

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) 602-2821 - Fax (16) 633-9633, 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

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
Salim Wehba
Sayonara de Almeida Freitas
Sebastião Freitas de Medeiros
Selmo Geber
Sônia Maria Rolim Rosa Lima
Técia Maria de Oliveira Maranhão
Tsutomoto Aoki
Vardeli Alves Moraes
Vicente Renato Bagnoli
Vilmon de Freitas
Wagner José Gonçalves
Walter Prata Pacce

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto
Dirceu Mendes Pereira
Edmund Chada Baracat
Nelson Vitiello

Nilson Donadio
Nilson Roberto de Melo
Newton Eduardo Busso

Editoração e Impressão

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



Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Alameda dos Jurupis, n° 943, sala 146 - Moema - São Paulo-SP
CEP 04088-002 – Tel: (11) 5055-6494 – Fax: (11)5055-2438

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

Joaquim Roberta Costa Lopes
Nilson Roberto de Melo
Hilton Pina
Elvio Tognotti
Claúdio de Barros Leal Ribeiro
Eduardo Pandolfi Passos
Caio Parente Barbosa
João Pedro Junqueira Caetano
Luciane Maria de Oliveira Brito
Rui Alberto Ferriani
Sebastião Freitas de Medeiros
Maria do Carmo Borges de Souza



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

Depto Ginecol Obstet, Fac Medicina Ribeirão Preto, USP, HC, 1° andar
CEP 14049-900 – Ribeirão Preto - SP
Tel: (16) 602-2821 – e-mail: raferria@fmrp.usp.br

Diretoria

Presidente
Vice – Presidente
Secretário Executivo
Tesoureiro

Rui Alberto Ferriani
Fernando Freitas
Ricardo Melo Marinho
Aloisio Bedone

Editorial 189

Agenda 191

Opinião

A Fertilização e suas Repercussões J. Weydson de Barros Leal 193

Atualização

Hipersecreção do hormônio luteinizante Vivaldo Naves de Oliveira
Sebastião Freitas de Medeiros 194

Hypersecretion of luteinizing hormone

A hipersecreção do LH na fase folicular inicial afeta a maturação do oocisto, acelera o consumo dos oocistos e está relacionada com baixas taxas de fertilização, esterilidade e a altas taxas de abortamentos espontâneos.

Sexualidade e climatério: influência de fatores biológicos, psicológicos e sócio-culturais Maria Elenita C. de Sampaio Favarato
José Mendes Aldrighi 199
Renério Fráguas Junior
Andréa Larissa Ribeiro Pires
Sônia Maria Rolim Rosa Lima

Sexuality and climaterium: influence of biological, psychological and cultural factors

O artigo analisa o impacto das mudanças que ocorrem no climatério sobre a sexualidade; bem como as modalidades de intervenção terapêutica.

Infertilidade e Emoção Cássia Maria Avelar
Leonardo A. Meyer de Moraes 203
Ricardo Mello Marinho
João Pedro Junqueira Caetano

Infertility and Emotion

O conhecimento dos aspectos psicológicos vivenciados pelos casais inférteis é de fundamental importância durante um tratamento de infertilidade.

O diabetes como agente teratogênico Marcelo Zuanassi Macari
Marilena Chinali Komesu 206
Ruberval Armando Lopes
Miguel Angel Sala

Diabetes as a teratogen agent.

Os autores realizam uma profunda revisão das malformações congênitas entre recém-nascidos de mães diabéticas

Artigos originais

Solicitações de reversão de laqueadura em um serviço de Esterilidade: o problema continua

Sterilization reversal solicitations in an infertility center: the same problem

A prevalência de pedidos de reversão de ligadura tubária em um serviço terciário de infertilidade se manteve alta na última década, sendo responsável por 13,8% dos casos novos registrados no período de janeiro de 1998 até junho de 2000.

Carlos Alberto Petta
Cecília Dantas
Maria Margarete Hidalgo
Luis Bahamondes

214

Seguimento de pacientes climatéricas em uma Unidade Básica e Distrital de Saúde

Follow-up of climacteric women at a basic and District Health Unit

A manutenção do uso da TRH e o seguimento ambulatorial no climatério estão ligados intimamente às condições de saúde e sociais da família da mulher climatérica.

Evaldo dos Santos
Silvio Antônio Franceschini
Rosana Maria dos Reis
Marcos Dias de Moura
Rui Alberto Ferriani
Marcos Felipe Silva de Sá

218

Efeitos da melatonina sobre as alterações do perfil lipídico e glicêmico em ratas expostas à luz contínua

Effects of melatonin on the alterations of the glicemic and lipidic profiles in rats exposed to continuous light

Em ratas, os níveis de glicemia, colesterol e triglicérides não se alteraram frente à pinealectomia física.

Marco Fábio Prata Lima
Aldo Benjamim Rodrigues Barbosa
Cléber Sérgio da Silva

223

Tratamento da infertilidade conjugal com a técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI)

Infertility treatment for couple using intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

A ICSI é uma técnica que fornece boas taxas de fertilização e transferência embrionária e aumenta as taxas de sucesso para casais inférteis.

Edson Borges Jr.
Assunto Iaconelli Jr
Tsutomu Aoki
Lia Mara Rossi-Ferragut
Claudia Chagas Rocha
Maria Eugênia M. Vieira
Ana Renata C. Medeiros
Wagner C.P. Busato
Fernando M. Calabresi

228

Relato de Caso

Gestação após administração do antagonista do GnRH (Cetrorelix) em ciclo de fertilização in vitro de acordo com o protocolo de múltiplas doses: Relato de Caso

Pregnancy after administration of midcycle GnRH antagonist Cetrorelix according to the mutiple dose protocol for in vitro fertilization: Case Report

Caso de gestação gemelar obtida após um ciclo de FIV-ICSI, em cujo protocolo de estimulação ovariana foi utilizado o FSH recombinante em associação com o antagonista do GnRH (Cetrorelix).

Dirceu M. Pereira
Emerson Barchi Cordts
Edir Catafesta
Jacqueline Tiemi Aranki
Litsuko Shimabukuro
Maria Cecília Romano Maciel

233

NOTÍCIAS

237

Índice Remissivo

238

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 tubárea. 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

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
Campinas, São Paulo

14 a 17/03

10^a Jornada de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Sinhá JunqueiraTel: (16) 610-0425, Fax: (16) 610-2422, marketing@supporte-ass.com.br
Ribeirão Preto, SP

28 a 31/3

10th Annual Congress International Society for Gynecologic Endoscopyinfo@eventsintl.com
Chicago, USA

3 a 5/4

Preimplantation Genetic Diagnosis, ESHRETel: +32-0-2269-0969, Fax: 2269-5600, eshre@pophost.eunet.be
Bruxelas, Bélgica

6 a 7/4

Mammalian oogenesis and folliculogenesis: in vivo and in vitro approaches - ESHRETel: +32-0-2269-0969, Fax: 2269-5600, eshre@pophost.eunet.be
Lisboa, Portugal

26-28/04

7^o Congresso Norte/Nordeste de Reprodução Humana & 2^o Simpósio Internacional de Ginecologia Endócrina e Endoscopia Ginecológica

Telefax: (84) 222-7444

27/4 a 1/5

XVII Reunião Anual da ALIRHe-mail: rosires@hc.ufpr.br
Curitiba, PR

14 a 18/5

XXI Encontro Paulista de Atualização em Ginecologia, Obstetrícia e MastologiaTel 11-56411512, fax 11-56413149
Águas de Lindóia, SP

25 e 26/5

III Congresso Baiano de Climatério e MenopausaTel: (71) 339-2339, Fax: (71) 339-2302
Salvador, Bahia

15-19/06

VII th International Congress of Andrology

Tel.: 415 - 764-4823

Fax: 415 - 764-4915

E-mail: asa@hp-assoc.com

Montreal - Canadá

1 a 4/7

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

Tel: 32-(0)2.269-0969; Fax: 32-(0)2.269-5600

e-mail: eshre@pophost.eunet.be

Lausanne, Suíça

1 a 5/8

XIV Congresso Brasileiro de Reprodução Animal

e-mail: cbra@cbra.org.br

Belo Horizonte, MG

09-11/08

XX Jornada Paraibana de Ginecologia e Obstetrícia VIII Encontro Paraibano de Climatério

Tel.: (83) 244-5555

João Pessoa - PB

6 a 9/9

The 2nd Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility

Tel: +972 3 5140000, Fax: +972 3 514007

Controversies@Kenes.Com

Paris, França

12 a 15/9

V Regional Meeting da ISGE e 2^o Congresso Brasileiro de Endoscopia Ginecológica e Endometriose

www.sobenge.com.br; e-mail: fviscomi@womens.com.br

São Paulo, SP

19 a 23/9

II Simpósio de Integração em Biologia da Reprodução

<aamresil@fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, SP

20 a 22/9

X Simpósio Internacional de Reprodução Humana e Climatério

Tel: (31) 3222-6599, sogimig@sogimig.org.br

Belo Horizonte, MG

22-25/09

3RD Amsterdam Menopause Symposium

Tel.: (31) 30 256-3588; Fax: (31) 30 256-3590

E-mail: symposium@marktvo.nl

Amsterdam

4 a 6/10

North American Menopause Society

www.menopause.org

New Orleans, USA

E V E N T O S

08-09/10

6th SEMINAR of the European Society of Contraception

Tel.: + 32 2 582-0852; Fax: + 32 2 582-5515;
e-mail: orgamed@village.uunet.be
Coimbra – Portugal

11 a 13/10

Reprodução Humana: presente e futuro - 10 do Setor de Reprodução Assistida do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Tel: (51) 316-8090 / 316-8503
Porto Alegre, RS

20 a 24/10

57th American Society for Reproductive Medicine

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

10/11

Simpósio Internacional de Medicina Fetal e Reprodução Assistida – Huntington São Paulo

Tel: (11) 5641-1512; Fax: (11) 5641-3149
São Paulo, SP

20 a 24/11

49º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

Telefax: (11) 5082-1474
São Paulo, SP

24/11-01/12

17th World Congress on Fertility and Sterility

Tel.: 61 3 9645-6311; Fax: 61 3 9645-6322; e-mail: wscn@convention.net.au
Melbourne - Austrália

2 a 5/12

9th World Congress of Gynecological Endocrinology

Fax: +41 91 7522942, hkinfo@mcr-on-line.com
Hong Kong

2002

24 a 27/2

VIII World Congress on Endometriosis

Tel: 205/978-5000; Fax: 205/978-5018; e-mail: asrm@asrm.org
San Diego, USA

10-13/04

7th Congress of the European Society of Contraception

Tel.: + 32 2 582-0852; Fax: + 32 2 582-5515
e-mail: orgamed@village.uunet.be
Genova - Itália

10 a 14/6

10th World Congress on the Menopause

Tel: +49-30-300 669-0; Fax: +49-30-305 73 91; e-mail: berlin@cop-hanser.de

Berlin, Germany

03-05/10

North American Menopause Society – 13th Annual Meeting

Tel.: 440 442.7550; Fax: 440 442.2660; e-mail: info@menopause.org
Chicago - USA

12 a 16/10

58th Annual Meeting American Society of Reproductive Medicine

Washington, USA

27 a 30/11

Congresso Brasileiro de Reprodução Humana – SBRH

SBRH- (11) 5055-6494
Porto Seguro, BA

18 a 21/11

VII Congreso de la Federacion Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad

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

2003

25 a 30/5

6th Congress of the European Menopause and Andropause Society

menopause@kenes.com
Israel

4 a 7/6

V Congresso Brasileiro de Climatério e Menopausa e III Congresso Brasileiro de Ginecologia Endócrina SOBRAC/SOBORAGE

04-06/09

8º Congresso Norte – Nordeste de Reprodução Humana

Tel: (71) 339-2339/2343; Fax: (71) 339-2302 / 332-4434
e-mail: humrepbahia@e-net.com.br
Salvador - Ba

18-20/09

North American Menopause Society – 14th Annual Meeting

Tel: 440 442-7550; Fax: 440 442-2660
e-mail: info@menopause.org
Miami - USA

21-26/09

XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics

Tel: (514) 286-0855; Fax: (514) 286-6066
e-mail: info@eventsintl.com; site: www.eventsintl.com
Santiago – Chile

11-15/10

59th Annual Meeting American Society of Reproductive Medicine

San Antonio - USA

A Fertilização e suas Repercussões

Com o advento da fertilização a nível laboratorial, a ginecologia passou a conviver com diferenciadas técnicas, todas buscando quase sempre, um primogênito para um casal infértil. Louvação para as famílias materna e paterna e festas entre parentes e amigos. Há contudo fatos que podem produzir repercussões como apreensão e angústia, desencadeadas quando uma gravidez ultrapassa ao desejado em todos seus aspectos, notadamente no que tange a quantidade, como nos casos de trigêmeos, quadrigêmeos e mais raramente nas gestações de quintuplos. Especifico essas três indesejáveis possibilidades, pois que a gemelar, com sua costumeira aparição, é até certo ponto motivo de inveja, pelos encantos que ela proporciona. Ao contrário e a partir de um segundo rebento, surgirão intensas preocupações, tangidas com o nascimento de trigêmeos, caracterizando gravidez múltipla e de alto risco. As drogas manipuladas buscando fertilização *in vitro* (FIV), são exatamente aquelas que, salvo melhor juízo, irão provocar hiper estímulos ovarianos, gerando certamente gravidezes bizigóticas, de incidência em torno de 30 a 35%. As conseqüências são por demais agressivas, notadamente pelas possibilidades observadas em FIV, de malformações e por anemia fetal e materna, de seríssimas conseqüências, ou acidentes de percurso como a pré-eclâmpsia em 35%, hipertensão e forte tendência a eclâmpsia propriamente dita, quadro clínico direcionado para a morte letal ou de nascimentos prematuros. Essas constatações foram extensivamente estudadas na Bélgica, através de um trabalho longitudinal, conhecido como “estudo epidemiológico”, realizado na região de Flaudens, e divulgado por Deron e col. em 1993, demonstrando que o número exagerado de gravidez múltipla é facilmente encontrado a partir das drogas indutoras de estímulo folicular.

A própria pesquisa mostrou, de forma a se tornar verdade verdadeira, que 90% dessas gestações são multifetais, assim denominadas por Cano e Pellicér, em 1997, e originadas dessa manipulação tecnológica, fato estatisticamente comprovado e ligado à maturidade, sabido que a gestação tem uma duração em tomo de 39,6 semanas, a gemelar com 37 semanas, a tripla com 34 semanas e a quádrupla com 31 semanas, estudo conduzido por Spelley em 1998 e publicado na Clin Perinatol. O assunto é inquestionável, principalmente quando está exemplificado pelo índice inaceitável da mortalidade fetal, fechado para maiores comentários, como afirmaram Botting e col., em 1987 através da revista Arch Dis Child. Atente-se para a mortalidade fetal em gravidez única de 1,2%, na gravidez gemelar de 5,3%, nas prenhez trigêmeas com 14,8% e em tomo de 22% nas prenhez quádruplas. Esse quadro de horror poderá ser banido, principalmente quando for conseguido, por novas técnicas, uma implantação segura para um ou dois embriões. Acima dessa quantidade, o especialista poderá ser enquadrado facilmente pela justiça brasileira, como consta na legislação nacional, especificamente subordinada a resolução do Conselho Federal de Medicina, publicada sob o número 1358/92. Talvez, em decorrência de vários casos divulgados no Brasil nesses últimos anos, venha a ser aprovado no Congresso Nacional, um projeto ligado a proibição de congelamento de embriões humanos e restrição para dois do número de óvulos que possam ser fertilizados em técnicas de reprodução assistida. Afinal, ninguém é de ferro e nossas mulheres devem ser tanto quanto possível protegidas, desde o coito fertilizante ao período de amamentação.

J. Weydson de Barros Leal
Ex-presidente da SBRH

Hipersecreção do hormônio luteinizante

Hypersecretion of luteinizing hormone

Vivaldo Naves de Oliveira, Sebastião Freitas de Medeiros

RESUMO

O hormônio luteinizante (LH), glicoproteína estruturada em duas subunidades com 121 aminoácidos e 4 sítios de glicosilação, é sintetizado pelos gonadotrofos hipofisários de modo pulsátil, em resposta aos pulsos de GnRH. Na foliculogênese o LH estimula a síntese basal de progesterona pelos folículos antrais menores que 7mm e de androstenediona e testosterona, de modo crescente, nos folículos maiores. No folículo dominante, que contém agora receptores para o LH nas células da granulosa, esta gonadotrofina induz a luteinização, atenuação da enzima P450 17 α e a síntese de progesterona. O pico de LH no meio do ciclo reinicia e completa a primeira divisão meiótica, inibe o inibidor da maturação do oocisto e estimula a síntese de prostaglandinas e proteínas líticas responsáveis pela extrusão física do oocisto. A hipersecreção do LH na fase folicular inicial afeta a maturação do oocisto, acelera o consumo dos oocistos e está relacionada com baixas taxas de fertilização, esterilidade e a altas taxas de abortamentos espontâneos. Os mecanismos responsáveis pela hipersecreção incluem as alterações na pulsatilidade, a elevação precoce do inibidor da maturação do oocisto, deficiência do fator atenuador do pico de LH e alterações nos moduladores intragonadais da ação do LH.

UNITERMOS: Hormônio Luteinizante; Hipersecreção; Oocito

Introdução

O hormônio luteinizante (LH), glicoproteína produzida pelas células gonadotrópicas da hipófise anterior, contém duas cadeias de aminoácidos, cadeia α com 92 resíduos e cadeia β , específica, com estrutura protéica composta de 121 aminoácidos. Seu dímero tem peso molecular de 29.000 daltons. Cada subunidade tem dois sítios de glicosilação ligados a asparagina, totalizando 30% da molécula em oligossacarídeos. Sua secreção e liberação das células gonadotrópicas da hipófise anterior é feita de maneira pulsátil, cujos pulsos estão sob o comando do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) produzido, também em pulsos, pelos neurônios do núcleo arqueado no hipotálamo e liberado na eminência média no sistema porta-hipofisário (Bergendahl *et al*, 1996).

A secreção de GnRH é modulada por centros cerebrais superiores através de neurotransmissores e pelo efeito dos estrogênios, progestogênios e peptídeos produzidos pelos folículos ovarianos (Kninght *et al*, 1990). A liberação pulsátil do GnRH é mediada por um mecanismo catecolaminérgico que pode ser modificado por esteróides ovarianos, endorfinas, dopamina, prostaglandinas, leucotrienos e citoquinas. Os

neurônios dopaminérgicos e as endorfinas têm um efeito inibitório sobre a pulsatilidade do GnRH via núcleo arqueado, enquanto os neurônios adrenérgicos exercem efeitos estimulantes, influenciando tanto a frequência como a amplitude das descargas do GnRH. A pulsatilidade do GnRH tem um papel permissivo na síntese e na secreção das gonadotrofinas hipofisárias.

Em nível hipofisário, na fase folicular precoce, os estrogênios promoverão a síntese, o armazenamento e a secreção mínima e basal das gonadotrofinas LH e FSH (hormônio folículo estimulante). Em concentrações elevadas os estrogênios levam a uma grande síntese e armazenamento, sendo poucas as mudanças na secreção. Os progestogênios, quando em níveis baixos e em presença de estrogênios, aumentam a secreção de LH hipofisário, respondendo ainda pelo início do pico do FSH. Em níveis elevados os progestogênios inibem a secreção das gonadotrofinas hipofisárias através da inibição dos pulsos do GnRH. Os androgênios produzidos pelos pequenos e médios folículos antrais são responsáveis pela atresia e, em níveis elevados, têm efeitos inibitórios sobre o hipotálamo e a hipófise.

Exibindo alguma diferença do LH, a secreção de FSH na fase folicular é regulada principalmente pelos estrogênios e inibina, ambos secretados pelas células da granulosa do folículo em desenvolvimento. No folículo, o FSH promove a aromatização dos androgênios secretados pela teca em estrogênios e, junto com estes, induz a proliferação da granulosa e formação dos próprios receptores nestas células. O pico de FSH no meio do ciclo induz a formação de receptores para o LH também nas células da granulosa do folículo

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da UFMT

Ambulatórios de Reprodução Humana e Climatério
Hospital Universitário Júlio Muller

Endereço para correspondência:

Sebastião Freitas de Medeiros

Av. Marechal Deodoro, 1055 apto. 1302

CEP: 78005-101, Cuiabá – MT, Brasil

Fone: (65) 322-7342

períovulatório, favorecendo alterações intrafoliculares necessárias para a expulsão física do óvulo.

Secreção de LH na Fase Folicular

A secreção de LH na fase folicular é regulada por uma combinação de fatores que inclui amplitude e frequência de pulsos do GnRH, níveis dos estrogênios e síntese de um peptídeo inibidor da secreção de LH por folículos ovarianos antrais menores (Pappa *et al*, 1999). Modificações na frequência da secreção do GnRH hipotalâmico influenciam a resposta hipofisária pela alteração na densidade e afinidade dos receptores dos gonadotrofos a este decapeptídeo (Sollenberger *et al*, 1990). Como vimos no tópico anterior, a influência dos estrogênios sobre a liberação do LH varia com a concentração e duração da exposição dentro de uma faixa crítica.

Em nível hipotalâmico os estrogênios exercem ação negativa sobre a síntese e liberação de GnRH. No entanto, quando seus níveis alcançam concentrações maiores que 200 pg/ml e estes níveis permanecem elevados por um período de dois dias, a ação passa a ser positiva, estimuladora. Neste compartimento, os progestogênios e androgênios atenuam a função dos neurônios secretores de GnRH, diminuindo sua produção. Em nível hipofisário os estrogênios favorecem a síntese e o armazenamento de LH e FSH pelo gonadotrofo, mas inibem a liberação destas gonadotrofinas na circulação. Os progestogênios só favorecem o gonadotrofo quando em níveis baixos, do contrário inibem a síntese e secreção do LH e FSH. Durante a foliculogênese tem sido aceito também a existência de um antagonismo funcional sobre a função dos gonadotrofos entre os pulsos de GnRH e a síntese de um fator atenuador do aumento das gonadotrofinas (GnSAF) sobre a liberação do LH. Este fator é o responsável pela manutenção dos níveis baixos de LH nos dias que precedem seu pico no meio do ciclo (de Koning, 1995; Van Dielen, 1995). Postula-se que qualquer alteração ou bloqueio na função ou secreção deste fator pode ser causa de hipersecreção de LH.

Os pulsos do LH variam na sua frequência e amplitude com a fase do ciclo, obedecendo à secreção pulsátil similar do GnRH. Na verdade tanto a amplitude como a frequência dos pulsos de LH refletem a influência dos estrogênios e progestogênios sobre o hipotálamo e a hipófise anterior. Pulsos mais frequentes favorecem a síntese e liberação de moléculas de LH e pulsos menos frequentes de maior amplitude, favorecem a secreção de FSH (Veldhuis, 1994). Na fase folicular inicial os pulsos têm menor amplitude e ocorrem a cada 90 minutos e na fase folicular tardia, pré ovulatória, os pulsos tornam-se mais frequentes e ocorrem a cada 70 minutos.

