>	<u>Cornud F, Amar E, Hamida K, Thionna H, Haknan O, Moreau JE.</u>	<i>BJU Int.</i> 2000 Jul;86 Suppl 1:153-63
<b>Sexually transmitted diseases in adolescents.</b>	<u>Brewster PK.</u>	<i>Med Clin North Am.</i> 2000 Jul;84(4):869-89
<b>Vascular effects of environmental oestrogens: implications for reproductive and vascular health.</b>	<u>Dubey RK, Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, Jackson EK.</u>	<i>Hum Reprod Update.</i> 2000 Jul-Aug;6(4):351-63
<b>The LHRH antagonist cetrorelix: a review.</b>	<u>Reisman T, Schally AV, Brocard P, Riethmüller H, Engel J.</u>	<i>Hum Reprod Update.</i> 2000 Jul-Aug;6(4):322-31
<b>Laparoscopy in the "Normal" infertile patient: A question revisited.</b>	<u>Corson SL, Cheng A, Gutmann JN.</u>	<i>J Am Assoc Gynecol Laparosc.</i> 2000 Aug;7(3):317-24
<b>Clinical outcome in female patients with pelvic pain and normal pelvic US findings.</b>	<u>Harris RD, Holtzman SR, Poppe AM.</u>	<i>Radiology.</i> 2000 Aug;216(2):440-3
<b>Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance.</b>	<u>Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H.</u>	<i>J Mol Endocrinol.</i> 2000 Aug;25(1):35-42
<b>Evidence-based counselling for vasectomy.</b>	<u>Kenoghan JL.</u>	<i>Int J Clin Pract.</i> 2000 Jun;54(5):317-21
<b>Contraception.</b>	<u>Brill SR, Rosenfeld WD.</u>	<i>Med Clin North Am.</i> 2000 Jul;84(4):907-25
<b>Emergency contraception.</b>	<u>Welbery C.</u>	<i>Arch Fam Med.</i> 2000 Jul;9(7):642-6
<b>The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of literature.</b>	<u>Doukatis JD, Gordon M, Johnston M, Bulkin JA, Adachi JR, Ginsberg JS.</u>	<i>Thromb Res.</i> 2000 Jul 1;99(1):25-34
<b>Evaluation of the applicability of HRT as a preservative of muscle strength in women.</b>	<u>Meenenen IB, Samson MM, Verhaar HJ.</u>	<i>Maturitas.</i> 2000 Jul 31;36(1):49-61
<b>Effects of estrogens and hormone replacement therapy on breast cancer risk and on efficacy of breast cancer therapies.</b>	<u>Verheul HA, Costling-Benedict HJ, Kenemans P, Atzema WJ, Burger CW, Eden JA, Hammar M, Marden J, Purdie DW.</u>	<i>Maturitas.</i> 2000 Jul 31;36(1):1-17
<b>Menopause, oestrogens and arthritis.</b>	<u>Wicks AE, Cicuttini FM, Spector TD.</u>	<i>Maturitas.</i> 2000 Jun 30;35(3):183-99
<b>The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease.</b>	<u>Mosca L.</u>	<i>Arch Intern Med.</i> 2000 Aug 14;160(15):2263-72

## Reprodução & Climatério na CAPES

A revista **Reprodução & Climatério**, uma das mais lidas e referidas na área, possui avaliação **Qualis A** realizada pela CAPES. Esta é uma avaliação das revistas nacionais, que são classificadas de A, B ou C. Os cursos de pós-graduação são avaliados através de sua produção científica, e as publicações são classificadas, em ordem decrescente de pontuação, da seguinte maneira:

- Revistas indexadas com índice de impacto maior que a mediana do índice de impacto da área
- Revistas indexadas com índice de impacto menor que a mediana do índice de impacto da área ou Nacionais Qualis A
- Revistas Nacionais Qualis B
- Revistas Nacionais Qualis C

Este é um reconhecimento pelo trabalho desempenhado por **Reprodução & Climatério**, que constitui-se na única revista especializada patrocinada por três tradicionais Sociedades Brasileiras, a SBRH, SOBRAC e SOBRAGE.

Os agradecimentos aos autores, revisores e leitores!

## ALIRH

Prezados (as) sócios (as) da SBRH:

É com imensa satisfação que informo a todos os profissionais associados desta entidade, que teremos em Curitiba, de 27 de abril a 01 de maio de 2001, o mais importante evento de pesquisas em Reprodução Humana da América Latina.

Trata-se da **XVII Reunião da ALIRH – Associação Latino-Americana de Investigadores em Reprodução Humana**. Este evento acontece a cada dois anos, tendo sido realizado no Chile em 1999.

A próxima Reunião será realizada no Brasil e tenho a honra de ser o responsável por esta organização e o Presidente da Reunião.

Através desta quero convidar todos os pesquisadores em reprodução humana (no seu sentido amplo, médico e social, em ciências básicas e clínicas) a participarem, solicitando a sua inclusão na ALIRH bem como prepararem as suas pesquisas para apresentar no evento.

É importante informar que não há convidados para este evento. Os pesquisadores que desejam participar enviam os seus resumos de trabalhos para a Comissão Científica que, desde que aprovados, serão incluídos em apresentações e discussões específicas sobre o tema. Oportunamente serão oferecidas maiores informações sobre como enviar os resumos.

Prof. Dr. Rosires Pereira de Andrade  
Presidente da XVII Reunião da ALIRH  
Depto. de Tocoginecologia  
Maternidade do Hospital de Clínicas  
Rua Gal. Carneiro, 181 - Centro  
80060-150 - Curitiba - Paraná  
E-mail: [rosires@hc.ufpr.br](mailto:rosires@hc.ufpr.br)

*INFORMAÇÕES SOBRE A ALIRH OU COMO FICAR SÓCIO:*  
*Presidente da ALIRH: Dra. Ellen Hardy – CEMICAMP – Campinas - SP*  
*Caixa Postal 6181*  
*CEP 13081-970 - Campinas - SP*  
*Tel. (019) 289-2856/ 289-3207*  
*Fax. (019) 289-2440*  
*E-mail: [hardy@unicamp.br](mailto:hardy@unicamp.br)*  
*Prof. Dr. Rosires Pereira de Andrade*

## Novas Diretorias das Sociedades

Novas diretorias foram empossadas durante o último Congresso Brasileiro de Climatério e Ginecologia Endócrina, realizado em junho em São Paulo, tanto da SOBRAC como da SOBRAGE.

Pela **SOBRAC**, o Prof César Eduardo Fernandes foi reconduzido na presidência por mais um mandato, quando poderá dar continuidade ao excelente trabalho desenvolvido. Pela **SOBRAGE**, assume a presidência o Prof Rui Alberto Ferriani, que já fazia parte desta sociedade como secretário geral. Ambas as sociedades definiram, durante assembléia geral, que farão conjuntamente o próximo congresso brasileiro, a exemplo do que já vem ocorrendo, e anunciam para 2003 este importante evento científico brasileiro.

Também foi eleita recentemente a nova diretoria da **SBRH**, através de eleição direta de seus sócios. Assumirá a presidência o Dr Joaquim Costa Lopes, durante o próximo Congresso Brasileiro de Reprodução Humana, em Belém em novembro próximo.