Ações do LH na Foliculogênese

No início do ciclo, nos folículos antrais recrutados, o LH estimula a expressão das enzimas 3- β hidroxisteróide desidrogenase e P450 scc, não interferindo na ação da P450 17

α (Filicori, 1999). Assim, as células tecais recém-formadas nos folículos antrais menores sintetizam progesterona em resposta ao LH, mantendo seus níveis basais na fase folicular precoce menores que 0,8 ng/ml. Folículos médios, medindo entre 7mm e 10mm já expressam a enzima P450 17 α sob ação do LH e sintetizam androstenediona e testosterona, androgênios passíveis de serem aromatizados em estrogênios. Os folículos maiores, entre 10mm e 15mm, com maior número de células tecais, produzem androgênios em quantidades crescentes pelo aumento progressivo das atividades das enzimas P450 scc e 17 α e pelo aumento nas quantidades circulantes do LH. Quando o folículo dominante adquire receptores para o LH também nas suas células granulosas, a elevação desta gonadotrofina induz a luteinização, com secreção predominante de progesterona. Esta modificação da função da célula, passando da síntese de androgênios para a de progesterona, é determinada e regulada pela elevação do LH e diminuição da atividade da enzima P450 17 α (Nakano, 1998).

As mudanças morfofuncionais que ocorrem no folículo durante toda a fase folicular são cardinais para a maturação final do óvulo. As funções das gonadotrofinas (FSH e LH) na completa estimulação da maturação folicular são conhecidas há mais de 50 anos. A teoria das duas células e duas gonadotrofinas indica que a ação sinérgica de FSH e LH é necessária para um perfeito desenvolvimento folicular e esteroidogênese ovariana adequada. Já na fase lútea tardia e início do ciclo seguinte há atenuação do feedback negativo dos estrogênios, resultando em aumento da secreção do hormônio foliculo estimulante, com estímulo, proliferação e crescimento das células da granulosa do novo *coorte* de folículos. Este aumento de FSH facilita a aromatização dos androgênios em estrogênios. O FSH durante a fase folicular controla os maiores eventos morfológicos e bioquímicos dos folículos. Assim, esta gonadotrofina responde pela formação da cavidade antral, indução ou ativação enzimática para a biosíntese de estrogênios e progestogênios e indução de receptores para o LH nas células granulosas.

O LH, liberado em pulsos, assegura a síntese dos androgênios testosterona e androstenediona pelas células da teca. Seu pico no meio do ciclo resulta no termino da primeira divisão meiótica e preparo do oocisto maduro recém liberado para fertilização. A ação do LH sobre o ovário tem início com sua ligação a receptores específicos nas células da teca (e posteriormente nas células da granulosa) ativando a adenilciclase, elevando o cAMP e interagindo com a Proteína Kinase C na inibição da produção ou ação dos peptídeos inibidor da maturação do oocisto (IMO) e inibidor da luteinização (IL). A produção normal destes peptídeos assegura a ovulação de um óvulo maduro em seu tempo apropriado e passível de fertilização, implantação e desenvolvimento normal do embrião.

Os oocistos dos folículos primordiais e antrais estão normalmente em repouso na fase de diplóteno da primeira divisão meiótica e permanecem assim até próximo à ovulação. Esta permanência do oocisto do folículo primordial na fase de diplóteno da meiose é garantida pelo IMO (Tsafirir *et al*, 1982). A inibição da produção ou da ação do IMO é dependente da elevação oportuna do LH no meio do ciclo, assegurando assim

a liberação de um óvulo com amadurecimento em tempo apropriado. Assim, a maturação prematura dos oocistos e a luteinização precoce do folículo são evitadas por estes fatores locais originados das células da granulosa, tendo ainda a participação da ativina. No final da foliculogênese o folículo precisa estar na fase apropriada de maturação para responder aos estímulos ovulatórios dos picos de LH e FSH. No ciclo normal a liberação de gonadotrofinas e maturação final do folículo coincidem porque a cronologia do pico de gonadotrofinas é controlada pela concentração de estradiol resultante do crescimento e da maturação folicular. Em um ciclo ovulatório normal o oocisto está maduro 36 a 48 horas antes da ovulação e a maturação oportuna é um pré-requisito para uma fertilização bem sucedida.

Hipersecreção do LH

Tem sido aventado que flutuações, ou mesmo hipersecreção, do LH na fase folicular, antes do desenvolvimento do folículo até a fase pré-ovulatória, afetam direta e adversamente a maturação do oocisto, resultando na liberação de um oocisto envelhecido, com reduzida capacidade de fertilização favorecendo uma gravidez com elevação da taxa de abortamento espontâneo (Balén *et al*, 1993). Concentrações iguais ou maiores que 10 UI/ml antes do dia 9 do ciclo têm sido aceitas como anormalmente elevadas (Regan *et al*, 1990). Os dados hoje disponíveis têm mostrado uma associação entre a hipersecreção de LH e pobre resultado reprodutivo, mesmo nas mulheres que ovulam espontaneamente (Heija *et al*, 1995). Embora muitos casos de abortamento possam ser atribuídos a anormalidades genéticas, alterações no trato genital materno, infecção ou distúrbios imunológicos, muitas vezes, a etiologia permanece obscura. Nos protocolos de investigações de infertilidade, a ultra-sonografia tem demonstrado que enquanto nas mulheres saudáveis a taxa de abortamento espontâneo recorrente é de 23%, nas mulheres com ovários policísticos, que habitualmente evoluem com hipersecreção de LH, esta taxa é de 80% (Carp *et al*, 1995; Bussen *et al*, 1999).

A associação de hipersecreção de LH durante a fase folicular com baixas taxas de fertilização e altas taxas de abortamento está baseada principalmente em estudos clínicos conduzidos em pacientes tratadas com fertilização *in vitro* ou simples indução da ovulação (Homburg *et al*, 1988; Regan *et al*, 1990). Os mecanismos envolvendo a associação da hipersecreção de LH com infertilidade e abortamentos repetitivos permanecem questionados (Mann *et al*, 1999). Receptores de LH estão presentes também no endométrio e o LH, em altas concentrações na fase lútea inicial, teria o potencial de alterar o metabolismo local dos estrogênios ou das prostaglandinas locais e perturbar a implantação do ovo.

Fisiopatologia da Hipersecreção do LH

A hipersecreção tônica do LH na fase folicular resulta

em maior produção de androgênios e anovulação crônica (Shoham *et al*, 1993; Abbud *et al*, 1999). A maior frequência de seus pulsos, em menor extensão, parece trazer outros prejuízos para a reprodução, desde uma foliculogênese anormal com menor proliferação, e menor número, de células da granulosa por folículo, acelera a depleção folicular (Flaws *et al*, 1997), luteinização precoce, amadurecimento prematuro do oocisto e assincronia entre a maturação citoplasmática e a maturação nuclear do óvulo. A diminuição terapêutica da secreção de LH tem sido associada a melhores resultados reprodutivos (Clifford *et al*, 1996).

Alterações da Pulsatilidade

Habitualmente um aumento nos níveis circulantes de estradiol pode resultar em aumento da amplitude dos pulsos de LH sem alterar sua frequência (Kazer *et al*, 1987). Reduzindo-se os níveis de SHBG ocorre aumento do estrogênio livre e maior sensibilidade do gonadotrofo ao GnRH. Do mesmo modo, uma maior produção ou conversão de testosterona e estrona em estradiol sensibiliza o gonadotrofo com incremento da amplitude dos pulsos de LH. Como em condições normais há redução da frequência dos pulsos de LH no período de sono, qualquer alteração neste padrão, e manutenção da frequência diurna igual àquela observada durante o sono, pode resultar em maiores níveis de LH. Na presença de níveis mais elevados de estradiol há atenuação do tono opioidérgico endógeno e do tono dopaminérgico, favorecendo a atuação do sistema neuronal adrenérgico com maior síntese e secreção de moléculas de GnRH pelos neurônios especializados (Cumming *et al*, 1984).

Elevação Precoce do Estradiol

Além de aumentar a sensibilidade do gonadotrofo ao GnRH e permitir um aumento na amplitude dos pulsos de LH, a elevação prematura do estradiol na fase folicular precoce induz, por ação não genômica, a maturação citoplasmática do oocisto, permitindo a liberação de cálcio e oscilação nas concentrações intracelulares deste íon (Tesarik e Mendonza, 1995). Em adição, o aumento do estrogênio parece ainda inibir a degradação das moléculas de GnRH em nível hipofisário, favorecendo sua hiperfunção. Estudos posteriores serão necessários para avaliar com maior precisão a influência do estradiol precocemente elevado sobre a qualidade do oocisto.

Inibição Precoce do Inibidor da Maturação do Oocisto

Do predomínio da secreção e função do inibidor da maturação do oocisto em relação ao peptídeo indutor da meiose, o oocisto no folículo primordial tem sua divisão suspensa na profase da primeira divisão meiótica. Na foliculogênese a síntese deste peptídeo pelas células da granulosa é inibida apenas no folículo periovulatório, como uma consequência da elevação brusca do LH e formação de receptores para esta gonadotrofina nas células da granulosa (Tsafrir e Pomerantz, 1986). Situações anormais que levam à

diminuição da síntese deste fator, como menor número de células da granulosa no folículo e/ou elevação precoce dos níveis de LH, podem permitir o reinício prematuro da meiose resultando em aumento do intervalo entre a conclusão desta divisão e a exposição deste óvulo, agora fisiologicamente envelhecido, ao espermatozóide.

Deficiência do Fator Inibidor da Secreção do LH

Alguns investigadores têm estudado a existência de um peptídeo ovariano (fator atenuador da elevação do LH, GnSAF), produzido pelo grupo de folículos menores, que seria capaz de impedir qualquer elevação precoce do LH. Teoricamente, alterações no sistema de GnRH ou na retroalimentação entre o gonadotrope e as células foliculares permitiriam a elevação prematura do LH com conseqüências já conhecidas (Balen e Jacobs, 1991).

Alterações dos Moduladores da Ação do LH

As ações do LH na teca, ou teca e granulosa luteinizadas, são moduladas localmente por fatores atenuadores e amplificadores (Brannstrom *et al*, 1997). Hidroxilases, GnRH, ativina, fator de necrose tumoral alpha (TNF α) e interleucina-1 inibem a ação do LH, diminuindo a secreção dos esteróides ovarianos. Por outro lado, insulina, fator de crescimento insulina-símile (IGF – I) e inibina aumentam a ação do LH, favorecendo a secreção dos androgênios. Equilíbrio harmonioso entre a função hipotálamo-hipofisária e fatores parácrinos e intrácrinos locais asseguram a foliculogênese normal (Richards, 1980). Assim, alterações locais isoladas podem amplificar a ação do LH durante a fase folicular, levando a manifestações clínicas compatíveis com a hipersecreção desta gonadotrofina.

ABSTRACT

The luteinizing hormone (LH), glycoprotein with two subunits containing 121 amino acids and four oligosaccharide units, is synthesized by gonadotrope cells in a pulsate way, in response to the pulses of GnRH. During folliculogenesis, the LH stimulates the base synthesis of progesterone by small antral follicles (<7mm), and androstenedione and testosterone by the follicles between 7–10mm. In the dominant follicle, with LH receptors in the granulosa cells, the LH promotes luteinization, decreases the quantity of P450 17 α enzyme, and induces the synthesis of progesterone. In the middle of the cycle, the LH surge completes and re-starts the first meiotic division, inhibits the oocyte maturation inhibitor, and stimulates prostaglandin and lytic proteins, responsible for the physical extrusion of the oocyte. The hypersecretion of LH, in the early follicular phase, affects oocyte maturation, accelerates the oocyte depletion, is related to lower rates of

fertilization, infertility, and higher rates of spontaneous miscarriages. Mechanisms involved in LH hypersecretion include abnormal pulsatility, early rise in estradiol levels, early inhibition of the oocyte maturation inhibitor, GnSAF deficiency, and intragonadal modulation abnormalities.

UNITERMS: Luteinizing Hormone; Hypersecretion; Oocyte

Referências Bibliográficas

- Abbud RA, Ameduri FK, Rao IS, Nett TM, Nilson JH.** Chronic hypersecretion of luteinizing hormone in transgenic mice selectively alters responsiveness of the α - subunit gene to gonadotropin-releasing hormone and estrogens. *Mol Endocrinol* 1999, 13: 1449.
- Abu-Heija AT, Fleming R, Yates RWS, Coutts JRT.** Pregnancy outcome following exposure to gonadotrophin – releasing hormone analogue during early pregnancy: comparisons in patients with normal or elevated luteinizing hormone. *Hum Reprod* 1995, 10: 3317.
- Balen AH, Jacobs HS.** Gonadotrophin surge attenuating factor: a missing link in the control of LH secretion? *Clin Endocrinol* 1991, 35: 399.
- Balen AH, Tan SL, Jacobs HS.** Hypersecretion of luteinizing hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993, 100: 1082.
- Brannstrom M, Mikuni M, Hedin L.** Intra-ovarian events during follicular development and ovulation. *Hum Reprod* 1997, 12: 51.
- Bergendahl M, Evans WS, Veldhuis JD.** Current concepts on ultradian rhythm of luteinizing hormone secretion in the human. *Hum Reprod Update* 1996, 2: 507.
- Bussen S, Sutterlin M, Steck T.** Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999, 14: 18.
- Carp HJA, Hass Y, Dolicky M, Goldenberg M, Mashlach S, Rabinovici J.** The effect of serum follicular phase luteinizing hormone concentrations in habitual abortion: correlation with results of paternal leukocyte immunization. *Hum Reprod* 1995, 10: 1702.
- Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L.** Does suppressing luteinizing hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Br Med J* 1996, 12: 1508.
- Cumming DC, Reid RL, Quigley ME, Rebar RW, Yan SS.** Evidence for decreased endogenous dopamine and opioid inhibitory influences on LH secretion in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1984, 20: 643.

- de Koning J.** Gonadotrophin surge-inhibiting/attenuating factor governs luteinizing hormone secretion during the ovarian cycle: physiology and pathology. *Hum Reprod* 1995, 10: 2854.
- Flaws JA, Abbud R, Mann RJ, Nilson JH, Hirshfield AN.** Chronically elevated luteinizing hormone depletes primordial follicles in the mouse ovary. *Biol Reprod* 1997, 57: 1233.
- Filicori M.** the role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril* 1999, 71: 405.
- Homburg R, Armar AN, Eshel A, Adams J, Jacobs HS.** The influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception and early pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome. *Br Med J* 1988, 297: 1024.
- Kazer RR, Kessel B, Yen SS.** Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65: 233.
- Knight PC, Lacey, M, Peter LJT, Whitehead AS.** Demonstration of a nonsteroidal factor in human follicular fluid that attenuates the self-priming action of gonadotropin releasing hormone on pituitary gonadotropes. *Biol Reprod* 1990, 42: 613.
- Mann RJ, Keri RA, Nilson JH.** Transgenic mice with chronically elevated luteinizing hormone are infertile due to anovulation, defects in uterine receptivity, and mid gestation pregnancy failure. *Endocrinology* 1999, 140: 2592.
- Nakano R.** Control of the luteal function in humans. *Sem Reprod Endocrinol*, 1997, 15: 335.
- Pappa A, Seferiades K, Fotsis T, Shevchenko A, Marselos M, Tsolas O, Messinis IE.** Purification of a candidate gonadotrophin surge attenuating factor from human follicular fluid. *Hum Reprod* 1999, 14: 1449.
- Pierce J, Parsons TF.** Glycoprotein hormones: structure, function. *Annu Rev Biochem* 1981, 50: 465.
- Regan L, Owen EJ, Jacobs RS.** Hypersecretion of luteinising hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 1990, 336: 114.
- Richards JS.** Maturation of ovarian follicles: actions and interactions of pituitary and ovarian hormones on follicular cell differentiation. *Physiol Rev* 1980, 60: 51.
- Shoham Z, Jacobs HS, Insler V.** Luteinizing hormone: its role, mechanism of action, and detrimental effects when hyper secreted during the follicular phase. *Fertil Steril* 1993, 59: 1153.
- Sollenberger MJ, Carlsen EC, Johnson ML.** Specific physiological regulation of LH secretory events throughout the human menstrual cycle: new insights into the pulsatile mode of gonadotropin release. *J Neuroendocrinol* 1990, 2: 845.
- Tesarik J, Mendoza C.** Nongenomic effects of 17 β -estradiol on maturing human oocytes: relationship to oocyte developmental potential. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 1438.
- Tsafrir A, Dekel N, Bar-Ami S.** the role of oocyte maturation inhibitor in follicular regulation of oocyte maturation. *J Reprod Fertil* 1998, 64: 541.
- Tsafrir A, Pomerantz SH.** Oocyte maturation inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 15: 157.
- Tsafrir A, Dekel N, Bar-Ami S.** The role of oocyte maturation inhibitor in follicular regulation of oocyte maturation. *J Reprod Fertil* 1982; 64: 541.
- Van Dielen JAMJ, de Koning J.** From basal luteinizing (LH) concentrations to the pre-ovulatory LH surge: titration of the physiological effect of gonadotrophin surge – inhibiting / attenuating factor. *Hum Reprod* 1995, 10: 3110.
- Veldhuis JD.** Pulsatile hormone release as a window into the brain's control of the anterior pituitary gland in health and disease: implications and consequences of pulsatile luteinizing hormone secretin. *The Endocrinologist* 1994, 4: 454.

Recebido em 24/01/2000

Aceito definitivamente em 25/04/2000

Sexualidade e climatério: influência de fatores biológicos, psicológicos e sócio-culturais

Sexuality and climaterium: influence of biological, psychological and cultural factors

Maria Elenita Corrêa de Sampaio Favarato⁽¹⁾, José Mendes Aldrighi⁽²⁾, Renério Fráguas Junior⁽³⁾
 Andréa Larissa Ribeiro Pires⁽⁴⁾, Sônia Maria Rolim Rosa Lima⁽⁵⁾

RESUMO

O climatério, período da vida da mulher situado entre os 40 e os 65 anos, constitui uma transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva. Diversas peculiaridades fazem parte desse período, como mudanças hormonais, a menopausa, alteração da estética física, mudanças psicológicas e nos papéis sociais o que pode redundar em significativo impacto para a sexualidade feminina. A literatura relata que a disfunção sexual foi observada em 25% a 33% das mulheres entre 35-59 anos e em torno de 51% a 75% naquelas ao redor dos 60-65 anos.

A presente revisão tem por objetivo analisar a influência dos fatores biológicos, psicológicos e sócio-culturais sobre a sexualidade no climatério, bem como as modalidades de intervenção terapêutica. Atenção especial deve ser dada por médicos e profissionais de saúde no sentido de se abordar aspectos da sexualidade, mesmo quando a paciente não apresente queixas espontâneas.

UNITERMOS: Sexualidade; Climatério; Menopausa

Conceito de Sexualidade

A sexualidade abrange o conjunto de fenômenos da vida sexual. Em geral, designa condutas e comportamentos relacionados à atividade sexual consciente e sua expressão funcional e afetiva; porém, apresenta extensa dimensão, visto que abrange as esferas biológica, psicológica e social, podendo assumir diferentes significados em cada campo do saber.

Segundo o enfoque da experiência e teoria psicanalíticas, “sexualidade” não designa apenas as atividades e o prazer que dependem do funcionamento do aparelho genital, mas toda uma série de excitações e de atividades presentes desde a infância que proporcionam um prazer irredutível à satisfação de uma necessidade fisiológica fundamental (respiração, fome, função de excreção, etc.), e que se encontram a título de componentes na chamada forma normal do amor sexual (Laplanche & Pontalis, 1992).

A Sexualidade no Climatério: Aspectos Gerais

A disfunção sexual constitui um termo genérico representado pelas alterações do desejo sexual, da excitação e do orgasmo, podendo também incluir as queixas sexuais dolorosas. Sabe-se que as transformações biológicas, sociais, psicológicas e interpessoais do climatério contribuem para a função sexual. Sarrel & Whitehead (1985) consideram que as alterações mais freqüentemente encontradas são perda do desejo sexual, perda da sensibilidade ao toque, secura vaginal, perda do orgasmo e vaginismo. Bachmann *et al* (1985) relatam diminuição significativa do interesse sexual em 50% das mulheres na pós-menopausa.

Sexualidade no Climatério: Determinantes Biológicos

O climatério caracteriza-se por uma deficiência de hormônios esteróides sexuais, resultante da insuficiência ovariana, secundária à diminuição dos folículos primordiais (FEBRASGO, 1995). Associada a esse hipostrogenismo descreve-se a síndrome climatérica, caracterizada por fogachos, irritabilidade, insônia, nervosismo, depressão, secura e irritação vaginal e outros.

A escassa produção estrogênica ocasiona uma redução da elasticidade e lubrificação vaginal que, por sua vez, podem acarretar dispareunia, vaginite, prurido e estenose, dificultando a relação sexual. A resposta sexual qualitativa tende a ser mantida, porém com diminuição de reações, no clítoris, nos pequenos lábios, início mais lento e menor intensidade na

⁽¹⁾ Instituto do Coração HC/FMUSP; Faculdade Saúde Pública-USP

⁽²⁾ Departamento Saúde Materno-Infantil Faculdade Saúde Pública USP; Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; NEPCOM (Núcleo de Estudos e Pesquisas sobre o Coração da Mulher Climatérica) InCor-HCFMUSP

⁽³⁾ Serviço de Interconsulta - Instituto de Psiquiatria HC-FMUSP

⁽⁴⁾ ASMUC (Ambulatório Saúde da Mulher Climatérica) - FSP/USP

⁽⁵⁾ Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo-DOG; ASMUC (Ambulatório Saúde da Mulher Climatérica) - FSP/USP

Endereço para correspondência:

Maria Elenita Corrêa de Sampaio Favarato
 InCor - HCFMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
 CEP 05304-900 – São Paulo – SP

lubrificação vaginal.

Alguns aspectos, entretanto, podem favorecer a preservação da sexualidade no climatério. Mulheres com relações sexuais regulares, apresentam diminuição da síndrome climatérica, pois o sêmen possui uma pequena concentração de estrogênio que mantém adequados o trofismo e a umidade vaginal. Cabe ressaltar que os androgênios agem periféricamente, sendo convertidos em estrogênio, que melhoram a lubrificação vaginal, e possuem ação central, estimulando a libido.

Sexualidade no Climatério: Determinantes Psicológicos e Sócio-Culturais

A sexualidade no climatério é influenciada por diversos fatores psicossociais, destacando-se o relacionamento da mulher com o parceiro, experiências da vida sexual, além de influências sociais e culturais do sexo.

O período de climatério pode ser vivenciado como uma nova etapa, onde ocorre um aumento de gratificações em diversas áreas existenciais, incluindo-se a melhora da sexualidade (Abreu, 1992). O amadurecimento existencial pode proporcionar maior segurança e confiança em termos de sexualidade e um relacionamento satisfatório. A redução das obrigações com os filhos e com a carreira resulta em maior tempo disponível para a relação afetivo-sexual com o parceiro. Mulheres cuja vida sexual foi marcada pelo temor da gravidez indesejada, encontram nessa fase maior liberação e alívio de tensão, visto que a menopausa a liberta do risco de gestação.

Por outro lado, alguns fatores psicossociais podem contribuir para um comprometimento da sexualidade no climatério. O fim da capacidade reprodutiva pode ser associado com a velhice, trazendo consigo uma ameaça assustadora, isto é, a morte iminente. Além disso, a menopausa pode ser interpretada como um marco concreto de perda da juventude, de antigos objetivos, metas existenciais e dos papéis sociais desempenhados anteriormente. O mito da beleza e eterna juventude dominam a sociedade moderna. Reforça-se, ainda, que para grande parte das mulheres ocidentais, independente de classe social, a maior preocupação no climatério, refere-se a degeneração física, particularmente, o envelhecimento corporal. A auto-estima pode ser afetada negativamente devido à visão estereotipada que nossa cultura induz em relação às pessoas de mais idade. As mulheres na menopausa veem-se menos atraentes e sentem que não são mais desejáveis sexualmente; decorrente disso, tornam-se inseguras, bloqueando o exercício de sua sexualidade.

Nas sociedades em que a mulher na pós-menopausa tem um papel social relevante, as disfunções sexuais são menos acentuadas (Davidson, 1985)

A disfunção sexual surge como um subproduto da interação deficiente do casal ou até mesmo da perda de interesse sexual do parceiro. Sarrel (1982), ressalta que doenças e o uso de medicamentos ou mesmo disfunção sexual do tipo erétil podem interferir na diminuição do interesse sexual

masculino, prejudicando o exercício do relacionamento sexual. No estudo de Bachmann *et al* (1985), a diminuição do interesse sexual foi atribuída à própria mulher, ao desinteresse ou disfunção sexual do parceiro e/ou relação conflituosa do casal.

Sexualidade no Climatério e Depressão

A depressão, além de outros sintomas, se caracteriza essencialmente pela presença de humor depressivo e/ou diminuição do interesse ou prazer em relação a atividades em geral bem como em relação a esfera sexual. A depressão, portanto, compromete diretamente a sexualidade.

O comprometimento da sexualidade decorrente da depressão assume importância devido sua elevada prevalência no início do climatério. É necessário diferenciar essa ocorrência, daquela encontrada na menopausa. A maioria dos trabalhos mais recentes não confirma a idéia de que ocorre uma maior prevalência de depressão na menopausa. Smith (1996), utilizando os nove critérios de "Hill", em cuidadoso levantamento de 94 trabalhos enfocando a depressão na menopausa, concluiu não existir evidências de causalidade entre menopausa e depressão. A perimenopausa, período em que se observa uma maior oscilação hormonal e que se superpõe ao período inicial do climatério, tem sido associada a um pico de prevalência de depressão (Jaszmann *et al.*, 1969; Bungay *et al.*, 1980; Stewart *et al.*, 1992; Hay *et al.*, 1994). Acredita-se portanto que esta oscilação hormonal seja mais importante para a ocorrência da depressão do que o nível estrogênico propriamente dito. A menopausa cirúrgica que se associa a uma queda hormonal brusca também foi associada a maior prevalência de depressão (Mckinlay & Mckinlay, 1989). O antecedente de transtornos depressivos (Avis *et al.*, 1994, Pearlstein *et al.*, 1997) e a disforia pré-menstrual (Abraham *et al.*, 1994, Woods & Mitchell, 1996) tem sido identificados como os principais fatores de risco para a ocorrência de depressão no climatério, sugerindo que esta não se restringe a aspectos específicos do climatério.

A depressão tem sido identificada como significativo fator de perda da libido e a ansiedade como a maior responsável pela baixa frequência de relações sexuais (Lauritzen, 1983). A disfunção sexual tem sido mais associada a transtornos psiquiátricos do que a sintomas decorrentes de baixa de estrógeno (Osborn *et al.*, 1988).

Esta maior ocorrência de depressão já é suficiente para comprometer significativamente a sexualidade da mulher no climatério, determinando a diminuição do relacionamento sexual e aumentando problemas conjugais (Kaplan & Sadock, 1996), o que por sua vez contribui para o agravamento do quadro depressivo. A falta de suporte psicológico pelo marido contribui significativamente para a ocorrência de depressão (Hallstrom, 1985).

Estudos têm mostrado que o estrogênio e a progesterona não possuem ação direta sobre o interesse sexual, via sistema nervoso central (Cooper, 1996). O hipostrogenismo, entretanto, ao acarretar secreta vaginal e vaginismo, compromete a qualidade da relação sexual (Pearce &

Hawton, 1996). Esse comprometimento pode determinar um impacto psicológico negativo e também comprometer o relacionamento conjugal contribuindo para o desencadeamento de depressão.

Terapêutica da Sexualidade no Climatério

Intervenção do Médico Ginecologista

A relação médico paciente

Freqüentemente é o médico ginecologista o primeiro a ter contato com essas pacientes, o que determina que sua intervenção deva incluir não apenas a terapêutica dos distúrbios ginecológicos/hormonais. A plena atuação médica pressupõe uma postura ativa, acolhendo e investigando disfunções sexuais, bem como a presença de depressão e fatores psicossociais que possam estar comprometendo sua paciente. A preparação básica nessa área é fundamental; porém, com freqüência os cursos médicos não fornecem esta formação, necessitando desempenho individual de cada profissional sobre o aprendizado da função sexual. Por outro lado, neste final de século, as mulheres têm conquistado maior expressão de sua sexualidade, fato que justifica a maior procura de auxílio médico, decorrente de problemas sexuais. Apesar disso, ainda hoje, depara-se com mulheres que camuflam suas queixas sexuais com outros sintomas.

Uma boa interação entre o profissional e a paciente favorece a redução de barreiras a respeito do assunto e possibilita a expressão de ansiedades e sentimentos. Estudos mostram a existência de uma relação direta entre uma adequada relação médico-paciente e a aceitação das orientações. De acordo com Ben-Zira (1976), o sucesso desse relacionamento é um excelente indicativo acerca da satisfação da paciente, bem mais do que a competência técnica atribuída ao médico.

A negligência ou incapacidade dos profissionais em estabelecer um relacionamento satisfatório e agradável, associa-se a um aumento de custos dos serviços de atenção à saúde feminina, pois incorre em uma maior tendência das pacientes de não cumprirem a conduta prescrita, induzindo-as a procurar outros médicos que satisfaçam suas necessidades, gerando duplicidade de ações para a solução de um mesmo problema.

A atuação prática

O ginecologista deve, a princípio, mostrar interesse e valorizar a queixa da paciente, pois se assim não proceder, toda atuação subsequente será infrutífera; faz-se, necessário, não impor valores ou preconceitos pessoais. O médico deve estar atento a uma eventual falta de entendimento da sua própria sexualidade, evitando que essa restrição possa interferir no atendimento à sua paciente.

O início da entrevista deve ser com perguntas simples e que facilitem a introdução de novas queixas, principalmente nas pacientes que se mostram menos favoráveis a esse diálogo. É importante não induzir, nem ser induzido e nunca insinuar.

De acordo com Goodson (1995), a sexualidade no climatério pode ser investigada com quatro argüições:

- a freqüência de relações sexuais mudou nos últimos anos?
- a satisfação na relação sexual se alterou desde a menopausa?
- tem ocorrido dores na relação sexual?
- houve mudança de comportamento sexual do parceiro?

No nosso entender é necessário acrescentar outras perguntas tais como:

- qual o método contraceptivo utilizado?
- existe alguma doença (ou problema sexual) em um dos parceiros?
- um dos parceiros faz uso de medicamento?
- fizeram alguma cirurgia?

É fundamental, pois, saber ouvir e interrogar sobre a experiência pessoal, relacionamento conjugal e outros, para que se faça um diagnóstico correto da disfunção sexual. A investigação psicológica deve ser integrada com os achados do exame ginecológico, como por exemplo, uma dispareunia ocasionada pela atrofia vaginal, ou até mesmo infecção.

A capacidade de ouvir e orientar, associada ao tratamento ginecológico, em grande parte é a solução para a disfunção sexual. Em algumas situações, entretanto, o ginecologista deve estabelecer seu limite de atuação e solicitar o tratamento em conjunto com um psiquiatra ou psicólogo. A indicação de antidepressivo pode ser realizada pelo próprio ginecologista, desde que ele esteja familiarizado com o uso dos mesmos. Em situação de não responsividade, ou depressões mais graves, o encaminhamento deve ser obrigatoriamente realizado. A prescrição do antidepressivo e a psicoterapia são métodos complementares e não excludentes.

Intervenção do Psicólogo

O psicólogo integrando a equipe interdisciplinar possibilita uma abordagem global a mulher que vivencia a fase de climatério, sendo que a atuação pode envolver:

• **Atendimento psicológico em grupo**

Proporciona importante troca de experiências e identificação entre os componentes, favorece a expressão de sentimentos, medos e fantasias e facilita a elaboração de novas metas e objetivos existenciais.

• **Psicoterapia**

O encaminhamento para psicoterapia pressupõe um esclarecimento mínimo ao paciente do que se espera com o atendimento psicológico.

A psicoterapia é de grande importância no tratamento dos sintomas psíquicos do climatério como insônia, irritabilidade e ansiedade mas, principalmente, nos relacionados à inadequação sexual. Além de apoio, possibilita a identificação das perdas que estão sendo vivenciadas nessa fase da vida bem como a compreensão do seu significado.

- **Psicoterapia de casal**

Quando estão envolvidos problemas de relacionamento conjugal, não apenas a mulher, mas, o casal, deve procurar auxílio na psicoterapia.

ABSTRACT

The climacterium, the period of life ranging from 40 to 60 years old is the transition from reproductive to non-reproductive stage. Some particular features of this life period, such as, hormonal and body changes, menopause, psychological and social changes may cause a great impact on female sexuality. Sexual dysfunction is observed in 25% to 33% of women between 35 to 39 years old and 51% to 75% in women in sixties. This review was done aiming to analyze the influence of biological, psychological and cultural factors in sexuality of climacteric women, as well, the therapeutic possibilities. Special attention has to be given by health workers for approaching sexuality even it patients do not claim for it.

UNITERMS: Sexuality; Climacteric; Menopause

Referências Bibliográficas

- Abraham S, Llewellyn JD, Perz J.** Changes in Australian women's perception of the menopause and menopause symptoms before and after the climacteric. *Maturitas* 1994; 20:121.
- Abreu MAL.** Compreensão holística da síndrome climatérica. Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro para obtenção do grau de Doutor – 1992
- Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass KA.** Longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4:214.
- Bachmann GA.** Correlates of sexual desire in postmenopausal women. *Maturitas* 1985; 7: 211.
- Ben-Zira Z.** The function of the professional's affective behavior in client satisfaction: a revised approach to social interaction theory. *J Health Soc Behavior* 1976; 17: 3.
- Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK.** Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. *Br Med J* 1980; 281:181.
- Coope J.** Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas* 1996; 23(2): 159.
- Davidson JM.** Sexual behavior and its relationship to ovarian hormones in the menopause. *Maturitas* 1985; 7:193.
- Goodson L, Lopes GP.** Entrevista Sexológica em Ginecologia. *GO Atual* 1995; 11/12: 79.
- Hallstrom T, Samuelsson S.** Mental health in the climacteric, the longitudinal study of women in Gothenburg. *Acta obstet Gynecol Scand* 1985;130(suppl): 13.
- Jazmann I, Van Lith N, Zaat J.** The perimenopausal symptoms the statistical analysis of a survey (Part A & B). *Med Gynecol Soc* 1969; 4: 268.
- Laplanche & Pontalis.** Vocabulário da Psicanálise. São Paulo: Editora Martins Fontes, 1992; 476.
- Kaplan HI & Sadock BJ.** *Comprehensive Textbook of Psychiatry VI* Edited 1996; 1123.
- Lauritzen C.** Biology of Female Sexuality in Old Age. *Z Gerontol* 1983; May; 16 (3): 134.
- McKinlay SM & McKinlay JB.** The impact of menopause and social factors on health. *Menopause Evaluation, Treatment, and Health Concerns* 1989; 137.
- Osborn M, Hawton K, Gath D.** Sexual dysfunction among middle aged women in the community. *Br Med J* 1988;296:959.
- Pearce MJ, Hawton K.** Psychological and sexual aspects of the menopause and HRT. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996;10: 385.
- Pearlstein T, Rosen K, Stone AB.** Mood disorders and menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:279.
- Pfeiffer E, Verwoerdt A, Davis G.** Sexual behavior in middle life. *Am J Psychiatry* 1972; 128: 1262.
- Priest R, Crisp A.** The menopause and its relationship with reported somatic experiences, in *Psychosomatic Medicine in Obstetrics and Gynecology*. Edited by Morris N. Basel, Switzerland, Karger, 1972; 605.
- Sarrel PM.** Sex problems after menopause: a study of fifty married couples treated in a sex counseling programme. *Maturitas* 1982; Dec; 4:231.
- Sarrel PM.** Whitehead, M.I. Sex and menopause: defining the issues. *Maturitas* 1985; 7: 217.
- Stewart D, Boydell K, Derzko C.** Psychologic distress during the menopausal years attending a menopause clinic int. *J Psychiatry Med* 1992; 22: 213.
- Smith LN.** Causality, menopause, and depression: a critical review of the literature[see comments. *BMJ*, 1996; 313(7067): 1229.
- Woods NF, Mitchell ES.** Patterns of depressed mood in midlife women; observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health*, 1996; 19:111.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 13/04/2000

Aprovado em: 20/05/2000

Infertilidade e Emoção

Infertility and Emotion

Cássia Maria Avelar, Leonardo Augusto Meyer de Moraes,
Ricardo Mello Marinho, João Pedro Junqueira Caetano

RESUMO

Os aspectos psicológicos vivenciados pelos casais inférteis apresentam certas particularidades, podendo interferir na relação do casal, nas relações familiares e sociais e, em alguns casos, também no desempenho profissional. O conhecimento destas particularidades é de fundamental importância para que possamos ajudar esses casais durante o tratamento de infertilidade.

UNITERMOS: Infertilidade; Psicológico; Estresse

Quando um casal resolve ter um filho, nunca imagina deparar com a questão da infertilidade, pois procriar parece ser algo inerente a todo ser vivo. Em geral, os casais acreditam que são férteis e esperam que possam conceber tão logo suspendam o método contraceptivo em uso. Mas quando o tempo passa e a gravidez não vem, surge um misto de ansiedade e preocupação. Após um período de tentativas, que geralmente gira em torno de um ano a um ano e meio (12 a 18 meses), estes casais se vêem diante de uma situação inesperada. Ocorre muitas vezes a negação, num estágio inicial, quando acredita-se que o “problema” vai se resolver por si só pois, quando se irrompe um fato inesperado e dramático na vida da pessoa, ela se vê diante de uma realidade que nunca imaginava vivenciar, vislumbra aquela fantasia de que certas coisas, ruins é claro, só acontecem com os outros.

Assim, a infertilidade pode ser considerada como sendo uma enfermidade que transcende os limites do orgânico, pois sua presença implica na interrupção do projeto de vida dos casais envolvidos. Para a maioria das pessoas, ter filhos e formar uma família são metas em determinado momento de sua evolução pessoal ou do casal. Estar impedido de alcançar esta meta pode produzir uma crise que afeta principalmente o bem estar psíquico, interferindo na relação do casal, nas relações familiares e sociais e, em alguns casos, também no desempenho profissional.

O impacto desta crise sobre o casal, embora ocorra de forma similar no homem e na mulher, desenvolve-se de maneira distinta. Na mulher, a comoção causada pela infertilidade geralmente independe de quem apresenta a alteração responsável pela dificuldade de engravidar. Entretanto, a profundidade da crise psicológica no homem é bem mais acentuada quando o problema reprodutivo está relacionado a ele.

As relações sociais e familiares tendem a se tornar

afetadas devido a diversos fatores, em especial quando o casal resolve manter sua infertilidade em segredo. Algumas situações provocam grande sofrimento, tais como reuniões onde são comentados assuntos relacionados a filhos, em especial quando o casal é questionado a respeito. Por outro lado, mitos e crenças socialmente partilhados, como por exemplo as associações entre fertilidade e virilidade e entre fecundidade e feminilidade, podem contribuir para a inadequação do casal. Em alguns casos, esta situação pode influenciar até mesmo o rendimento no trabalho, tanto pelo estresse emocional quanto pelo tempo consumido pelo tratamento.

A questão religiosa pode apresentar influência em alguns casos, principalmente quando alguns pontos do tratamento contradizem os princípios religiosos do casal. Entretanto, deve-se ressaltar que muitas vezes a fé religiosa atua como fator de apoio para quem a segue.

No princípio dos anos 80, numerosos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar se a infertilidade poderia conduzir a problemas psicológicos. Após um longo período de pesquisas, viu-se claramente que a patologia emocional ou psicológica que freqüentemente se nota em homens e mulheres inférteis é atribuída à reação do casal frente à infertilidade.

Recentemente, pesquisas foram conduzidas com o objetivo de se determinar quais as dificuldades vividas pelos casais como consequência da infertilidade. Diferentes estudos têm demonstrado que o impacto da infertilidade sobre o funcionamento psicológico é complexo e está influenciado por vários fatores. Este quadro específico de sofrimento vivenciado, em maior ou menor grau, por todas as pessoas que estão tentando ter um filho e não conseguem, pode ser definido dentro dos transtornos adaptativos. Sua característica essencial é o desenvolvimento de sintomas emocionais ou comportamentais em resposta a um componente psicossocial identificável. A expressão clínica consiste num mal-estar superior ao esperado, dada a natureza desse fator, ou numa deterioração significativa da atividade social, profissional ou acadêmica.

Assim, o recebimento do diagnóstico de infertilidade

pode envolver diversas reações emocionais, tais como: choque, ansiedade, angústia, culpa, humilhação, alívio (diante de uma causa precisa, principalmente depois de um longo período de incertezas), sensação de desafio, aceitação.

O ajustamento emocional envolve um certo tempo e o processo é descrito como uma sequência de estágios:

1) Choque, torpor ou negação num primeiro momento, os quais podem não ocorrer em alguns casos, principalmente quando o casal já apresentava alguma questão orgânica anterior ao relacionamento.

2) Angústia diante da situação. No decorrer de um período, a situação indesejada gera ainda sentimentos de ansiedade, impotência, raiva, barganha e protesto.

3) Tristeza e desesperança, principalmente quando não se tem informação ou acesso ao tratamento específico.

4) Gradual ajustamento e aceitação, quando o casal começa a pensar em qual o caminho irá percorrer.

Estas etapas foram descritas por Elisabeth Kubler-Ross em seus estudos sobre acontecimentos trágicos e inesperados. O modelo não deve ser tratado como uma fórmula rígida, pois variações desta seqüência clássica podem ocorrer dependendo de cada indivíduo, de sua personalidade e atitudes, da estruturação do casal e do cuidado da equipe ao abordar a questão. Porém, não há como negar que os casais se sentem emocionalmente vulneráveis diante de tal situação.

Ao procurarem um especialista em infertilidade, muitos casais geralmente já vivenciaram esta ampla variedade de emoções conflitantes. Com a procura de um tratamento de infertilidade surgem as necessidades médicas, passando o tratamento a determinar a rotina do casal. É nesta realidade, muitas vezes excessivamente técnica e rigorosa, que se faz necessário levar em conta que por traz da questão orgânica existe um sujeito, ou um casal, único em seus sentimentos e que deve ser tratado de um modo integrado. É importante a visão multidimensional do paciente para que se discuta cada caso, abordando tanto os aspectos físicos quanto os aspectos psíquicos e emocionais mobilizados na situação.

Os aspectos psicológicos envolvidos no tratamento da infertilidade têm como base a conjunção de uma série de circunstâncias, as quais os pacientes têm que enfrentar quando decidem por essa opção: aspectos emocionais, financeiros, demanda física do tratamento, processos legais, éticos e morais dentro da comunidade.

O papel do psicólogo, neste contexto, é o de abrir um campo de reflexão para analisar o sofrimento psíquico destes casais, oferecendo um estrutura que possa acolher o caráter traumático deste momento.

Inicialmente, a proposta é oferecer uma entrevista onde é avaliado o estado emocional em que o casal se encontra, para que se possa direcionar o atendimento durante o tratamento. É importante escutar o que o casal traz, propiciar um espaço onde se possa falar da história de suas vidas, dos projetos, medos, fantasias e expectativas. Além disto, é importante ressaltar a questão de este ser um tratamento que lida com possibilidades, uma vez que poucos casais se dão conta realmente de que, ao fazer um tratamento de infertilidade, estão fazendo um tratamento de tentativa de gravidez, sendo

uma tentativa e não uma garantia de que dentro de nove meses terão um bebê nos braços. Existe, ainda, a possibilidade de uma eventual gestação gemelar ou múltipla que deve ser levada em consideração e discutida pelo casal.

A seguir, oferecer ao casal a possibilidade de um seguimento das entrevistas no decorrer do tratamento. Este é um período considerado particularmente delicado por suscitar emoções, às vezes divergentes, de um otimismo e esperança no início, passando por um período de ansiedade e estresse ao longo do tratamento, culminando em alegria ou tristeza diante do resultado obtido.

Na última etapa, quando o casal recebe o resultado, tanto positivo quanto negativo, oferecer um atendimento individual ou em grupo para que sejam discutidas perspectivas futuras ou as particularidades psicológicas de uma gravidez originada de um tratamento de reprodução assistida.

É importante ressaltar que, independentemente do resultado, esta experiência tende a aproximar os casais. Ao decidirem por um tratamento de infertilidade, o casal chega a um acordo onde ambos aceitam investir tempo, dinheiro, esforço físico e psíquico. A capacidade exigente para uma experiência tão pessoalmente angustiante deixa muitos casais com a auto-estima renovada e uma sensação de segurança. Este pode ser um momento adequado para o casal reestruturar suas prioridades.

Se o casal se sentir distante e fragilizado, deve-se considerar uma ajuda terapêutica. Este é um recurso útil e valioso que pode ajudar a atravessar este momento. A oportunidade de expressar e elaborar os sentimentos pode ser importante para a recuperação e reestruturação frente às perdas.

Devemos lembrar também que um tratamento de infertilidade pode ser traumático para um casal ou não passar de uma lembrança dolorosa para outro casal que tenha encontrado meios de superá-lo e elaborá-lo psiquicamente.

Portanto, devemos ter em mente que em alguns casos vamos encontrar pessoas atravessando um período de fragilidade emocional e psíquica que poderá influir em suas relações interpessoais. Este fato deve ser reconhecido e compreendido para que um suporte adequado seja oferecido a estes casais.

ABSTRACT

The infertile couple use to experience some psychological stress and this may cause troubles in their relationship, home circle and social relations and sometimes, in their professional life. The knowledge with regard these problems is very important, so we can help the couple during their infertile treatment.

UNITERMS: Infertility; Psychologic; Stress

Leituras Recomendadas

- Boivin J, Andersson L, Skoog-Svanberg A, Hjelmstedt A, Collins A, Bergh T.** Psychological reactions during in-vitro fertilization: similar response pattern in husbands and wives. *Hum Reprod* 1998;13:3262.
- Boivin J, Takefman J.** Impact of the in-vitro fertilization process on emotional, physical and relational variables. *Hum Reprod* 1996;11:903.
- Edelman R, Connolly K.** Psychological aspects of infertility. *Br J Med Psychol* 1986;59:209.
- Mahlstedt P, Mscduff S, Berenstein J.** Emotional factors and the in-vitro fertilization and embryo transfer process. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1987;4:232.
- Oddens B, Tonkelaar I, Nieuwenhuysse H.** Psychosocial experiences in women facing fertility problems-a comparative survey. *Hum Reprod* 1999;14:255.

Recebido em: 24/05/2000

Aceito em: 04/08/2000

O diabetes como agente teratogênico

Diabetes as a teratogen agent.

Marcelo Zuanassi Macari, Marilena Chinali Komesu, Ruberval Armando Lopes, Miguel Angel Sala

RESUMO

Os autores realizam uma profunda revisão das malformações congênitas entre recém-nascidos de mães diabéticas. São discutidas as possíveis causas responsáveis por estas anomalias, assim como as medidas preventivas para diminuir as taxas de malformações.

UNITERMOS: Diabetes; Malformações; Teratogênese

Introdução

Até a década de 1960 existiam controvérsias sobre a presença de maior taxa de anomalias congênitas entre os recém-nascidos de diabéticas, devido, provavelmente, à presença de outras alterações perinatais, como a síndrome do desconforto respiratório, prematuridade e morte fetal inexplicada. Mølsted-Pedersen *et al* (1964) demonstraram, inequivocamente, o aumento da taxa de malformações congênitas em filhos de diabéticas, considerando malformação toda anomalia estrutural identificável ao exame físico ou aos raios X até o 10º dia de vida, definição adotada na maioria dos estudos posteriores. A melhoria no controle do diabetes materno diminuiu a mortalidade neonatal, fazendo das malformações congênitas a maior causa de morte entre os nascituros de diabéticas.

Embora a incidência varie com a população estudada, com o grau de controle metabólico, com a acuidade da pesquisa das anomalias e com o envolvimento vascular, a taxa de malformações congênitas macroscópicas em filhos de diabéticas situa-se entre 6 e 10% (Chung & Myrianthopoulos, 1995).

As anomalias congênitas macroscópicas são quatro vezes mais comuns entre diabéticas, ao passo que não há diferença significativa nas anomalias menores. As anomalias fatais e as múltiplas são significativamente mais comuns em filhos de diabéticas, ocorrendo o mesmo quadro em material de autopsias (Pedersen, 1979). Day & Insley (1976) demonstraram que a taxa de malformações entre mães diabéticas insulino dependentes é 3 vezes maior que nas diabéticas controladas com dieta ou hipoglicemiante, nas mulheres com diabetes gestacional ou no grupo controle.

As malformações congênitas estão associadas com o

controle inadequado da glicemia no primeiro trimestre da gestação. Da mesma maneira, as malformações aumentam significativamente na presença de complicações vasculares na gestante diabética (Reece *et al*, 1998). Mølsted-Pedersen *et al* (1964) demonstraram que o tipo clínico do diabetes e o tipo de tratamento estão correlacionados com a produção de defeitos esqueléticos, sendo que as anomalias mais severas ocorrem entre nascituros de mães diabéticas com retinopatia ou nefropatia vascular.

Em resumo, as anomalias congênitas são significativamente mais freqüentes, mais graves e, em geral, múltiplas em filhos de mães diabéticas e esses aspectos são reforçados com a gravidade do diabetes materno, de acordo com a classificação de White.

Malformações

A relação entre diabetes materno e anomalias congênitas é inespecífica, *i.e.*, ocorre um aumento da incidência e gravidade dos tipos usuais de anomalias. Em exaustiva revisão da literatura, Kucera (1971) relata 340 malformados entre 7101 nascituros de mães diabéticas (4,8%), taxa sete vezes maior que entre não diabéticas. Na comparação da taxa de anomalias específicas em determinado sistema orgânico, foram descritas: anomalias espinais, *situs inversus* e anomalias esqueléticas macroscópicas (105, 43 e 20 vezes mais freqüente entre filhos de diabéticas, respectivamente). Na série de Pedersen (1979) foram registrados 4 casos de regressão caudal total (600 vezes mais comum que na população geral) e incidência dobrada de lábio leporino e fenda palatina. Da mesma maneira, os filhos de diabéticas com controle inadequado da doença apresentam risco 10 vezes maior de defeitos do tubo neural que na população geral (Milunski, 1982).

As anomalias mais características do tubo neural são a síndrome da regressão caudal, a anencefalia e a microcefalia. A primeira, apesar de rara, pela sua especificidade, é a lesão mais comumente associada aos filhos de diabéticas (Kucera,

Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia (Setor de Patologia) da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Miguel A. Sala
R. Rui Barbosa, 522 - apto. 112
14015-120 - Ribeirão Preto - São Paulo

1971). A síndrome inclui um amplo espectro de malformações que varia desde a agenesia coccígea até a agenesia de vértebras torácicas e sacro-coccígeas, com severa deficiência neurológica associada, às vezes, com defeitos do palato e dos arcos branquiais. A anencefalia é a anomalia mais comum do sistema nervoso central em filhos de diabéticas, sendo a microcefalia menos comum, com incidência de um para cada 7000 gestações diabéticas (Chung & Myrianthopoulos, 1995).

As anomalias mais comuns do aparelho digestivo em filhos de diabéticas são a atresia duodenal e ano-retal, e a síndrome de cólon esquerdo curto. Algumas destas anomalias apresentam-se associadas à síndrome da regressão caudal. A síndrome do cólon esquerdo pequeno, assim como a cardiomiopatia hipertrófica, pode ser descrita como uma alteração do desenvolvimento e não propriamente como malformação, uma vez que ocorre após o período crítico da organogênese. A síndrome caracteriza-se pelo diâmetro pequeno do cólon esquerdo desde o ângulo esplênico até o reto. A associação entre esta síndrome e o diabetes insulino dependente foi assinalada por Davis *et al* (1974). Alguns autores acreditam que esta síndrome não seja tão benigna como sugerido inicialmente. Embora de etiologia obscura, foi sugerido que a hiperglicagonemia poderia causar a síndrome, inibindo a motilidade gastrointestinal (Stewart *et al*, 1977). Quando identificada prematuramente e com tratamento conservador, a resolução é espontânea durante o período neonatal. Philippart *et al* (1975) opinam que, se persistirem os sintomas além do período neonatal imediato, tratar-se-ia de doença de Hirschprung.

A anomalia cardíaca mais comum entre filhos de diabéticas é a transposição de grandes vasos, seguida de lesões dos septos atrial e ventricular e da coarctação da aorta (Kucera, 1971). Embora a cardiomiopatia hipertrófica é identificada em autópsias de filhos de diabéticas há mais de 50 anos, foi somente em 1984 que Wolfe observou uma forma peculiar de estenose sub-aórtica. Esta entidade neonatal pode estar acompanhada de falha cardíaca congestiva sintomática, secundária à obstrução do fluxo ventricular esquerdo. Entretanto, mais da metade das crianças de diabéticas insulino-dependentes com hipertrofia do miocárdio são assintomáticas. É importante diferenciar a cardiomiopatia de outras formas de doenças cardíacas estruturais congênitas, mediante a avaliação ecocardiográfica nos filhos de diabéticas com sintomas cardíaco-respiratórios. Ainda que a sua patogênese seja desconhecida, a incidência da cardiomiopatia hipertrófica em filhos de diabéticas insulino-dependentes aumenta na presença de hiperglicemia materna (Reller *et al*, 1985). Breitwieser *et al* (1980) relatam um caso de cardiomiopatia hipertrófica em criança hiperinsulinêmica de mãe diabética não insulino dependente. Foi sugerido que a maior causa do seu desenvolvimento seja a hiperinsulinemia fetal, uma vez que a cardiomegalia pode ser provocada experimentalmente com um modelo de hiperinsulinemia fetal em primatas (Susa *et al*, 1979). Apreciável melhora desta entidade ocorre *in utero* em associação com a melhoria do controle glicêmico fetal (Kleinman *et al*, 1986). A cardiomiopatia hipertrófica se resolve espontaneamente num período de semanas a meses sem seqüelas identificáveis. A

entidade pode não ser sempre benigna no período neonatal, sendo descrita a morte de crianças afetadas, ainda que sofrendo simultaneamente da síndrome do desconforto respiratório (Halliday, 1981).

A síndrome da heterotaxia víscero-atrial caracteriza-se pela quebra da assimetria da estrutura do corpo. Morishima *et al* (1996) demonstraram que a hiperglicemia materna interfere no desenvolvimento da assimetria e os fatores genéticos influem no potencial do fator ambiental como causa da heterotaxia. Lin *et al* (1998) descreveram numa criança de mãe diabética uma entidade que denominaram heterotaxia óculo-aurículo-ventricular consistente em veia cava inferior esquerda, veia cava superior bilateral, defeitos cardíacos, agenesia sacra, macrostomia e anomalias auriculares bilaterais. A artéria umbilical única é 5 vezes mais freqüente em filhos de diabéticas, associada em 30% dos casos com outras anomalias (Kucera, 1971).

As lesões gênito-urinárias mais comuns são: hidronefrose, agenesia renal e duplicação ureteral, comumente associadas com fácies de Potter, divertículo de Meckel e atresia duodenal (Kucera, 1971).

Gripp *et al* (1999) relatam malformações múltiplas (afalia, estenose anal, tetralogia de Fallot, anomalias cardíacas e vertebrais múltiplas incluindo agenesia do sacro, e malformações do SNC), em criança de sexo masculino, filho de gestante com diabetes pobremente controlado. Os mesmos autores descrevem mais duas crianças de sexo feminino, de mães diabéticas, com malformações múltiplas, incluindo atresia anal e fistula reto-vaginal, anomalias do SNC, cardíacas e vertebrais.

Etiologia

A etiologia das malformações é desconhecida, sendo provável que a correção inadequada da homeostasia metabólica origine um ambiente desfavorável para o embrião. Entre as explicações aventadas para justificar a alta taxa de malformações em filhos de diabéticas incluem-se a predisposição genética, hiperglicemia, hiperinsulinemia, estresse oxidativo, hipoglicemia e alterações vasculares útero-placentárias.

A teoria de Pedersen (1979) relaciona as alterações do feto ao elevado nível glicêmico materno, causando hiperglicemia e hiperinsulinemia fetal. A hipótese da relação entre hiperglicemia e aumento de malformações congênitas em crianças de diabéticas insulino dependentes está fundamentada em grande número de pesquisas. A hiperglicemia e as conseqüentes perturbações metabólicas nas sete primeiras semanas de gestação são potencialmente teratogênicas (Reece *et al*, 1989). As evidências clínicas indicam que os efeitos teratogênicos da hiperglicemia podem ser evitados pela manutenção da euglicemia durante o período da organogênese. Lamentavelmente, a maioria das diabéticas só procura assistência prenatal no fim do primeiro trimestre de gestação, já transcorrido o período crítico. Pedersen &

Mølsted-Pedersen (1979) demonstraram que as diabéticas que participaram de um programa para normalização da glicemia com terapia insulínica tiveram filhos com uma incidência 50% menor de anomalias congênitas, que aquelas que não participaram do programa.

Resultados experimentais demonstram que a hiperglicemia materna no período da organogênese induz malformações macroscópicas do concepto (Deuchar, 1979), apontando para a necessidade do controle adequado do diabetes desde antes da concepção, diminuindo a incidência de anomalias a níveis iguais ao da população em geral. Deste modo, recomenda-se que seja estabelecido e divulgado um programa pré-concepcional de triagem e tratamento das diabéticas em idade reprodutiva.

O nível de hemoglobina glicosilada (HbA1c) proporciona um índice retrospectivo do controle glicêmico durante as 4 a 8 semanas prévias, de maneira que os níveis do primeiro trimestre refletem o grau de controle metabólico durante a organogênese. Concentrações mais elevadas de HbA1c no primeiro trimestre estão diretamente relacionadas à maior incidência de anomalias ao nascer em filhos de diabéticas (Reece *et al*, 1996). Segundo Greene *et al* (1989), o risco para malformação é 3,0% com níveis de HbA1c menor ou igual a 9,3% no primeiro trimestre e 40% com níveis maiores que 14,4%.

Em apoio aos achados clínicos, vários autores demonstraram em ratos e camundongos diabéticos uma associação entre hiperglicemia e aumento das anomalias congênitas. As crias de ratos diabéticos, assim como de ratos com diabetes induzida seja no período pré- ou pós-concepcional, mostram um aumento de anomalias (Wilson *et al*, 1985). O controle da hiperglicemia com insulina diminui a incidência de anomalias, evidenciando, assim, o envolvimento da hiperglicemia materna na sua gênese. As crias de alguns roedores apresentaram uma forma peculiar de anomalia esquelética: a falta de ossificação (Wilson *et al*, 1985). Este achado é de particular relevância, já que os filhos de diabéticas insulino-dependentes apresentam um sensível aumento de anomalias esqueléticas, incluindo a síndrome de regressão caudal, com ausência de ossificação do sacro e deficiências neurológicas associadas. A hiperglicemia acentuada em ratas tem relação inversa com a atividade pancreática fetal, e o tratamento com insulina impede o aparecimento de lesões útero-placentárias (Chartrel *et al*, 1990). A correção da hiperglicemia com insulina normaliza a liberação do hormônio *in vitro* pelas ilhotas pancreáticas dos fetos (Hayek *et al*, 1985). Eriksson *et al* (1989) observaram elevada incidência de reabsorção e malformação em ratas diabéticas quando suspenderam o tratamento com insulina na primeira metade da prenhez, sendo as malformações mais freqüentes nos fetos de ratas que não receberam o hormônio entre o 6º e o 10º dia de prenhez, correspondentes ao período entre a 2ª e a 4ª semanas na gestação humana.

Os estudos em animais oferecem achados inesperados com significado potencial para as gestantes diabéticas, dependentes ou não de insulina. O embrião pré-implantação é mais susceptível à reabsorção e malformação na presença de hiperglicemia materna (Eriksson, 1984), levando a reconsiderar

a antiga crença de que esse período é seguro para o embrião, resistente à maioria das influências teratogênicas. Esse achado tem considerável implicação terapêutica, demonstrando a importância do início precoce do controle dos níveis glicêmicos maternos.

Estudos *in vitro* em embriões de rato de 9 a 11 dias, contribuíram para o conhecimento das embriopatias diabéticas, assinalando-se a associação entre altos níveis de glicose no meio e anomalias congênitas (Deuchar, 1979). Freinkel *et al* (1984) demonstraram que a incubação de embriões de rato em meio com diferentes hexoses, inclusive a D-glicose, causa aumento significativo na incidência de malformações. A redução dos níveis de oxigênio, inibindo a glicólise ou interferindo no ciclo de Krebs, exacerbam esses efeitos.

Durante a hiperglicemia, uma proporção significativa de glicose é metabolizada por vias não convencionais. Uma destas vias, que envolve a conversão de glicose em sorbitol através da redução da aldose, demonstrou ser prejudicial às funções celulares nos tecidos permeáveis à glicose, provocando desorganização estrutural permanente (Shafir, 1990).

Outras teorias foram propostas para explicar o mecanismo pelo qual a hiperglicemia induz a morfogênese desordenada: dano ao saco vitelínico em desenvolvimento, deficiência de ácido araquidônico ou de mio-inositol e a liberação de radicais livres de oxigênio (Reece *et al*, 1996).

Os níveis mais elevados de HbA1c no primeiro trimestre da gestação em diabéticas agindo desde o início da embriogênese parecem causar uma redução grave e generalizada da atividade metabólica celular, limitando a formação de vasos sanguíneos vitelínicos e, conseqüentemente, a oxigenação dos tecidos embrionários. A explicação mais aceita é de que a HbA1c, pela sua maior afinidade pelo oxigênio que a hemoglobina normal, deixa menos oxigênio disponível para os tecidos embrionários.

Khandelwal *et al* (1998) demonstraram que a embriopatia diabética está associada com um estado de deficiência tanto de mio-inositol como de ácido araquidônico e que a suplementação de mio-inositol na dieta diminui a incidência de malformações, particularmente no sistema nervoso, enquanto que a suplementação oral de ácido araquidônico diminui significativamente os defeitos do tubo neural, a fenda palatina e a micrognatia nos fetos de ratos diabéticos (Goldman *et al*, 1985).

Uma hipótese mais recente para o mecanismo do desenvolvimento das malformações induzidas pela hiperglicemia no embrião de diabética focaliza o papel dos radicais livres, cujo aumento estimula a atividade de peroxidação de lipídios que, por sua vez provocam desequilíbrio na síntese de prostaglandinas (Eriksson *et al*, 1991). Esta hipótese é apoiada nos resultados de Finley & Norton (1991) demonstrando que a hiperglicemia causa alterações morfológicas nas mitocôndrias, com possível distúrbio da atividade metabólica dos embriões de ratos expostos à hiperglicemia. Sakamaki *et al* (1999) atribuem a ocorrência de malformações induzidas pela hiperglicemia ao aumento da síntese de radicais livres e à redução do glutathione

intracelular nos tecidos embrionários. Os fetos de ratas com diabetes induzida pela estreptozotocina no 11º dia de prenhez mostram taxas de malformações significativamente maiores que os de ratas normais. As células dos embriões de ratas diabéticas mostram um aumento da formação de espécies reativas de oxigênio e uma diminuição significativa da concentração de glutatión. A redução da síntese de glutatión entre o 6º e 11º dia da prenhez, aumenta a frequência de lesões. A administração de éster de glutatión ou insulina entre o 6º e 11º dia da prenhez nessas ratas diabéticas, diminuem a formação de espécies reativas de oxigênio, normalizando completamente as lesões. Segundo Sakamaki *et al* (1999) a redução de glutatión e a resposta dificultada das enzimas que o sintetizam, devidos ao estresse oxidativo durante a organogênese, desempenham papel importante no desenvolvimento das malformações embrionárias do diabetes. A prevenção de malformações em fetos de ratos diabéticos é atingida com o controle glicêmico durante a organogênese ou com a normalização do excesso de radicais livres pela suplementação dietética de mio-inositol ou antioxidantes. A suplementação dietética dos substratos em deficiência (ácido araquidônico ou mio-inositol) seja *in vitro* ou *in vivo* demonstraram reduzir a incidência de malformações em filhotes de animais diabéticos prenhes. Além disso, as enzimas que limpam os radicais livres e os antioxidantes ajudam reduzindo a carga excessiva daqueles, resultando em diminuição das taxas de malformações (Reece *et al*, 1998).

Germani *et al* (1999) demonstraram que as alterações morfológicas estão vinculadas a câmbios progressivos e seletivos da expressão do mRNA em fatores neurotróficos específicos. Assim, o diabetes causa a redução do crescimento embrionário e da expressão do NGF mRNA, que chega a 90% em órgãos alvo do sistema sensorial. O tratamento das mães diabéticas com uma substância antioxidante evita a maioria das alterações na expressão do fator neurotrófico. Estes resultados indicam que o estresse oxidativo pode influenciar na síntese do fator neurotrófico nos territórios alvo durante o desenvolvimento. Além disso os dados sugerem que as anormalidades do sistema nervoso observadas na embriopatia diabética podem derivar da síntese insuficiente do fator neurotrófico (Germani *et al*, 1999).

A exposição *in vitro* ou *in vivo* a altas doses de glicose causa edema de alta amplitude nas mitocôndrias do epitélio neural embrionário (Yang *et al*, 1998). O edema das mitocôndrias pode ser evitado pela adição de um inibidor do transporte mitocondrial de piruvatos ou pela suplementação com antioxidantes na dieta materna (Yang *et al*, 1998). Na gestação diabética, durante a embriogênese, as mitocôndrias produzem radicais livres que causam a peroxidação dos lipídios mitocondriais e o edema e, além disso, a dismorfogênese embrionária (Yang *et al*, 1998).

Existem evidências que apoiam o conceito de que a hipoglicemia ou o hiperinsulinismo fetais desempenham um papel teratogênico *in utero*. Embora a quantificação seja difícil, foi observado que as diabéticas tratadas com insulina frequentemente sofrem de hipoglicemia sintomática durante o início do primeiro trimestre. Isto é importante, desde que a

hipoglicemia provocada pela injeção de insulina em ratas prenhes produzem ninhadas com aumento de anomalias (Smithberg & Runner, 1963). A hiperinsulinemia materna não parece ser teratogênica, uma vez que a placenta é impermeável à insulina exógena durante a gestação inicial na rata, cobaia e humanos (Widness *et al*, 1983). Uma vez que o feto humano não possui insulina endógena demonstrável antes da 8ª a 10ª semana de gestação, a hiperestimulação da secreção endógena de insulina não pode ser considerada fator teratogênico. No referente ao papel da insulina exógena, os dados estão baseados em experiências *in vitro*, que não levam em consideração o tipo da placenta humana, que atua como uma verdadeira barreira impedindo a passagem de insulina da mãe para o feto. O aumento significativo da secreção de insulina pelo feto da diabética ocorre numa fase relativamente tardia, sendo portanto, ilógica a correlação entre esse evento e a ocorrência de anomalias.

Não há evidências de que a hipoglicemia seja causadora de defeitos congênitos. Os dados relacionados ao efeito teratogênico da hipoglicemia são inconsistentes. Estudos de Mills *et al* (1988) não mostram uma relação entre hipoglicemia e malformações congênitas.

A hipercetonemia foi considerada durante muito tempo um fator etiológico no desenvolvimento de malformações na gestação diabética (Horton & Sadler 1983). Embriões de rato cultivados com concentrações altas de α -hidroxibutirase apresentam alta taxa de malformações, existindo um efeito sinérgico entre a glicose e o α -hidroxibutirase (Shun & Sadler 1988).

Foram detectadas elevadas concentrações de inibidores de somatomedinas em ratos com diabetes induzida pela estreptozotocina, atualmente considerados possíveis teratogênicos. Shun & Sadler (1988), em cultivo de embriões de rato, demonstraram que frações de baixo peso molecular de inibidores de somatomedinas estão associadas à alta taxa de malformações e ao retardo de crescimento.

A contribuição genética nas malformações relacionadas ao diabetes foi sugerida para explicar por que mulheres com níveis semelhantes de controle metabólico experimentam resultados diferentes em relação às malformações fetais. Estudos experimentais mostram que a teratogenia aumenta na presença de diabetes em embriões geneticamente predispostos (Eriksson *et al*, 1986). Porém estes dados não foram confirmados nas tentativas clínicas em humanos, não se encontrando nenhuma diferença significativa na incidência de malformações congênitas em descendentes de diabéticos e não diabéticos.

Lee *et al* (1999) correlacionaram a frequência de mutações com o grau de exposição à hiperglicemia e com a severidade de malformações em embriões de camundongos *in vitro*. Embriões de ratas diabéticas mostram incidência significativamente maior de malformações e frequência de mutações de DNA mais de seis vezes maior que os controles. Os achados de Lee *et al* (1999) provam a inter-relação entre aumento da taxa de malformações congênitas e as mutações do DNA em fetos de diabéticas.

Vários autores relatam aumento do índice de anomalias

congenitas com a duração e severidade do diabetes, concluindo que o grau de envolvimento vascular devido à doença materna pode desempenhar um papel teratogênico (Mølsted-Pedersen *et al*, 1964). A exposição à hipoxemia, devida ao comprometimento vascular uterino, após 5 h, causa anomalias em fetos de roedores (Ingalls *et al*, 1952). Na gestação diabética ocorre uma série de alterações que causam aumento da afinidade do oxigênio pelo sangue materno, podendo comprometer o feto. Em primeiro lugar, na diabética com controle glicêmico insuficiente e elevados níveis de HbA1c há um aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, reduzindo o gradiente de oxihemoglobina materno-fetal e aumentando os níveis de lactato e corpos cetônicos no sangue materno ou fetal. Os corpos cetônicos, aumentados no diabetes, são um fator adicional que interfere na oxigenação fetal. Miodovnik *et al* (1982), em fetos de ovelhas com cetoacidose experimental, em níveis semelhantes aos observados nas diabéticas, detectaram redução da afinidade pelo oxigênio e aumento dos níveis de lactato no sangue fetal e diminuição de 12% no fluxo sanguíneo uterino materno.

Shelley *et al* (1975) induzindo hiperglicemia em ovelhas, demonstraram redução da oxigenação fetal. Do mesmo modo, Robillard *et al* (1978) assinalaram a queda da pO_2 fetal quando os níveis de glicose excedem 300 mg/dl, enquanto que Philipps *et al* (1984) demonstraram que a hiperglicemia fetal crônica causa, além da queda da pO_2 , aumentos no consumo de oxigênio e no nível de eritropoietina do sangue fetal. Fetos de ovelhas hiperinsulinêmicas mostram redução da pO_2 , semelhante à dos hiperglicêmicos (Milley *et al*, 1984).

As alterações placentárias observadas nas diabéticas refletem a insuficiência crônica da oxigenação fetal. Bjork & Persson (1981, 1982) descrevem vilosidades coriônicas mais ramificadas e aumento da formação de nós sinciciais e membranas sincício-vasculares na placenta de diabética. Essas alterações são uma resposta compensadora à hipóxia fetal crônica e resultam num aumento da superfície de intercâmbios respiratórios. Nylund *et al* (1982) demonstraram uma redução de 35% a 45% do fluxo sanguíneo útero placentário na diabética, sendo essa redução maior nas gestantes com maiores níveis glicêmicos.

Denno & Sadler (1994) sugeriram que o uso de hipoglicemiantes como metformina e fenformina por diabéticas não-insulino-dependentes estaria associado com malformações congênitas, em humanos ou em animais de laboratório. O seu efeito embriotóxico foi demonstrado em cultivos, onde, aproximadamente 10% dos embriões expostos à metformina apresentaram neuroporos cranianos após 24 h. A fenformina mostrou-se mais tóxica, com maior incidência de malformações, incluindo defeitos do fechamento do tubo neural, hipoplasia crânio-facial e redução do tamanho dos 1º e 2º arcos viscerais.

A necessidade energética do feto aumenta na segunda metade da gestação. A produção de hormônios placentários caracteriza resistência à ação da insulina, garantindo maior aporte energético ao feto em desenvolvimento. Na gravidez normal, a adequada reserva pancreática responde com maior produção de insulina. Na gestação complicada pelo diabetes,

a ação anti-insulínica da placenta causa a falência funcional do órgão e a hiperglicemia, com conseqüências sobre o desenvolvimento fetal.

A reação materna à insulina e à hipoglicemia durante o primeiro trimestre não estão relacionadas com malformações fetais. A suplementação oral de ácido araquidônico diminui significativamente os defeitos do tubo neural, a fenda palatina e a micrognatia nos ratos diabéticos (Goldman *et al*, 1985).

A teratogenicidade do diabetes mellitus pré-gestacional (classes B a T) ocasiona uma série de malformações conhecidas como embriopatia diabética. Kousseff (1999) detectou 87 malformados (57,2%) entre 152 filhos de mães com diabetes classes A1-A2, configurando-se assim o diabetes gestacional como teratogênico. O efeito teratogênico do diabetes gestacional está relacionado com o diagnóstico tardio, geralmente após a 16ª-20ª semana de gestação e com a incompleta compreensão da sua patogênese (Kousseff, 1999). Martinez Frias *et al* (1998) demonstraram que o diabetes gestacional é um risco significativo para anomalias congênitas: holoprosencefalia, costelas e coluna vertebral, superior ou inferior e anomalias renais e do sistema urinário. O exame ultrassonográfico nestas gestantes deveria ser dirigido à procura de anomalias do sistema nervoso central, sistema renal e urinário e desenvolvimento da coluna vertebral e das costelas.

Também não está claro o que predispõe as diabéticas a dar à luz crianças malformadas, quais são as crianças de risco e porque algumas são poupadas mesmo quando expostas a condições presumivelmente de alto risco.

Para o controle da glicemia materna são utilizadas dieta e insulina, isoladamente ou associadas. A escolha da terapia e do momento de sua introdução é controversa. Resultados experimentais alertam para iatrogenias ao conceito pela deficiência protéico-calórica. A proposta de dieta restritiva para controle da glicemia materna pode prejudicar o amadurecimento cerebral do conceito, explicando a dificuldade neuro-psico-motora observada, às vezes, em crianças de mãe diabética.

Prevenção

Quando se consegue um bom controle metabólico, a morbidade perinatal é comparável à de gestantes normais independentemente da idade, paridade e gravidade da doença (Tyrala, 1996). Após a introdução da insulino-terapia e de protocolos de assistência mais rígidos no seguimento das diabéticas, a taxa de malformações é compatível com as apresentadas pelas grávidas não-diabéticas (Reece & Eriksson, 1996).

A participação em programas de cuidados pré-concepcionais pode reduzir a taxa de malformações em diabéticas. Lamentavelmente menos de 10% das diabéticas participam desses programas (Reece *et al*, 1998). Assim, a embriopatia diabética continua a ser o problema isolado mais comum afetando essas gestações. Mesmo que o planejamento e o controle glicêmico pré-concepcional possam reduzir a

incidência de malformações, é bastante difícil obter a participação das mulheres nestes programas. O uso de suplementação dietética, que presumivelmente neutralizaria os efeitos teratogênicos dos metabólitos aberrantes, proporciona uma grande esperança para o futuro como agente profilático contra a embriopatia diabética (Reece *et al*, 1998)

ABSTRACT

The authors perform a profound revision of congenital malformations among newborn infants of diabetic mothers. The possible causes responsible for these anomalies as well as the preventive measures to diminish the malformation rate are discussed.

UNITERMS: Diabetes; Malformations; Teratogenesis

Referências Bibliográficas

- Bjork O, Persson B.** Placental changes in relation to the degree of metabolic control in diabetes mellitus. *Placenta* 1982; 3: 367.
- Bjork O, Persson B.** Villous structure in different parts of the cotyledon in placentas of insulin dependent diabetic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 3: 37.
- Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA.** Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980; 96: 535.
- Chartrel NC, Clabaut MT, Boismare FA, Schrub JC.** Uteroplacental hemodynamic disturbances in establishment of fetal growth retardation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1990; 39: 743.
- Chung CS, Myriantopoulos NC.** Factors affecting risks of congenital malformation. II. Effect of maternal diabetes on congenital malformations. *Birth Defects* 1995; 11: 23.
- Davis WS, Allen RP, Favara BE.** Neonatal small left colon syndrome. *Am J Roengenol* 1974; 120: 322.
- Day RE, Insley J.** Maternal diabetes mellitus and congenital malformation. Survey of 205 cases. *Arch Dis Child* 1976; 51: 935.
- Denno KM, Sadler TW.** Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology* 1994; 49: 260.
- Deuchar E.** Culture in vitro as a means of analyzing the effect of maternal diabetes on embryonic development in rats. In: Elliott K, O'Connor M, editors. *Pregnancy metabolism, diabetes and the fetus*. Ciba Found Ser 63. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979: 181.
- Eriksson UJ, Brodin SE, Naeser P.** Influence of sorbitol accumulation on growth and development of embryos cultured in elevated levels of glucose and fructose. *Diabetes Res* 1989; 11: 27.
- Eriksson UJ, Dahlstrom VE, Lithell HO.** Diabetes in pregnancy: Influence of genetic background and maternal diabetic state on the incidence of skeletal malformations in the fetal rate. *Acta Endocrinol* 1986; 277: 66.
- Eriksson UJ, Hakan-Borg LA, Forsberg H, Styruud J.** Diabetic embryopathy: Studies with animal and in vitro models. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl. 2): 94.
- Eriksson UJ.** Congenital malformations in diabetic animal models: A review. *Diabetes Res* 1984; 1: 57.
- Finley BE, Norton S.** Effects of hyperglycemia on mitochondrial morphology in the region of the anterior neuropore in the explanted rat embryo model: Evidence for a modified Reid hypothesis as a mechanism for diabetic teratogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1661.
- Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S.** The honeybee syndrome - Implications of the teratogenicity of mannose in rat-embryo culture. *N Engl J Med* 1984; 310: 223.
- Germani E, Lesma E, Di Giulio AM, Gorio A.** Progressive and selective changes in neurotrophic factor expression and substance p axonal transport induced by perinatal diabetes: protective action of antioxidant treatment. *J Neurosci Res* 1999; 57: 521.
- Goldman AS, Baker L, Piddington R, Marx B, Herold R, Egler J.** Hyperglycemia-induced teratogenesis is mediated by a functional deficiency of arachidonic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8227.
- Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS.** First-trimester hemoglobin A, and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39: 225.
- Gripp KW, Barr M Jr, Anadiotis G, McDonald McGinn DM, Zderic SA, Zackal EH.** Aphasia as part of urorectal septum malformation sequence in an infant of a diabetic mother. *Am J Med Genet* 1999; 82: 363.
- Halliday HL.** Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly controlled diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1981; 56: 258.
- Hayek A, Barela TD, Wogenrich FJ, Guardian CM.** Fetal rat islet insulin deficiency following maternal administration of streptozotocin. *Proc Soc Expl Biol Med* 1985; 180: 209.
- Horton WE Jr, Sadler TW.** Effects of maternal diabetes on early embryogenesis. Alterations in morphogenesis produced by the ketone body, β -hydroxybutyrate. *Diabetes* 1983; 32: 610.

- Ingalls TH, Curley FJ, Prindle RA.** Experimental production of congenital anomalies, timing and degree of anoxia as factors causing deaths and congenital anomalies in the mouse. *N Engl J Med* 1952; 247: 758.
- Khandelwal M, Reece EA, WU YK, Borenstein M.** Dietary myo-inositol therapy in hyperglycemia-induced embryopathy. *Teratology* 1998; 57: 79.
- Kleinman CS, Copel JA, Pilu G.** The role of fetal echocardiography in the management of the pregnant diabetic. *Pediatr Res* 1986; 20: 370.
- Kousseff BG.** Gestational diabetes mellitus (class A): a human teratogen? *Am J Med Genet* 1999; 83: 402.
- Kucera J.** Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 1971; 7: 61.
- Lee AT, Reis D, Eriksson UJ.** Hyperglycemia-induced embryonic dysmorphogenesis correlates with genomic DNA mutation frequency in vitro and in vivo. *Diabetes* 1999; 48: 371.
- Lin HJ, Owens TR, Sinow RM, Fu PC Jr, DeVito A, Beall MH, Lachman RS.** Anomalous inferior and superior venae cavae with oculoauriculovertebral defect: review of Goldenhar complex and malformations of left-right asymmetry. *Am J Med Genet* 1998; 75: 88.
- Martinez Frias ML, Bermejo E, Rodríguez Pinilla E, Prieto L, Frías JL.** Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet* 1998; 78: 140.
- Milley JR, Rosenberg AA, Philipps AF.** The effect of insulin on ovine fetal oxygen extraction. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 673.
- Mills JL, Baker L, Goldman AS.** Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: Implications for treatment. *Diabetes* 1979; 28: 292.
- Mills JL, Knopp RH, Simpson JL.** The NICHD-diabetes in early pregnancy study. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988; 318: 671.
- Milunski A.** Prenatal diagnosis of neural tube defects. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 132: 1030.
- Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DJ.** Effect of maternal ketoacidemia on the pregnant ewe and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 565.
- Mølsted Pedersen L, Tygstrup I, Pedersen J.** Congenital malformations in newborn infant of diabetic women. *Lancet* 1964; 1: 1124.
- Morishima M, Yasui H, Ando M, Nakazawa M, Takao A.** Influence of genetic and maternal diabetes in the pathogenesis of viscerotaxial heterotaxy in mice. *Teratology* 1996; 54: 183.
- Nylund L, Lunell LO, Lewander R.** Uteroplacental blood flow in diabetic pregnancy: Measurements with Indium-^{113m} and a computer-linked gamma camera. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 298.
- Pedersen J, Mølsted-Pedersen L.** Congenital malformations: The possible role of diabetes care outside pregnancy. In: Elliott K, O'Connor M, editors. *Pregnancy metabolism, diabetes and the fetus*. Ciba Found Ser 63. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979: 265.
- Pedersen J.** A diabética grávida e seu recém nascido. 2ª ed. São Paulo: Manole, 1979.
- Philippart AI, Reed JO, Georgeson KE.** Neonatal small left colon syndrome: Intramural not intraluminal obstruction. *J Pediatr Surg* 1975; 10: 733.
- Philipps AF, Porte PJ, Stabinsky S.** Effects of chronic fetal hyperglycemia upon oxygen consumption in the ovine uterus and conceptus. *J Clin Invest* 1984; 74: 279.
- Reece EA, Eriksson UJ.** The pathogenesis of diabetes associated congenital malformations. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 29.
- Reece EA, Homko, CJ, Wu YK, Wiznitzer A.** The role of free radicals and membrane lipids in diabetes-induced congenital malformations. *J Soc Gynecol Invest* 1998a; 5: 178.
- Reece EA, Homko, CJ, Wu YK.** Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 1996; 54: 171.
- Reece EA, Pinter E, Leranath CZ.** Yolk sac failure in embryopathy due to hyperglycemia: Horseradish peroxidase uptake in the assessment of yolk sac function. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 755.
- Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko, CJ.** Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease (White's classes B to FR) versus non-diabetic controls. *Am J Perinat* 1998b; 15: 549.
- Reller MD, Reginald CT, Meyer RA.** Relationship of prospective diabetes control in pregnancy to neonatal cardiorespiratory function. *J Pediatr* 1985; 106: 86.
- Robillard JE, Sessions C, Kennedy RL.** Metabolic effects of constant hypertonic glucose infusion in well-oxygenated fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 199.
- Sadler TW, Hunter ES, Wynn RE, Philips LS.** Evidence for multifactorial origin of diabetes-induced embryopathies. *Diabetes* 1989; 38: 70.
- Sakamaki H, Akazawa S, Isibashi M, Izumino K, Takino H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Goto S, Urata Y, Kondo T, Nagataki S.** Significance of glutathione-dependent antioxidant system in diabetes-induced embryonic malformations. *Diabetes* 1999; 48: 1138.
- Shafir E.** Polyol pathway and fetal malformations. A search for the right mode of prevention. *Isr J Med Sci* 1990; 26: 573.

- Shelley HJ, Bassett JM, Milner RDG.** Control of carbohydrate metabolism in the fetus and newborn. *Brit Med Bull* 1975; 31: 37.
- Shun L, Sadler TW.** Embryonic catch-upgrowth after exposure to the ketone body D,L,-beta-hydroxybutyrate in vitro. *Teratology* 1988; 38: 369.
- Sivan E, Lee YC, Wu YK, Reece EA.** Free radical scavenging enzymes in fetal dysmorphogenesis among offspring of diabetic rats. *Teratology* 1997; 56: 343.
- Smithberg M, Runner MM.** Teratogenic effects of hypoglycemic treatments in inbred strains of mice. *Am J Anat* 1963; 113: 479.
- Stewart DR, Nixon GW, Johnson DG.** Neonatal small left colon syndrome. *Ann Surg* 1977; 186: 741.
- Susa JB, McCormick KL, Widness JÁ, Singer DB, Oh W, Adamsons K, Schwartz R.** Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey. *Diabetes* 1979; 28: 1058.
- Tyralla EE.** The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 221.
- Widness JA, Goldman AS, Susa JB.** Impermeability of the rat placenta to insulin during organogenesis. *Teratology* 1983; 28: 327.
- Wilson GN, Howe M, Stover JM.** Delayed development sequences in rodent diabetic embryopathy. *Pediat Res* 1985; 19: 1337.
- Wolfe RR.** Heart disease in infants of diabetic mothers. General problems in infants of diabetic mothers. In: Moss AJ, editor. *Pediatrics update: reviews for physicians*. New York: Elsevier, 1984: 175.
- Yang X, Borg LA, Simán CM, Eriksson UJ.** Maternal antioxidant treatments prevent diabetes-induced alterations of mitochondrial morphology in rat embryos. *Anat Rec* 1998; 251: 303.
-
- Conflito de interesses: não relatado.*
-

Recebido em: 30/05/2000

Aprovado em: 25/07/2000

Solicitações de reversão de laqueadura em um serviço de Esterilidade: o problema continua

Sterilization reversal solicitations in an infertility center: the same problem

Carlos Alberto Petta, Cecília Dantas, Maria Margarete Hidalgo, Luis Bahamondes

RESUMO

RETROSPECTIVA: A prevalência do uso da ligadura tubária no Brasil tem aumentado nas últimas décadas. Os procedimentos muitas vezes são realizados em mulheres jovens e com desconhecimento a respeito de outros métodos anticoncepcionais, aumentando o risco de arrependimento.

OBJETIVO: Comparar a prevalência de mulheres solicitando reversão da ligadura em três períodos de tempo.

PLANO DE ESTUDO: Estudo retrospectivo avaliando os pedidos de reversão de ligadura em um serviço universitário terciário dentre as consultas de primeira vez por infertilidade em 3 períodos de 30 meses com 10 anos de diferença entre eles.

RESULTADOS: No período de janeiro de 1978 a junho de 1980, 2,4% das mulheres que consultaram eram laqueadas arrependidas, sendo que 10 anos mais tarde esta porcentagem aumentou para 12,4% e para 13,8% no período de janeiro de 1998 até junho de 2000.

CONCLUSÕES: A prevalência das solicitações de reversão é considerada alta, apesar de estar relativamente estável nos últimos 10 anos. Políticas adequadas de planejamento familiar, orientação e educação para médicos e população em geral sobre outros métodos eficazes, porém reversíveis podem diminuir a prevalência de solicitações de reversão de ligadura tubária por arrependimento.

UNITERMOS: Esterilidade; Esterilização; Fator Tubário; Anticoncepção

Introdução

Durante os últimos anos temos observado um aumento progressivo da prevalência da ligadura tubária no Brasil em geral. Uma série de estudos realizados em torno de 1980, encontrou uma prevalência que variava entre 9,6% na Bahia e 33% no Amazonas (Ross, 1985). Já o inquérito de Saúde Materno-Infantil e Planejamento Familiar realizado em colaboração com a BENFAM em 1986, encontrou taxas bem mais elevadas, chegando a 42% das mulheres de 15-44 anos nas regiões Norte e Centro-Oeste, em 1986, com média nacional de 26,9%. O PNAD de 1986 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, incluiu perguntas sobre regulação da fecundidade e revelou uma prevalência de 33,8% entre mulheres em 15-54 anos (Oliveira & Simões, 1989).

Outra indicação do aumento na prática de ligadura tubária é a informação sobre a data de realização da laqueadura segundo informação colhida em dois inquéritos de base

populacional realizados em São Paulo. O estudo do Núcleo de Estudos Populacionais (NEPO) em 1984 e do Centro de Pesquisas Materno-Infantis de Campinas (CEMICAMP) em 1988, ambas ligadas à UNICAMP, mostraram que a grande maioria das laqueaduras foram realizadas após 1980 (Berquó, 1988; Berquó, 1989; Pinotti *et al*, 1990). A Pesquisa Nacional Sobre Demografia de 1996 mostrou que 40% das mulheres entre 15 e 49 anos entrevistadas já estavam laqueadas (Benfam 1997).

O aumento do número e proporção de mulheres laqueadas, foi acompanhado de uma redução paralela na idade em que a laqueadura foi realizada, aumentando a proporção de mulheres submetidas a esterilização cirúrgica antes dos 25 anos de idade.

Há exatamente uma década atrás, parte destes dados nos levou a analisar o aumento da proporção de mulheres laqueadas que procuravam o serviço de esterilidade da Universidade Estadual de Campinas. Na época um impressionante aumento no número de casos entre a década de 80 e 90 chamou a atenção dos investigadores (Bahamondes *et al*, 1992).

Agora, passados dez anos, voltamos a analisar a porcentagem dos casos novos de esterilidade que eram mulheres laqueadas arrependidas, para obter uma estimativa mais atual do problema.

Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM) do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Endereço para correspondência: Dr. Carlos Alberto Petta
Caixa Postal 6181 - CEP 13081-970 - Campinas - SP
e-mail: cpetta@attglobal.net

Material e Métodos

Comparamos a porcentagem de mulheres laqueadas arrependidas entre todas as mulheres que consultaram por infertilidade conjugal no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP durante três períodos de 30 meses. O primeiro entre janeiro de 1978 e junho de 1980, e o segundo durante os mesmos meses, porém 10 anos mais tarde e passados mais 10 anos o terceiro período (janeiro de 1998 até junho de 2000). Para isto foram analisados retrospectivamente todos os prontuários de pacientes que consultaram pela primeira vez, com queixa de infertilidade, durante os dois períodos mencionados acima. A idade e número de filhos vivos das mulheres na ocasião da cirurgia foram também registrados e tabulados. A distribuição destes três grupos foi comparada utilizando o teste de qui-quadrado.

Resultados

O número de novas pacientes que consultaram por infertilidade no Ambulatório da UNICAMP aumentou consideravelmente entre o primeiro e o segundo período e se manteve estável entre o segundo e terceiro períodos. A distribuição dos três períodos é mostrada na tabela I, onde pode observar-se que o grupo de mulheres laqueadas aumentou cinco vezes entre o primeiro e o segundo período e sete vezes entre o primeiro e o terceiro. Essas diferenças foram estatisticamente significativas. A diferença entre o segundo e o terceiro período não mostrou significação estatística, apesar das porcentagens continuarem altas.

Tabela I - Apresentação do número de casos nos 3 períodos de estudo

	1978-80	1988-90	1998-00
Total de casos novos	289	1262	1188
Laqueadura*	7*	154	165
Porcentagem	(2,4 %)	(12,4%)	(13,8%)

* < 0,01

A distribuição por idade e filhos vivos no momento da cirurgia nos dois primeiros períodos aparece na tabela II. Pode observar-se que quase 10% das mulheres foram laqueadas com menos de 20 anos e que 89,4% foram operadas com menos de 30 anos. Em relação ao número de filhos vivos, 2,5 % só tinham um filho vivo no momento da cirurgia e 42,8% só tinham dois. Estes dados foram agrupados por já terem sido discutidos em uma publicação anterior (Bahamondes *et al*, 1992).

A Tabela III mostra que a distribuição de idade no terceiro período foi semelhante aos períodos anteriores, mas a

porcentagem de mulheres com apenas um filho chama a atenção por ter chegado a quase 8% do total.

Tabela II - Distribuição por idade e paridade na laqueadura das mulheres que solicitaram reversão em 78-80 e 88-90

Idade	No.	%	Filhos vivos	No.	%
Até 19	15	9,3	1	4	2,5
20-24	69	42,8	2	69	42,8
25-29	60	37,3	3	76	47,2
30 ou +	17	10,6	4 ou +	12	7,5
Total	161	100		161	100

Tabela III - Distribuição por idade e paridade na laqueadura das mulheres que solicitaram reversão em 98-00

Idade	No.	%	Filhos vivos	No.	%
Até 19	15	9,1	1	13	7,9
20-24	73	44,2	2	68	41,2
25-29	62	37,6	3	61	37,0
30 ou +	15	9,1	4 ou +	23	13,9
Total	165	100		165	100

Discussão

O problema do arrependimento pós-laqueadura foi um tema bastante discutido na última década, quer seja em Congressos Médicos, em programas oficiais de capacitação em saúde reprodutiva ou na mídia. Infelizmente, a constatação do problema há vários anos e sua discussão não parece ter sido suficientes para mudar o triste panorama nacional a este respeito.

Apesar de nossos dados avaliarem apenas um serviço de referência, é difícil imaginarmos que as condições nacionais sejam diferentes das aqui apresentadas. Se levarmos em conta que a região de Campinas, onde se localiza nossa Universidade, tem uma rede abrangente de postos e serviços de saúde, com oferta de vários métodos anticoncepcionais gratuitamente, é possível que em outras regiões onde os serviços de saúde reprodutiva e anticoncepção sejam mais precários, o problema seja ainda mais grave.

As variáveis relacionadas ao arrependimento já foram amplamente estudadas e divulgadas em publicações nacionais e internacionais. A baixa idade e o pouco conhecimento e acesso a outros métodos anticoncepcionais no momento da laqueadura estão entre as principais causas de arrependimento (Gomel, 1978; Grubb *et al*, 1985; Hardy, 1991).

Apesar de observarmos uma diminuição no ritmo de crescimento entre os dados atuais quando comparados com 10 anos atrás, as taxas continuam elevadas e com uma pequena tendência de aumento de dois pontos percentuais. Isto

significa que os esforços realizados em nossa região para diminuir o número de laqueaduras em mulheres de alto risco de arrependimento não foram suficientes ou foram ineficazes.

Atualmente o país dispõe de legislação específica com relação aos critérios para realização da esterilização, onde casais com 25 anos de idade ou 2 filhos são elegíveis para o método. Ainda não se pode avaliar as conseqüências dessa nova regulamentação pelo pouco tempo que ela foi efetivada. Entretanto, a lei diz que é necessário que os centros habilitados forneçam orientação adequada sobre todos os métodos anticoncepcionais disponíveis no país, bem como ofereçam pelo menos parte destes métodos.

A questão que fica é quando a prática diária dos médicos e da população em geral vai mudar em relação à laqueadura. Dispomos de métodos reversíveis de alta eficácia no mercado nacional, na verdade tão eficazes quanto a esterilização, mas que sua porcentagem de uso quase não é identificável em algumas regiões do país. As taxas de gravidez com o uso de injetáveis mensais, trimestrais e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel são comparáveis aos da ligadura tubárea, tendo a grande vantagem de serem, com exceção do injetável trimestral, rapidamente reversíveis (Hatcher *et al*, 1994). Além disso, a laqueadura não é tão eficaz como se pensava antes, a taxa de gravidez aos 10 anos de seguimento é de 1,8 gravidezes por 100 mulheres (Peterson *et al*, 1996). Apesar de todo o exposto, existe uma "cultura" da laqueadura, tanto por parte das mulheres quanto dos médicos.

Creemos ainda que existe também um desconhecimento sobre as chances de reversão da ligadura tubárea. Em um estudo realizado em nosso meio, observou-se que metade das solicitantes de reversão abandonava o serviço após a primeira consulta, após terem sido orientadas sobre os procedimentos necessários para reversão. daquelas que foram para laparoscopia apenas metade tinha tubas em condições cirúrgicas para realizar a reversão, e do total de mulheres que consultou o serviço solicitando reversão, apenas 3,3% conseguiu uma nova gravidez (Petta *et al*, 1995). Apesar da fertilização *in vitro* estar disponível em vários centros, tanto o procedimento quanto os medicamentos utilizados são caros e o acesso é restrito a uma pequena faixa da população de maior poder aquisitivo.

Mais uma vez recorremos ao argumento de que a política de saúde em relação a anticoncepção tem que mudar, brindando mais orientação para os casais e acesso a métodos anticoncepcionais reversíveis. Infelizmente, na última década o panorama não parece ter mudado em relação ao problema do arrependimento pós laqueadura. Esperemos que a próxima década nos mostre o contrário.

ABSTRACT

BACKGROUND: The prevalence of tubal ligation has been increasing in Brazil over the last decades. Frequently the

procedure is performed to women at young age or to those with poor knowledge about highly efficient and reversible contraceptive methods. These practices can increase the risk of regret.

OBJECTIVE: Compare the prevalence of women asking for sterilization reversal during three periods of time.

INTERVENTION: Prospective study evaluating the percentage of women asking for sterilization reversal in a tertiary university hospital. All first time consultations in 3 periods of 30 months every ten years were evaluated.

RESULTS: From January 1978 to June 1980, 2,4% of consulting women were asking for sterilization reversal. Ten years later this percentage increased to 12,4% and to 13,8% from Janeiro, 1998 to June 2000.

CONCLUSIONS: The prevalence of sterilization reversal solicitations is high, although it is stable over the last decade. Adequate family planning policy, education and orientation about high efficacy and reversible methods can help to lower the prevalence of reversal requests due to regret.

UNITERMS: Sterilization; Infertility; Contraception

Referências Bibliográficas

- Bahamondes L, Petta CA, Faúndes A, Díaz J, Bedone AJ.** Significado do recente aumento no número de solicitações de reversão de laqueadura em um serviço de esterilidade. *Femina*, 1992; 20: 360.
- Benfam.** Pesquisa nacional sobre demografia e saúde. Rio de Janeiro: PNDS, 1996. 1997.
- Berquó, E.** Contraception en Brazil today. 12º. Congresso Mundial de Ginecologia e Obstetrícia. Rio de Janeiro, 23-26 de outubro de 1988.
- Berquó, E.** A esterilização feminina no Brasil hoje. Encontro Internacional de Saúde da Mulher. Um direito a ser conquistado. Brasília, 5 de junho de 1989.
- Gomel V.** Profile of women requesting reversal of sterilization. *Fertil Steril* 1978; 30: 39.
- Grubb GS.** Regret after decision to have a tubal sterilization. *Fertil Steril*, 1985; 44: 248.
- Hardy E.** Avaliação da qualidade de esterilização feminina no Estado de São Paulo. AVSC relatório, 1991.
- Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al.** Contraceptive Technology, 16th edition. New York: Irvington Publishers, 1994.
- Oliveira LAP, Simões CCS.** As informações sobre fecundidade, mortalidade e anticoncepção nas PNADS. Rio de Janeiro, Fundação IBGE, no. 15, junho de 1989.
- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS.** For the Collaborative review of sterilization working group. The

risk of pregnancy after tubal sterilisation: findings from the US Collaborative Review of Sterilization. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(4): 1161.

Petta, CA, Bahamondes L, Hidalgo M, Faúndes A, Bedone A J, Faúndes D. Follow-up of women seeking sterilization reversal: a Brazilian experience. Advances in Contraception, 1995; 11: 157.

Pinotti J. Avaliação da assistência ginecológica no Estado do De São Paulo, Rev Ginecol Obstet, 1990; 1: 17.

Ross J, Hon S, Huber D. Voluntary sterilization: An international fact book. New York, AVSC, 1985.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 21/08/2000

Aceito para publicação em: 10/12/2000

Seguimento de pacientes climatéricas em uma Unidade Básica e Distrital de Saúde

Follow-up of climacteric women at a basic and District Health Unit

Evaldo dos Santos, Silvio Antônio Franceschini, Rosana Maria dos Reis, Marcos Dias de Moura
Rui Alberto Ferriani, Marcos Felipe Silva de Sá

RESUMO

RETROSPECTIVA: Apesar dos reconhecidos benefícios da terapia de reposição hormonal (TRH) nas mulheres climatéricas, há dificuldades em se manter a aderência ao uso da TRH por tempo prolongado.

OBJETIVO: Identificar as causas de abandono de seguimento ambulatorial e da TRH em pacientes climatéricas em uma Unidade Básica e Distrital de Saúde.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA: Foram estudadas 158 pacientes climatéricas no período de abril de 1995 a julho de 1997. Destas, 79 (50,0%) usavam vários esquemas de TRH e outras 79 (50,0%) não usavam. Foi considerado abandono de seguimento a falta de retorno por mais de 6 meses após a primeira consulta, ou mais de um ano após o último retorno. As pacientes que abandonaram o seguimento ambulatorial foram submetidas a um questionário pré-estabelecido para apurar as causas do abandono.

RESULTADOS: A média da idade das pacientes foi de 54,1 anos \pm 7,6 (39-74). Entre as usuárias de TRH, 74,7% não apresentaram nenhum efeito colateral e 17,7% apresentaram sangramento vaginal. Onze (13,9%) usuárias de TRH abandonaram o seguimento ambulatorial e também o uso da TRH. Nesse grupo os principais motivos relacionados para o abandono foram: particulares n=7 (63,6%) e efeitos colaterais n=6 (54,5%) especialmente sangramento vaginal. Entre as pacientes não usuárias de TRH, 17 (21,5%) abandonaram o serviço, apresentando como causa mais importante os motivos particulares n=10 (58,8%).

CONCLUSÕES: Esses dados sugerem que a falta de aderência a TRH deve-se principalmente a motivos de ordem particular, além dos efeitos colaterais. Para as pacientes não usuárias de TRH os motivos particulares também foram os mais importantes como causa de abandono ao seguimento ambulatorial.

UNITERMOS: Menopausa; Aderência; Tratamento; Terapia de Reposição Hormonal

Introdução

As melhorias nas condições de vida e na atenção à saúde estão elevando mundialmente a expectativa de vida de ambos os sexos. Particularmente, as mulheres passaram a viver cerca de um terço de sua vida no período pós-menopáusic, visto que a idade de aparecimento da menopausa não se alterou, permanecendo em volta dos 50 anos (Mckinlay *et al*, 1985).

No Brasil, dados epidemiológicos (IBGE 1997) mostram taxas de crescimento da população de 1,4% ao ano. A qualidade de vida melhorou, resultando em elevação da expectativa de vida ao nascer das mulheres de 59 anos em 1965 para 71,4 anos em 1996.

Desta forma a população de mulheres climatéricas tem aumentado expressivamente, justificando atenção das entidades de saúde pública às necessidades preventivas deste grupo populacional. Neste aspecto, a terapia de reposição

hormonal (TRH) oferece benefícios às mulheres climatéricas tais como: atenuar as ondas de calor, melhorar o sono, o trofismo urogenital, a performance sexual, as funções cognitivas e memória, aumentar o colágeno e a espessura da pele, proteger contra osteoporose e doenças cardiovasculares.

Entretanto, após a aceitação do uso da terapia de reposição hormonal pela paciente, a continuidade da terapêutica não é muito boa. Dados de países desenvolvidos mostram que apenas 30% das pacientes que iniciaram TRH continuam o tratamento (Mattsson, 1993). A literatura nacional carece de dados, porém este problema certamente não seria diferente em nosso país. As causas provavelmente são multifatoriais, mas não podemos deixar de relacionar os efeitos colaterais ao uso da TRH, má orientação da paciente pelos profissionais de saúde, medo de câncer e custo do tratamento.

À luz dos conhecimentos epidemiológicos atuais e do grande contingente de mulheres nesta faixa etária, é perfeitamente justificável o atendimento das mulheres climatéricas em Unidades Básicas de Saúde (nível primário), pois tornou-se um problema de saúde pública. Deste modo, promover facilidades de acesso da mulher climatérica à atenção médica, passou a ser uma preocupação das autoridades responsáveis pelas políticas públicas de saúde. O atendimento

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Setor de Reprodução Humana.

Endereço para correspondência: Evaldo dos Santos
Avenida Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário
CEP 14049-900 - Ribeirão Preto - SP

e orientação das mulheres climatéricas em Unidades Básicas de Saúde deverá se tornar rotina em todo o território nacional a curto e médio prazos, motivo pelo qual o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, implantou um serviço de atendimento a mulheres climatéricas no Centro de Saúde Escola. Entretanto há um grande desafio a ser vencido que se refere ao abandono do tratamento e/ou seguimento por boa parte das pacientes, decorrentes de vários fatores.

Para esclarecer as causas do abandono do seguimento de pacientes climatéricas em uma Unidade Básica e Distrital de Saúde, com ou sem uso de TRH, desenvolvemos este estudo. Os resultados obtidos poderão apontar as medidas que deverão ser tomadas para aumentar a aderência ao tratamento e ao seguimento ambulatorial das mulheres climatéricas de baixa renda.

Casuística e Metodologia

Foram estudadas 158 pacientes climatéricas no período de abril de 1995 a julho de 1997, seguidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Centro de Saúde Escola “Dr. Joel Domingos Machado”, Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP (CSE - FMRP - USP). O Centro de Saúde Escola é uma Unidade Básica e Distrital de Saúde voltada ao atendimento de nível secundário.

A TRH foi prescrita a todas as pacientes com rotina propeidética completa, salvo presença de contra-indicações a seu uso. Admitíamos como contra-indicações: história de tromboembolismo ativo ou associado ao uso de TRH, portadoras de câncer de mama ou de endométrio, sangramento uterino de origem desconhecida e doença hepática aguda. Não iniciávamos a TRH em pacientes acima de setenta anos de idade. As pacientes com útero usavam a combinação de estrogênios e progestogênios de forma cíclica ou contínua conforme cada caso. As pacientes histerectomizadas utilizavam estrogênio terapia isolada. As medicações eram fornecidas pela Unidade de Saúde.

Das 158 pacientes, setenta e nove não estavam em uso de TRH por contra-indicações ao uso de TRH, ou por estar realizando a propeidética básica para iniciar a TRH, ou ainda pacientes que abandonaram seguimento neste período da investigação e outras 79 pacientes eram usuárias de TRH.

Através da avaliação dos prontuários identificamos as pacientes que perderam seguimento do serviço. Definimos abandono de seguimento a falta de retorno por mais de seis meses após a primeira consulta, ou mais de um ano após o último retorno. Informações como: uso de TRH, efeitos colaterais ao uso da TRH, causas do abandono de seguimento com ou sem uso de TRH, foram avaliadas por meio de questionário estabelecido para este fim. Por telefone ou pelo correio, convocamos as pacientes para comparecerem à Unidade e responderem o questionário. Quando não obtivemos respostas, realizamos visitas domiciliares tendo como referência o endereço residencial registrado no prontuário da

paciente. Se ainda não encontradas, pesquisamos pelo sistema Hygia, que possui registros de pacientes de todas as Unidades de Saúde da cidade de Ribeirão Preto, e assim pudemos identificar mudanças e/ou erros de endereço e conseqüentemente, mudanças do local de atendimento da paciente. Consideramos paciente não encontrada quando não tivemos sucesso a todos estes procedimentos.

Análise estatística dos resultados foi feita com o teste do Qui-Quadrado, considerado significância para valores de $p < 0,05$. Utilizamos o programa estatístico de computação GMC Pesquisa Biológica Versão 7.4.

Resultados

A média da idade das pacientes foi de 54,1 (39-74) anos, desvio padrão de $\pm 7,6$. Destas, 41 pacientes estavam na pré-menopausa e 117 na pós-menopausa.

Das pacientes não usuárias de TRH (79 pacientes), 21,5% (17 pacientes) abandonaram o seguimento ambulatorial (tabela I); das usuárias de TRH (79 pacientes) o abandono de seguimento ambulatorial foi de 13,9% (11 pacientes). Não houve diferença estatística entre os abandonos sem e com TRH, o mesmo acontecendo com o seguimento. Somando-se as pacientes não usuárias e as usuárias de TRH (158 pacientes) o abandono de seguimento ambulatorial foi de 17,7% (28 pacientes).

Tabela I - Abandono e seguimento ambulatorial das pacientes climatéricas, atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do CSE - FMRP - USP.

Pacientes	Sem		TRH Com		Total	
	n	%	n	%	n	%
Abandono	17	21,5	11	13,9	28	17,7
Seguimento	62	78,4	68	86,0	130	82,2
Total	79	100	79	100	158	100

$p > 0,05$ pelo teste do Qui-Quadrado.

A maioria das pacientes usuárias de TRH não apresentou nenhum efeito colateral (tabela II), porém quando sintomáticas, apresentaram sangramento vaginal como efeito colateral mais relatado.

Os motivos do abandono do uso de TRH e do seguimento ambulatorial das pacientes em uso de TRH estão listados na tabela III; os mais freqüentes foram os motivos particulares e o aparecimento de efeitos colaterais. Consideramos como motivos particulares aqueles relacionados à saúde da família. Observamos ainda que o sangramento vaginal foi o efeito colateral mais freqüente como causa de abandono da TRH, ocorrido em quatro pacientes, seguido por cefaléia em uma paciente e aumento da pressão arterial também em uma paciente.

Tabela II - Efeitos colaterais encontrados nas pacientes climatéricas usuárias de TRH nos diferentes esquemas posológicos, atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do CSE - FMRP - USP.

Efeitos colaterais	nº	%
Assintomáticas	59	74,7
Sangramento vaginal	14	17,7
Ganho de peso	2	2,5
Mastalgia	2	2,5
Edema	2	2,5
Alteração da pele*	1	1,3

%Reação alérgica local na pele por uso de estrogênio transdérmico. A mesma paciente pode apresentar mais de um efeito colateral.

Tabela III - Motivos de abandono do seguimento ambulatorial e do uso de TRH, em pacientes climatéricas atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do CSE - FMRP - USP.

Motivos	nº	%
Particulares*	7	8,9
Efeitos colaterais	6	7,6
Dificuldade de realização de exames	2	2,5
Demora nos retornos	1	1,3
Não encontrada	6	7,6

Percentual em relação as 79 pacientes climatéricas em uso de TRH. *Motivos ligados à saúde da família.

O abandono de seguimento ambulatorial pelas pacientes que não estavam em uso de TRH, teve como principal causa os motivos particulares. Dentre estes motivos, destacam-se a mudança de endereço da paciente e motivos relacionados à saúde da família (tabela IV).

Tabela IV - Motivos da interrupção de seguimento ambulatorial das pacientes climatéricas sem uso de TRH atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina - FMRP - USP.

Motivos	nº	%
Particulares *	10	12,6
Dificuldade de realização de exames	1	1,3
Demora nos retornos	1	1,3
Comentários de leigos	1	1,3
Não encontrada	6	7,6

Percentual em relação as 79 pacientes que não usavam TRH. *Mudança de endereço e motivos ligados à saúde da família.

Discussão

As pacientes usuárias de TRH, em sua maioria, não apresentam nenhum tipo de efeito colateral (Eiken & Kolthoff, 1995). Porém, quando o mesmo se faz presente, o sangramento

vaginal mostra-se como o mais freqüente (Dorën & Schneider, 1996), seja por privação nos esquemas combinados cíclicos, ou tipo escape nos esquemas combinados contínuos. Na verdade, ao prescrever-se esquemas cíclicos de TRH, deve-se informar a paciente de que se espera sangramento vaginal no final do esquema mensal. O endométrio atrofico pós-menopausal, nos esquemas cíclicos, responde aos hormônios esteróides exógenos proliferando, secretando e sangrando de forma semelhante às fases do ciclo menstrual (Prough *et al*, 1987).

Porém muitas mulheres quando alcançam o período da menopausa sentem-se aliviadas com a ausência das menstruações. Assim, após aceitar a TRH, a presença de sangramento vaginal é o fator limitante mais importante ao uso por longo prazo (Ferguson *et al*, 1989; Samsioe, 1996). O mesmo não é bem tolerado nas pacientes que já estão menopausadas há alguns anos, sendo mais bem aceito nas pacientes na pré-menopausa. Os outros efeitos advindos da TRH parecem ser mais bem tolerados (Hahn, 1989). Em nosso ambulatório valorizamos a vontade da paciente. Quando não houve aceitação para o retorno das menstruações, adequamos o esquema terapêutico, respeitando-se as características da usuária e os princípios da TRH. Pensamos ser de importância esta conduta, pois nosso objetivo deve ser manter a paciente usando TRH por longo prazo e não termos sucesso caso não atendermos na medida do possível aos desejos da paciente.

Nossos resultados sobre abandono do seguimento das usuárias e não usuárias de TRH não apresentaram diferença estatística quando comparados entre si. Estes dados podem sugerir que para as pacientes desta Unidade de Saúde, as causas aliadas aos efeitos colaterais relacionados ao uso da TRH não estejam influenciando nestes resultados.

Nosso percentual de abandono do uso de TRH foi de cerca de 17,0%. Enquanto, para período de tempo semelhante (2 anos) e uso de diversas combinações de estrogênios e progestagênios Cano (1995), encontrou apenas 47% de aderência ao tratamento. Há citações de apenas 12 meses em média do uso de TRH após sua prescrição (Samsioe, 1996; Ravnkar, 1987). Devemos salientar, que em nossa estrutura de atendimento ambulatorial, as pacientes após a consulta médica, passam por uma orientação realizada por enfermeiras e técnicas em enfermagem capacitadas para orientações complementares, esclarecimento de dúvidas relativas ao receituário médico, agendamento de exames e retornos. Algumas pacientes sentem-se mais à vontade em exteriorizar suas dúvidas para a equipe de enfermagem, que é composta por pessoas conhecidas e residentes na comunidade, não sendo surpresa que muitas dúvidas sejam resolvidas.

A mais importante causa para o abandono da TRH foram os problemas particulares, principalmente ligados à saúde da família, passando a paciente a assumir responsabilidades para si, e não raro, relegando a segundo plano o zelo à sua própria saúde. Vale salientar que a população em estudo, por residir próxima à Unidade de Saúde e ser composta por aposentadas ou por trabalhadoras do lar na sua maioria, facilitou a obtenção destas informações.

A literatura mostra-se carente em dados sobre

abandono de seguimento ambulatorial de pacientes climatéricas sem uso de TRH. Nossos dados mostram percentual de abandono de 11,0%, que poderá ser utilizado para comparação em trabalhos futuros.

Para as pacientes não usuárias de TRH, os motivos particulares foram as principais causas apresentadas pelas pacientes para abandonar o seguimento ambulatorial. Dentre estes motivos destacam-se: a mudança de endereço e os motivos ligados à saúde da família. Ao sair da área de abrangência do Centro de Saúde Escola a paciente deverá continuar seu tratamento no serviço de saúde da área na qual irá residir. Estas normas talvez produzam um período de latência até que a paciente realmente retome seu seguimento ambulatorial. Seriam necessárias nestes casos medidas incentivadoras à transferência da paciente ao novo local de atendimento de saúde, a fim de evitar que a paciente perca seguimento. É possível também que na nova Unidade de Saúde onde serão atendidas não existam condições para a manutenção da paciente em atendimento ambulatorial. Os motivos ligados à saúde da família são os mesmos discutidos anteriormente.

Outros motivos como dificuldades de realizar exames e demora nos retornos são comuns em serviços públicos de grande demanda, porém são dificuldades que devem ser resolvidas, pois do contrário, trazem prejuízo ao seguimento ambulatorial.

Salientamos que, para uma boa aderência a TRH, é necessária atuação médica para convencer a paciente que deve iniciar e manter a terapêutica. Para isto, o médico e toda equipe de saúde, devem estar atualizados quanto à abordagem adequada das pacientes climatéricas em uso de TRH, orientar a paciente quanto aos principais benefícios imediatos e a longo prazo, e quanto aos possíveis efeitos colaterais dos medicamentos. Desta forma a paciente estará mais confiante e esclarecida para manter a TRH por tempo prolongado. Dados da literatura nos mostram que a continuidade do uso da TRH é prejudicada pelos efeitos colaterais principalmente o sangramento vaginal, medo de câncer do endométrio e da mama (Ravnikar, 1987), falta de informação sobre a TRH e de esclarecimento sobre seus benefícios a médio e longo prazos (Ferguson *et al*, 1989).

Outro aliado importante seria a extensão destas orientações para fora dos limites do consultório por meio de programas de educação continuada e de educação em saúde os quais objetivam atingir toda comunidade, aumentando assim o número de mulheres bem informadas sobre o climatério. Também o auxílio na solução dos problemas domésticos poderá contribuir na adesão aos ambulatórios de atendimento.

Não deve ser esquecido de mencionar que acreditamos que parte de nosso sucesso na aderência das pacientes ao tratamento deveu-se ao fornecimento gratuito dos medicamentos. Na literatura internacional, baseada em sua maioria em países desenvolvidos, não são relatados os fatores econômicos da população relacionados ao uso de TRH a longo prazo (Chung *et al*, 1998; Ravnikar, 1987; Ottesen & Pedersen 1996). Em uma população de baixa renda as despesas com medicamentos podem ter um peso acentuado sobre o orçamento doméstico, tornando o tratamento como que

“supérfluo”. Os benefícios resultantes da TRH sobre o organismo feminino como um todo e sobretudo, sobre a qualidade de vida das mulheres, poderia colocar o atendimento das mulheres climatéricas como prioridade nos programas de saúde pública do país. Um bom serviço público de atendimento a estas mulheres pode trazer adesão ao tratamento e/ou seguimento em níveis superiores aos de países adiantados, mesmo se tratando de população carente.

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite the recognized benefits of hormonal replacement treatment (HRT) for climacteric women, there are difficulties in obtaining patient compliance with HRT for prolonged periods of time.

OBJECTIVE: To identify the causes of abandonment of ambulatory follow-up and of HRT in climacteric patients.

PATIENTS AND METHODS: The study was conducted on 158 climacteric patients from April 1995 to July 1997. Seventy-nine of these women (50.0%) used various HRT schemes and the other 79 (50.0%) did not. Abandonment of follow-up was defined as failure to return for more than 6 months after the first visit, or for more than one year after the last return. The patients who abandoned ambulatory follow-up were submitted to a questionnaire in order to determine the causes of abandonment.

RESULTS: Mean patient age was 54.1 ± 7.6 years (39-74). Of the total number of HRT users, 74.7% suffered no side effects, and 17.7% presented vaginal bleeding. Eleven (13,9%) abandoned both HRT and ambulatory follow-up. The major motives reported by this group were: private reasons, $n = 7$ (63,6%), and side effects, $n = 6$ (54,5%) such as vaginal bleeding. Among patients who did not use HRT, 17 (21,5%) abandoned the service, reporting private reasons, $n = 10$ (58,8%), as the most important motive.

CONCLUSION: These data suggest that the lack of compliance with HRT is due to private reasons as well as to side effects. Among patients who did not use HRT, personal reasons were outstanding as the cause of abandonment of ambulatory follow-up.

UNITERMS: Menopause; Compliance; Treatment; Estrogen Replacement Therapy

Referências Bibliográficas

Cano A. Complicance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in a third level academic centre. *Maturitas* 1995; 20: 91.

- Chung THK, Lau TK, Cheung LP, Haines CJ.** Compliance with hormone replacement therapy in Chinese women in Hong Kong. *Maturitas* 1998; 28: 213.
- Dören M, Schneider HPG.** The impact of different HRT regimens on compliance. *Int J Fertil* 1996; 41: 29.
- Eiken P, Kolthoff N.** Compliance with long-term oral hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1995; 22: 97.
- Ferguson KJ, Hoegh C, Johnson S.** Estrogen replacement therapy: a survey of women's knowledge and attitudes. *Arch Intern Med* 1989; 149: 133.
- Hahn RG.** Compliance considerations with estrogen replacement: withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1854.
- IBGE.** Contagem da população 1996. Rio de Janeiro 1997; 1: 52.
- Mattsson LA.** Continuous combined HRT: a possible way to avoid uterine bleeding? In: Berg G, Hammar M, editors. *The modern management of menopause: a perspective for the 21st century*. New York: The Parthenon Publishing Group, 1993: 453.
- Mckinlay SM, Bigano NL, Mckinlay JB.** Smoking and age at menopause. *Ann Intern Med* 1985; 103: 350.
- Ottesen B, Pedersen AT.** Physiological effects of ovarian hormones: clinical aspects and compliance. *Eur Heart J* 1996; 17: 20. Supplement D.
- Prough SG, Askel S, Wiebe Rh.** Continuous estrogen/progestin therapy in menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1449.
- Ravnikar VA.** Compliance with hormone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1332.
- Samsioe G.** Hormone Replacement therapy: aspects of bleeding problems and compliance. *Int J Fertil* 1996; 41: 11.
-
- Conflito de interesses: RAF é editor desta revista e o artigo foi analisado por consultores externos.*
-

Recebido em: 08/06/2000

Aprovado em: 16/11/2000

Efeitos da melatonina sobre as alterações do perfil lipídico e glicêmico em ratas expostas à luz contínua

Effects of melatonin on the alterations of the glicemic and lipidic profiles in rats exposed to continuous light

Marco Fábio Prata Lima⁽¹⁾, Aldo Benjamim Rodrigues Barbosa⁽²⁾, Cléber Sérgio da Silva⁽³⁾

RESUMO

INTRODUÇÃO: A melatonina, (MLT) um hormônio produzido pela pineal, tem sua síntese obedecida por ritmo circadiano que é coordenado pelo sistema retino-hipotálamo-pineal, sendo ativado pela escuridão. Estudos recentes relacionam a pinealectomia cirúrgica à indução de estado pré-diabético e simulação de síndrome dos ovários policísticos.

OBJETIVO: Aferir alterações no perfil bioquímico do colesterol, triglicérides, glicose e progesterona em ratas expostas à luz contínua (LC).

METODOLOGIA: Foram utilizadas 42 ratas mantidas em gaiolas individuais e divididas em 3 grupos. Grupo de Estudo - GE (n=22) animais expostos a LC por 8 meses. No 4º mês realizou-se Ooforectomia à direita e iniciou-se a administração de MLT (200 mg IM) diariamente por 4 meses. Grupo controle I – (GC I) (n=10) animais expostos à LC por 8 meses. Grupo Controle II – GC II (n=10) animais expostos a LC por 8 meses, no 4º mês realizou-se Ooforectomia à direita e administrou-se etanol por 4 meses. Ao final do experimento foi realizada Ooforectomia à esquerda nos 3 grupos. Coletou-se 1 ml de sangue no início, no 4º e 8º mês de experimento para dosagem bioquímica. A análise estatística foi realizada segundo a análise de variância por postos de Friedmann e teste de Mann Whitney.

RESULTADOS: Não observou-se relação ou variação entre os valores bioquímicos estudados. Os valores de progesterona sugeriram a presença de estado anovulatório crônico nos animais estudados.

CONCLUSÃO: Em ratas, os níveis de glicemia, colesterol e triglicérides não se alteraram frente à pinealectomia física. Estes resultados podem ter sofrido forte influência pelo estresse induzido pela luz. Outros estudos precisam confirmar a associação de melatonina, diabete mellitus e síndrome dos ovários policísticos.

UNITERMOS: Pineal; Glicemia; Lípides; Melatonina

Introdução

A glândula pineal tem despertado enorme interesse em medicina. Os tibetanos acreditavam que a pineal era o centro da convergência da energia inconsciente, que se equívale à filosofia hindu aos chacras de Kundali-Yoga, ou seja, os centros psíquicos superiores. No mundo ocidental foi mencionada pela primeira vez por Herófilo de Alexandria, que acreditava que a pineal controlava a “corrente dos pensamentos”. No século XVII, Descartes assombrou os filósofos afirmando que a pineal seria o centro da alma (Prata Lima, 1998). Após séculos de especulações, o interesse

pela glândula diminuiu e criou-se a concepção de que ela se tratava um órgão rudimentar e sem função, ou seja, um mero vestígio de nosso passado evolutivo. No entanto, apesar desta glândula ter sido uma das primeiras a serem descritas, hoje é das últimas a terem seus segredos desvendados. A partir da segunda metade do século XIX a história da glândula pineal modificou bastante, pois se criou a concepção de que se trata de um órgão neuroendócrino (Moore *et al*, 1990).

A melatonina é sintetizada a partir do triptofano obtido pela dieta, sendo convertido em 5-hidroxitriptofano e posteriormente descarboxilado em serotonina e melatonina (Lewy, 1983; Reichlin, 1992). Sua excreção é circadiana. A pineal começa produzir melatonina, no início da noite, atingindo um pico máximo por volta de 3 horas da manhã e diminui gradualmente até atingir pequenas quantidades diurnas. Este ritmo circadiano é coordenado pelo sistema retino-hipotálamo-pineal que é ativado pela ausência de luz. Para obter inibição deste sistema é preciso cerca de 500 lux de intensidade luminosa em ratos e na espécie humana entre 1500 a 2500 lux (Klein, 1978; Poeggler, 1993; Reiter & Robison,

⁽¹⁾ Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro

⁽²⁾ Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro

⁽³⁾ Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Trabalho realizado no Setor de Climatério e Ginecologia Endócrina da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG

Endereço para correspondência: Prof. Marco Fábio Prata Lima

Rua: São Sebastião, 357 - Centro

CEP 38010-430 – Uberaba – MG

Tel.: (34) 321-5334 – FAX: (34) 318-5342 – e-mail:m_fabio@mednet.com.Br

1996).

As funções da melatonina são ainda controversas e fontes de inúmeras especulações. Recentemente, em nosso meio, observou-se que ratas pinealectomizadas ou expostas à luz contínua desenvolviam quadro de estro permanente associado a policistose ovariana, que era revertido pela administração de melatonina (Prata Lima, 1998). Por outro lado já está bem estabelecida que na síndrome dos ovários policísticos (SOP) pode haver associação resistência insulínica periférica. (Barbieri *et al*, 1986). Além disso, a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina parece seguir um ritmo circadiano, encontrando-se, encontrando-se aumentada na ausência de luz (Lima *et al*, 1994). Em 1993, Pierrefich *et al*, verificaram que quando se administrava melatonina a camundongos antes expostos a alloxana, havia manutenção de níveis normais de açúcar no sangue, enquanto que aqueles animais que tomavam somente alloxana apresentavam sinais de diabetes.

Tendo em vista tais assertivas procuramos neste estudo aferir a ação da melatonina no aumento da sensibilidade celular à insulina, avaliando-se parâmetros bioquímicos plasmáticos em ratas quando expostas à luz contínua.

Casuística e Métodos

Foram utilizadas 42 ratas da linhagem wistar, pesando 220 gramas provenientes do biotério da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Os animais foram colocados em gaiolas individuais com área total de 40 cm², forradas com superfície plana, limpadas semanalmente e alimentadas com rações comerciais e água *ad libitum*. Permaneceram por um período de 8 meses, à luz contínua. A iluminação artificial foi obtida com luz fluorescente (marca "Philips"- 40 watts) que forneceu 500 lux de intensidade luminosa na região ocupada pelos animais. As lâmpadas permaneceram acesas durante todo o experimento. Manteve-se temperatura ao redor de 23,8°C, umidade relativa de 50% e nível de barulho mínimo.

Os animais foram divididos em 3 grupos: grupo de estudo (n=22); grupo controle I (n=10) e grupo controle II (n=10). No grupo de estudo (GE) os animais foram expostos à luz contínua por 8 meses. No quarto mês foi realizada ooforectomia à direita e iniciou-se a administração de melatonina diariamente em solução salina por via intramuscular na dosagem de 200 mg sempre às 18:00 horas por 4 meses. No final do experimento foi realizada ooforectomia à esquerda. No grupo de controle I (GC I) os animais foram expostos à luz contínua por 8 meses. Ao final do experimento foi realizada ooforectomia esquerda. Já no grupo controle II (GC II) os animais foram expostos à luz contínua e no quarto mês foi realizada ooforectomia direita iniciando-se administração de etanol diariamente por via intramuscular sempre às 18:00 horas durante 4 meses. Ao final do experimento foi realizada ooforectomia esquerda. Nos três grupos foram coletados um ml de sangue em três períodos diferentes (início, 4.º e 8.º mês) para a dosagem bioquímica de colesterol, triglicérides, glicose e progesterona.

A análise estatística dos parâmetros obtidos foi realizada pela análise de variância por postos de Friedmann, para observação do comportamento dos ciclos antes e depois. Para a análise entre os grupos comparáveis utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Em ambos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

Glicemia

Anotam-se na tabela I os valores da glicemia nos três grupos estudados. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao comportamento dos animais antes e após à exposição à luz contínua no GC I e II. A análise comparativa entre os GE e GC II foram significantes apenas aos quatro meses. Não houve significância na comparação entre o GCI e II (Figura 1).

Tabela I - Ratas dos Grupos de estudo, controle I e controle II, consoante os valores de glicemia, colesterol, triglicérides e progesterona.

Tempos	Grupos	Glicose	Colesterol	Triglicérides	Progesterona
Basal	estudo	96.6 ± 37.4	53.2 ± 11.4	121.5 ± 62.1	7.16 ± 3.06
	controle I	119.4 ± 26.4	58.0 ± 11.9	128.0 ± 39.4	6.57 ± 2.57
	controle II	124.2 ± 33.7	50.7 ± 9.4	93.1 ± 30.2	9.31 ± 2.66
4 meses	estudo	78.8 ± 55.8*	48.8* ± 14.9*	245.0* ± 68.1*	4.70 ± 3.87*
	controle I	102.5 ± 18.9	58.9 ± 12.2	120.0* ± 42.4*	9.18 ± 3.68
	controle II	111.0 ± 17.3	51.6* ± 14.8*	84.5 ± 61.9*	4.32 ± 1.54*
8 meses	estudo	78.1 ± 55.8*	79.4* ± 104.2*	190.0 ± 98.5*	3.27 ± 1.80*
	controle I	94.4 ± 22.9	65.4 ± 8.9	110.7 ± 39.4*	5.11 ± 2.03
	controle II	120.0 ± 18.6	48.9* ± 7.2*	82.6 ± 18.4*	3.42 ± 2.22*

* p<0.05

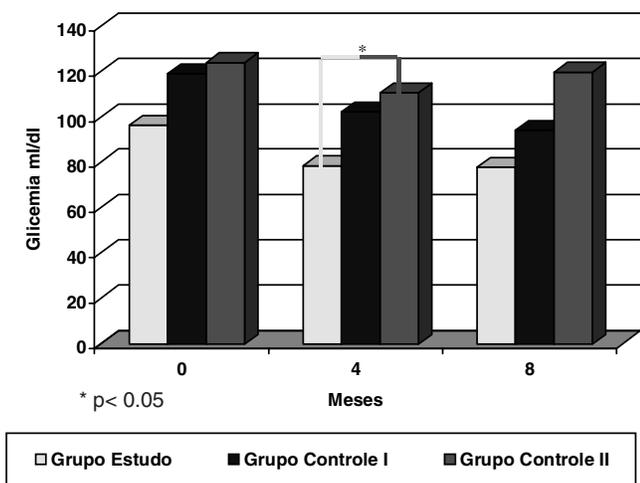


Figura 1 - Valores médios da Glicemia dos Grupos de Estudo, Controle I e Controle II, nos períodos Basal (0), 4 e 8 meses após o experimento.

Triglicérides

Houve diferença estatisticamente significativa na análise do comportamento antes e depois da exposição à luz contínua nos três grupos estudados. No GE os valores de triglicérides aos quatro meses foram maiores que no início do experimento e este maior que aos oito meses. Nos GCI e II os valores de triglicérides foram maiores no início do experimento decaindo progressivamente ao quatro e oito meses (tabela I).

A análise comparativa entre o GE e GC II foi significativa no início do experimento e aos quatro meses. Ao compararmos o GCI e o GCII não houve nenhuma diferença significativa nos três períodos estudados (Figura 2).

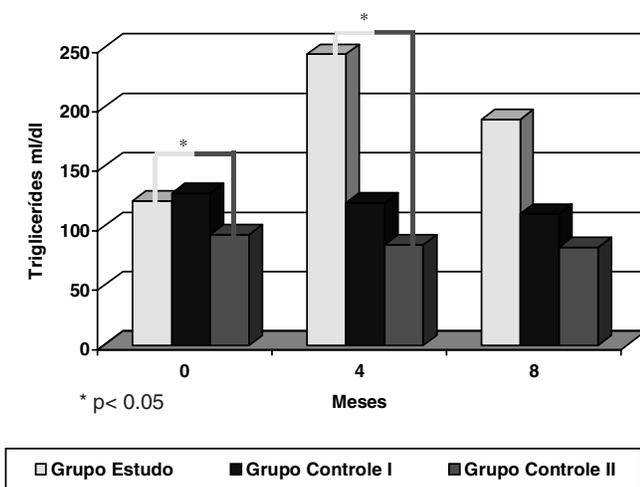


Figura 2 - Valores médios da Triglicérides dos Grupos de Estudo, Controle I e Controle II, nos períodos Basal (0), 4 e 8 meses após o experimento.

Colesterol

A análise dos animais dos três instantes foi significativa nos GE e GC II. No GE, a concentração de colesterol aos quatro meses foi maior que no início do experimento. No GC II o nível

de colesterol no início do experimento foi maior que aos 4 meses e este maior que aos 8 meses. Não houve variação significativa dos valores de colesterol no GCI (Tabela I).

Na análise comparativa entre os GE e GCI e entre GCI e GCII não houve variações significantes (Figura 3).

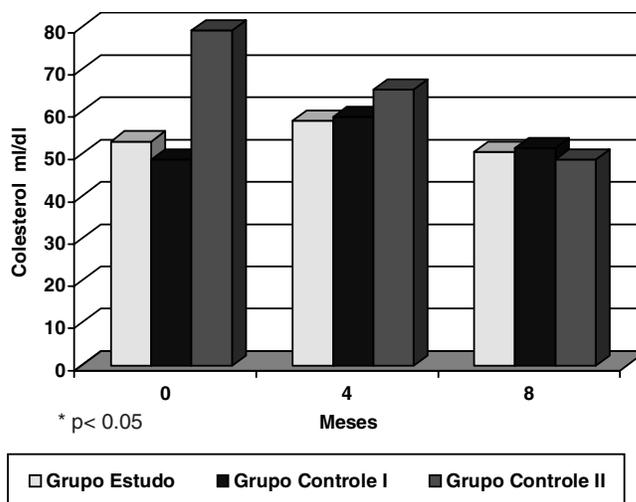


Figura 3 - Valores médios de Colesterol dos Grupos de Estudo, Controle I e Controle II, no períodos Basal (0), 4 e 8 meses após o experimento.

Progesterona

Observam-se na tabela I e figura 4 os valores de progesterona nos tempos avaliados. No GE houve queda dos valores estatisticamente significantes, sendo os valores aos 8 meses os menores observados. No GCI não houve variação significativa dos valores de progesterona. No GCII, de igual forma os valores de progesterona foram semelhantes ao GE.

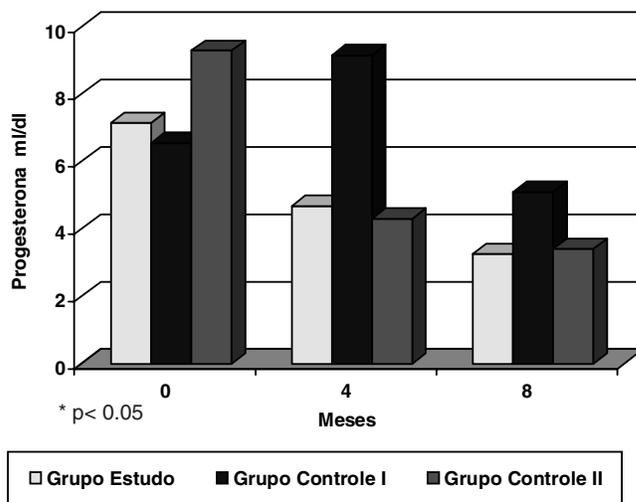


Figura 4 - Valores médios de Progesterona dos Grupos de Estudo, Controle I e Controle II, nos períodos Basal (0), 4 e 8 meses após o experimento.

Na avaliação comparativa entre os GE e GCII e entre o GCI e CII notam-se diferenças em todos os tempos estudados.

Discussão

Inúmeras são as evidências de que a glândula pineal possa afetar de forma consistente a função reprodutiva de animais, especialmente de roedores. Dois modelos experimentais vêm sendo definidos ao longo dos anos: a pinealectomia e a exposição à luz contínua. Fiske (1941) referiu que, no escuro, os esfregaços vaginais das ratas alternavam longos períodos de diestro, estro e metaestro, além do que os ovários sob luz contínua apresentavam-se com maior peso quando comparados aos controles. Tais achados ficaram quiescentes até a década de 70, quando efeitos pró e anti-gonadais exercidos pela pinealectomia ou pela lesão de núcleos supra-quiasmático e pré-óptico foram descritos (Brown-Grant & Raissman, 1977; Wiegand *et al*, 1978) ou ainda pela presença ou ausência de luz (Gaston & Menaker, 1967) uma vez que em fêmeas sob luz contínua, pode-se observar anovulação crônica, estro-permanente ou estados hiperprolactinêmicos (Hoffman, 1978; Reiter, 1980; Prata Lima & Reis, 1995).

Parece ainda que a melatonina pode agir periféricamente nas gônadas de roedores. Sabe-se que no macho, injeções de melatonina levariam à diminuição testicular e alterações histológicas involutivas (Ooi & NG, 1989) e nas fêmeas induziria efeitos involutivos e/ou excessiva proliferação estromal (Tamarkin *et al*, 1980).

Prata Lima (1998) descreveu o desenvolvimento e a regressão de uma síndrome dos ovários policísticos em ratas sob luz contínua ou pinealectomizadas. Esta síndrome é caracterizada na espécie humana pela presença de alterações menstruais, conseqüente à anovulação crônica, hiperandrogenismo e aumento dos ovários em volume do tipo policístico (Stein & Leventhal, 1935). Apesar de amplamente estudadas, a etiologia e a fisiopatologia desta síndrome permanecem ainda obscuras. Na última década tem sido observada sua interação com alterações do metabolismo da glicose e resistência insulínica (Barbieri *et al*, 1988). Por outro lado, há evidências mostrando que a sensibilidade de adipócitos isolados à insulina estaria aumentada na presença de melatonina (Lima *et al*, 1994). Adicionalmente, sabe-se que pacientes diabéticos não apresentariam flutuações noturnas dos valores de melatonina, sugerindo haver relação entre a queda de melatonina e o agravamento de diabetes (O'Brien *et al*, 1986). Estes dados mostram que, em eventual diminuição dos níveis de melatonina, a resistência à insulina estaria elevada, o que faz supor que, nesta eventualidade haveria condições para o desencadeamento da SOP. No entanto, os mecanismos de ação da melatonina não são, até o momento, completamente compreendidos. Alguns propõem que a melatonina interferiria na fosforilação tirosínica dos receptores insulínicos (Lima *et al*, 1994). Destarte, acredita-se que a insulina e a melatonina poderiam agir sinergicamente aumentando a sensibilidade tissular à própria insulina.

Baseados nestas observações, resolvemos constatar se na presença de luz contínua haveria alterações no metabolismo da glicose, dos triglicérides, do colesterol e da progesterona tentando verificar se estas mudanças seriam

compatíveis com aquelas observadas na presença da SOP. No nosso meio, Reis *et al*, (1996) observaram parâmetros bioquímicos plasmáticos em ratos pinealectomizados ou submetidos à cirurgia fictícia. Mostraram que a pinealectomia induzia alterações metabólicas simulando quadro de diabetes mellitus II-símile, conseqüente à ausência de melatonina e à diminuição da sensibilidade à insulina. Não confirmamos estes resultados sob luz contínua, pois os valores das dosagens realizadas comportam-se de maneira anárquica, embora temos observado alteração nos valores de progesterona compatíveis aos valores encontrados na SOP. O estresse provocado pela luz contínua e a ausência de jejum no momento das coletas poderiam explicar tal desacordo. A realização de uma curva glicêmica com dosagem de insulina, de alta complexidade técnica em ratas, poderia revelar resultados mais precisos.

Apesar de não podermos, com este trabalho concluir que a melatonina seja co-responsável pela etiopatogenia da SOP, as evidências suscitadas ao longo deste estudo motivam-nos a continuar estudando o real papel deste hormônio na gênese desta síndrome.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Melatonin (MLT) is a hormone produced in pineal gland and its synthesis obeys a circadian rhythm coordinated by the retina hypothalamic pineal axis, and its synthesis is activated by darkness. Recent studies link the pinealectomy to development of pre-diabetic polycystic ovary syndrome status.

OBJECTIVES: To determinate the biochemical profiles of cholesterol, triglycerids, glycosis and progesterone in rats exposed to continuous light (CL).

METHODS: 42 female rats were kept in individual cages and divided in three groups. Group of study -(GE) (N=22) rats exposed to CL for 8 months period. On the fourth month it was performed right ooforectomy, and than it was administered MLT (200 mg IM) daily for 4 months. Control group I (GCI) (N=10) rats exposed to CL for 8 months. Control group II (GCII) (N=10) rats exposed to CL for 8 months. On the fourth months it was performed right ooforectomy and than it was administered ethanol for 4 months. At the end of the experience all animals were ooforectomised at the left side. 1 ml of blood was collected at the beginning, at the 4^o and at 8^o month of biochemical analysis. The statistical analyses was done by non-parametrical Friedmann and Mann Whitney's tests.

RESULTS: No biochemical variations were observed in the studied groups. The progesterone values suggested the occurrence of chronic anovulation in all groups.

CONCLUSION: The levels of cholesterol, glycosis, triglycerids are not altered in the presence of continuous light in female rats. These results could have had strong influences by stress induced by light. Other studies should be performed to

establish the association between diabetes, melatonin and polycystic ovary syndrome.

UNITERMS: Melatonin; Pineal; Glycemia; Lipids

Agradecimentos

Os autores expressam seus agradecimentos às secretárias da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da FMTM pela valiosa colaboração na formatação e digitação deste trabalho.

Referências Bibliográficas

- Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KL.** Insulin stimulates androgen accumulation in circulation of ovary stroma from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:904-10.
- Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ.** The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988;50:197-212.
- Brown-Grant K & Raissman G.** Abnormalities in reproductive function associated with the destruction of the suprachiasmatic nuclei in female rats. *Proc R Soc Land [Biol]* 1977;198:279-84.
- Fiske VM.** Effects of light on sexual maturation estrous cycle and anterior pituitary of the rat. *Endocrinology* 1941;29:187-96.
- Gaston S & Menarker S.** Photoperiodic control of hamster testis. *Science* 1967;158:925-30.
- Hoffmann K.** Effects of short photo periods on puberty growth and molt in djungarian hamster. *J Reprod Fertil* 1978;54:29.
- Klein DC.** The pineal gland: A model of neuroendocrine regulation. In: Reichlin S, Balderssarini RJ, Martin JB. Eds. *The hypothalamus*. New York: Rave Press, 1978;56:303-27.
- Lewy AJ.** Biochemistry and regulation of mammalian production. In: Relkin R. ed. *The pineal gland*. New York: Elsevier Biomedical, 1983;77-128.
- Lima FB, Matsushita DH, Hell NS, Dolnikoff MS, Okamoto MM, Cipolla Neto J.** The regulation of insulin action in isolated adipocytes. Role of periodicity, food intake, time of day and melatonin. *Braz J Med Biol Res* 1994;27:995-1000.
- Moore RY.** Mecanismos neuroendócrinos, células e sistemas. In: Yen SCC, Jaffe (Eds.) *Endocrinologia Reprodutiva*. Editora Roca, 1990;19-20.
- O'Brien IAD, Lewin IG, Arendt J, Corral RMS.** Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Endocrinol*. 1986;24:359-64.
- Ooi VEC, & Ng TB.** Histological studies on the effects of pineal 5-methoxyindoles on the reproductive organs of the male golden hamster. *J Pineal Res* 1989;7:315-24.
- Pierrefich G, Toppall G, Courboin G, Henriet I, Laborit H.** Antioxidant activity of melatonin in mice. *Pathology and Pharmacology*, 1993;8012:211-23.
- Poeggler B.** Melatonin and the light dark cycles in vertebrates, invertebrates and unicellular organisms *Experientia*, 1993;49:611-13.
- Prata Lima MF.** Efeitos da melatonina sobre a morfo-fisiologia do ovário de ratas submetidas à pinealectomia ou expostas à luz contínua. [Tese de Doutorado] São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 1998.107p.
- Prata Lima MF, Reis LC.** Desenvolvimento da policistose ovariana após pinealectomia em ratas, *Reprod Climat* 1995;10:73-5.
- Reichlin S.** The Pineal Gland. In Williams JD & Foster DW (Eds). *Williams textbook of endocrinology*. 8ª ed. Philadelphia, WB. Saunders 1992; p240-53.
- Reis LC, Gomes RAC, Souza JL, Borges LS, Spabaro F, Santos BM, Collus LO.** Alterações metabólicas e da bioquímica plasmáticas após pinealectomia em ratos. *Rev Med MG* 1996;6(3):101-3.
- Reiter RJ, Robinson J.** *Melatonina*. 1ª ed. RJ. Ed. Record 1996;289.
- Reiter RJ.** The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammal *Endocrinol Res* 1980;1:109-31.
- Stein JE, Levanthal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obst Gynecol* 1935;29:181-91.
- Tarmarkin L, Reppert SM, Orloff DC, Yellon SW, Goldman BD.** Ontogeny of the pineal melatonin rhythm in the syrian and siberian hamster and in the rat. *Endocrinology*. 1980;107: 1061-71.
- Wiegand SJ, Terasawa E, Bridson WWE.** Persistent estrous and blockade of progesterone-induced LH release follows lesions which do not damage the suprachiasmatic nuclei. *Endocrinology*, 1978;102:1645-9.

Conflito de interesses: não relata.

Recebido em: 17/07/2000

Aceito definitivo em: 15/09/2000

Tratamento da infertilidade conjugal com a técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI)

Infertility treatment for couple using intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

Edson Borges Jr.; Assunto Iaconelli Jr; Tsutomu Aoki; Lia Mara Rossi-Ferragut; Claudia Chagas Rocha; Maria Eugênia M. Vieira; Ana Renata C. Medeiros; Wagner C.P. Busato; Fernando M. Calabresi

RESUMO

OBJETIVO: Relatar nossa experiência com ICSI para o tratamento da infertilidade conjugal.

CASUÍSTICA: Estudo retrospectivo de 1267 ciclos de ICSI (892 pacientes / idade média = 34,7 anos).

RESULTADOS: Foram puncionados 19.707 oocistos e obtidos 14.263 oocitos (72,4%). ICSI ocorreu em 11.046 oocitos (77,4%) e 9.880 (89,4%) permaneceram intactos após o procedimento. Fertilização normal (2PN) foi obtida em 6.876 oocitos (69,5%) e fertilização anormal (1PN e 3PN) em 798 (8%) e 569 (5,7%) células, respectivamente. Em 12,4% dos casos não houve transferência (158 casos), em virtude do congelamento de todos os embriões (49 casos - 3,9%) ou problemas intrínsecos do oócito (109 casos - 8,6%). Congelamento embrionário foi realizado em 20,4% dos casos (260 ciclos). As taxas de gestação por ciclo, por transferência e por paciente foram de 23%, 26,3% 32,7%, respectivamente. A taxa de implantação obtida foi de $16,3 \pm 6,7$. Independentemente da indicação ou da idade da paciente, a falha de fertilização em ICSI e FIV foi comparada. (2,4% vs. 15,7%, ICSI e FIV respectivamente).

CONCLUSÃO: A ICSI é uma técnica que fornece boas taxas de fertilização e transferência embrionária e aumenta as taxas de sucesso para casais inférteis.

UNITERMOS: Injeção intracitoplasmática de espermatozóide; Infertilidade; Micromanipulação

Introdução

Estima-se que, devido a fatores comportamentais, sociais e ambientais (aumento do número de mulheres em idade reprodutiva e mudança de comportamento da mulher, elevação das taxas de doenças sexualmente transmissíveis, aumento das concentrações de toxinas do meio ambiente, uso de anticoncepcionais efetivos, etc...), cerca de 7 a 10% dos casais por ano irão recorrer a serviços que tratam dos distúrbios da fertilidade, independentemente do fator causador.

Conseqüentemente, o número de serviços especializados à disposição da população, assim como novas alternativas para o tratamento de esterilidade, auxiliadas pela maior divulgação da tecnologia em reprodução assistida nos diversos meios de comunicação, têm contribuído para aumentar a procura a estes centros e, com isso, deixar cada vez menos freqüente o termo esterilidade absoluta (Tognotti & Pinotti, 1997).

Indubitavelmente, desde o nascimento do primeiro bebê resultante de fertilização assistida (Steptoe & Edwards,

1978), nenhuma outra técnica anteriormente descrita causou maior impacto do que a injeção intracitoplasmática de espermatozóide (*intracytoplasmic sperm injection* - ICSI). Através deste procedimento, cujo primeiro relato de gravidez foi obtido por Palermo *et al* (1992), bons prognósticos para o casal que deseja a gestação têm sido oferecidos.

Em relação às indicações clínicas, a literatura sugere a ICSI como a técnica mais eficiente para o tratamento da infertilidade masculina (Palermo *et al*, 1993; Van Steirteghem *et al*, 1993; Payne *et al*, 1994; Redgment *et al*, 1994; Nagy *et al*, 1995; Mansour *et al*, 1995; Aboulghar *et al*, 1995). Nos casos de ESCA - esterilidade sem causa aparente, recomenda-se este procedimento como tratamento de escolha (Aboulghar *et al*, 1996). Pacientes com falhas prévias parciais de fecundação em fertilização *in vitro* (FIV) convencional parecem ter seu prognóstico melhorado em 25% com a utilização da ICSI (Cohen *et al*, 1994) assim como nos casos de falhas totais em ciclos de FIV clássica (Palermo *et al*, 1993).

A introdução da ICSI na rotina dos serviços de reprodução assistida tem proporcionado fertilização eficiente e precisa, utilizando um pequeno número de espermatozoides para serem injetados nos oócitos recuperados pela punção ovariana. Diante de todos os avanços das técnicas de reprodução assistida, este trabalho teve por objetivo, demonstrar nossa experiência de ICSI desde sua implantação em nosso Serviço.

Fertility Centro de Fertilização Assistida, São Paulo, S.P.
A quem a correspondência deverá ser encaminhada:
Lia Mara Rossi Ferragut
Avenida Brigadeiro Luís Antonio, 4258 - Jardim Paulista
CEP 01402-002 - São Paulo - SP
Fone / Fax: (11) 3885 9858
www.fertility.com.br - e-mail: fertil@ibm.net

Casuística e Metodologia

Este estudo retrospectivo no período de 01/10/1994 a 30/04/2000 (66 meses), contou com um total de 1267 ciclos de ICSI, totalizando 892 pacientes (1,42 paciente por ciclo) com idade média $34,7 \pm 5,9$ anos.

A ICSI foi indicada nos casos de infertilidade causada por fator masculino em 661 casos, fator feminino em 269 casos, fator masculino e fator feminino associados em 133 casos, ESCA em 78 casos, doação de oócitos em 117 casos e congelamento em 9 casos.

Foram puncionados 19.707 folículos através de ultrasonografia transvaginal, com recuperação de 14.263 oócitos, que permaneceram incubados, em meio de cultura, a 37°C, 5,0 % de CO₂, por um período entre 3 e 5 horas após punção. Realizou-se a retirada das células do complexo-cumulus-corona, com o uso de hialuronidase tipo VIII permitindo a classificação quanto ao grau de maturação (PI – estágio de vesícula germinativa, MI – metáfase I, ou MII – metáfase II). Oócitos em M II foram transferidos do meio de incubação para gotas de 5 µL de HTF/Hepes a 10% (soro da paciente ou soro sintético substituto) e micromanipulados, entre 4 e 6 horas após punção folicular.

Dependendo da indicação, em alguns casos, procedeu-se TESA (*testicular sperm aspiration*) ou PESA (*percutaneous epididymis sperm aspiration*) para recuperação dos espermatozoides. Células provenientes do ejaculado, testículos ou epidídimos após processadas, foram colocadas em PVP 10%.

Após serem imobilizados (através da quebra da cauda), os espermatozoides foram aspirados pela micropipeta de ICSI e injetados no citoplasma oocitário. Mimetizando a entrada do espermatozoide no oócito em condições de fertilização normal, o citoplasma oocitário foi ativado através de vigorosa aspiração. Oócitos micromanipulados foram mantidos em

cultura e a fertilização foi observada cerca de 16 a 20 horas após o procedimento (D+1). Fertilização normal foi considerada quando 2 prónucleos foram formados. A partir do diagnóstico de fertilização, protocolos de classificação embrionária foram aplicados.

Novas checagens foram realizadas nos dias +2 e +3 visando o acompanhamento do desenvolvimento e qualidade morfofuncional dos pré-embriões assim como uma melhor seleção embrionária. Utilizando parâmetros como velocidade de clivagem, número de células, posicionamento de prónucleos e nucléolos e fragmentação celular, os pré-embriões foram transferidos ou congelados. Tratamento estatístico, quando necessário, foi realizado através do teste qui-quadrado.

Resultados

Dos 14.263 oócitos recuperados, 11.046 (77,4%) foram micromanipulados e 9.880 (89,4%) permaneceram intactos após injeção. Deste total, 6.876 (69,5%) exibiram fertilização normal (2 PN). Setecentos e noventa e oito oócitos apresentaram apenas 1 PN (8,0%) e 569 originaram pré-embriões triplóides (5,7%). Em 12,4% dos casos não houve transferência (158 ciclos) e o congelamento de pré-embriões excedentes foi realizado em 20,4% dos casos (260 ciclos). Em 12,4% dos casos não houve transferência (158 ciclos) e o congelamento de embriões excedentes foi realizado em 20,4% dos casos (260 ciclos). Dos 158 casos sem transferência, em 49 casos embriões não foram transferidos em virtude do congelamento de todos os embriões (3,9%) e em 8,6% (109 casos) devido a problemas intrínsecos do oócito, tais como: ausência de clivagem, oócitos rotos ou à falha total de fertilização (2,4% dos ciclos). Em 87% dos casos de falha de fertilização, um número muito baixo de folículos (menor ou igual a 5) foi puncionado (tabela I).

Tabela I - Comparação entre FIV e ICSI

	Idade da paciente	Ciclos	% fecundação	% gestação
ICSI sem fator masculino	35,7	247	84,8	30
ICSI com fator masculino	32,7	606	77,5	25,6
FIV sem fator masculino	36,6	155	62,1	18*
FIV com fator masculino	31,6	39	27,6*	12,8*

*p<0,05

As taxas de gestação obtidas por ciclo, por transferência e por paciente foram respectivamente 23,0%, 26,3% e 32,7%. A taxa média de implantação obtida foi 16,3%.

Através de uma análise comparativa entre as taxas de gestação e fertilização em ciclos de FIV convencional e ICSI convencional (tabela II), pode-se perceber que o percentual de falha de fertilização obtido na ICSI é significativamente menor (p<0,05) quando comparado ao obtido na FIV convencional e, conseqüentemente a ICSI demonstrou um

percentual de fertilização muito maior independentemente da etiologia da infertilidade (tabela III).

Tabela II - Comparação entre FIV e ICSI

Falha de Fertilização	
ICSI	FIV
2,4 %	15,7 %*

* p<0,05

Tabela III - Aperfeiçoamento da técnica de ICSI

Período	% fertilização	% gravidez por ciclo	% sem transferência
11/94 – 12/95	55	20	12
01/96 – 12/96	85	19,6	8
01/97 – 12/97	88,6	30,3	4,9
01/98 – 12/98	86	26	8,1
01/99 – 12/99	87,9	22	14
01/00 – 05/00	91,1	25	10,2

Taxas cada vez mais uniformes de sucesso em ICSI foram obtidas com a especialização da técnica (tabela IV).

Tabela IV - Resultados gerais do serviço no período 10/94 a 05/00

Idade	34,7±5,9
Total de ciclos	1.267
Pacientes	892
Paciente/ciclo	1,42
Total de folículos puncionados	19.707
Total de oocitos	14.263
Oocitos micromanipulados	11.046 (77,4%)
Oocitos intactos	9.880 (89,4%)
1PN	798 (8,0%)
2PN	6.876 (69,5%)
3PN	569 (5,7%)
% falha de Fertilização	2,4
Ciclos sem transferência	158 (12,4%)
% de congelamento	20,4
% gestação /ciclo	23,0
% gestação/transferência	26,3
% gestação/ paciente	32,7
Implantação	16,3±6,7

Conclusões e Discussão

Várias técnicas de micromanipulação tem sido desenvolvidas desde o começo do século XX, mas nenhuma causou tanto impacto em reprodução assistida como a ICSI.

Usando espermatozoides do ejaculado, do epidídimo ou dos testículos a ICSI demonstra ser uma técnica de sucesso associada a boas taxas de fertilização e gestação, obtidas nos casos de infertilidade com as mais diversas etiologias. A literatura aponta algumas indicações para a ICSI: oligoastenozoospermia, azoospermias obstrutivas e não obstrutivas (Palermo *et al*, 1993; Van Steirteghem *et al*, 1993; Payne *et al*, 1994; Redgment *et al*, 1994; Mansour *et al*, 1995)

espermatozoides desprovidos de acrossoma (Lanzendorf *et al*, 1988; Lundin *et al*, 1994; Bourne *et al*, 1995), infertilidade imunológica e globozoospermia (Nagy *et al*, 1995; Lanzendorf *et al*, 1988; Lundin *et al*, 1994; Bourne *et al*, 1995), infertilidade sem causa aparente (Payne *et al*, 1994; Alboulghar *et al*, 1996; Benadiva *et al*, 1999) e falhas prévias de fertilização com FIV convencional (Cohen *et al*, 1994; Alboulghar *et al*, 1996; Lundin *et al*, 1996; Kastrop *et al*, 1999; Banadiva *et al*, 1999).

Em termos laboratoriais, é possível avaliar precisamente o grau de maturação do oócito no momento da injeção, que sabidamente deve estar em metáfase II, com completa maturação citoplasmática e nuclear, para permitir a fertilização (Bergh *et al*, 1998).

Dados da literatura mostram que pré-embriões obtidos pela ICSI exibem maior taxa de sobrevivência após o processo de congelamento e descongelamento quando comparados a pré-embriões de ciclos de FIV clássica (Al-Hasani *et al*, 1996). Também através da ICSI, maiores taxas de fertilização são obtidas em oócitos maturados *in vitro* e descongelados (Gook *et al*, 1995; Kazen *et al*, 1996). De uma maneira geral, independentemente do fator causador da infertilidade, a introdução da ICSI tem proporcionado um processo de fertilização eficiente e preciso (Mansour, 1998). Em relação aos casos onde a transferência embrionária não ocorreu, exceto em decorrência de congelamento de todos os oócitos, pode-se sugerir que fatores intrínsecos do oócito estejam interferindo diretamente em falhas de fertilização e clivagem, comprometendo os estágios iniciais da embriogênese. Em processos naturais ou *in vitro*, a fertilização deve ser capaz de restabelecer o número diplóide da espécie e principalmente ativar o desenvolvimento celular, através de uma seqüência de eventos metabólicos e alterações morfológicas. O oócito é então estimulado a completar a segunda divisão meiótica e liberar o corpúsculo polar. Grande parte desses eventos são controlados pelo oócito que através de uma cascata própria de eventos transforma o ovo quiescente em zigoto animado. Assim, quanto menor o número de oócitos recuperados, maiores vão ser as porcentagens de falha de fertilização, sugerindo um defeito metabólico intrínseco da célula.

Em relação aos riscos potenciais da ICSI, muitos estudos ainda serão necessários a fim de explicar realmente o que acontece. Atualmente, acredita-se que, de fato, a ICSI seja uma técnica invasiva. Assim sendo, é conveniente que se reflita sobre alguns pontos importantes.

Pela técnica, o processo de seleção natural dos espermatozoides é ultrapassado visto que o gameta masculino é escolhido pelo embriologista. Com isso, pode haver um aumento no índice de anomalias genéticas, já que um provável portador de anomalias genéticas pode ser escolhido para a injeção (Cummins & Jequier, 1994).

Vários trabalhos vem sendo publicados com o intuito de analisar e comparar as taxas de anomalias cromossômicas em crianças nascidas de ICSI com o restante da população nascida por reprodução natural. Estes estudos sugerem que parece não haver aumento dessas taxas quando os casais utilizam essa técnica como terapêutica para infertilidade (Kjessles, 1974; Chandley, 1995; Yoshida *et al*, 1995). No entanto, Persson *et al* (1996) tem demonstrado que quanto

pior a qualidade do sêmen, maiores são os riscos de aparecimento de anormalidades cromossômicas. Assim sendo, tais riscos devem ser aumentados quando a indicação da ICSI é realizada visando manejar fatores masculinos importantes. Talvez esse seja, no futuro, o principal motivo da indicação do ICSI para todos os casos de infertilidade, mesmo quando o fator masculino não esteja envolvido.

Sob o ponto de vista laboratorial, no momento da injeção, a placa que contém os oócitos contém também outros materiais e ainda não se sabe muito sobre a real possibilidade e o efetivo comprometimento do pré-embrião caso um desses materiais (PVP, debris celulares, meios de cultura, óleo) venham a ser colocados dentro do citoplasma oocitário.

O posicionamento do corpúsculo polar em relação ao oócito no momento da injeção parece ser também um evento crucial para que bons resultados sejam alcançados. Estudos ressaltam a importância da manutenção da integridade do fuso meiótico do oócito (*spindle*) na clivagem e no desenvolvimento embrionário. Durante a ICSI, os microtúbulos que constituem tal estrutura podem ser lesados e conseqüentemente acarretar danos celulares importantes. O posicionamento do corpúsculo polar em 6 ou 7 horas parecem exibir melhores resultados (Palermo *et al*, 1992).

Apesar de todos os avanços das técnicas de micromanipulação, permanecem ainda alguns desafios em reprodução assistida, como conseguir taxas de implantação cada vez melhores. Estudos básicos (Simon *et al*, 1998) caracterizam várias moléculas e marcadores de implantação embrionária, tanto em nível endometrial como embrionário, sinalizando este processo e demarcando o momento de completa receptividade uterina. Rossi-Ferragut & Bevilacqua (1999) em estudo experimental com camundongos, sugerem a invasão trofoblástica por quimiotaxia, direcionada para áreas de maior vascularização endometrial. Para que este diálogo entre o pré-embrião e o útero se estabeleça, receptores, ligantes e moléculas sinalizadoras da invasão devem ser exibidos em momentos cruciais. Sob o aspecto clínico direto, melhorar a qualidade embrionária através de rigorosos critérios de classificação morfológica e genética, tem sido um dos pontos mais importantes.

Em relação ao critério morfológico, a avaliação do posicionamento dos prónucleos e nucléolos no dia +1 e +2 descrita por Scott & Smith (1998) parece ter valor preditivo e aplicação clínica para melhor selecionar o *status* cromossômico dos pré-embriões (Chagas *et al*, 2000).

Ao contrário da FIV clássica, a ICSI contudo, permite a realização do diagnóstico genético pre-implantacional (*preimplantation genetics diagnosis* - PGD) por fornecer pré-embriões sem o complexo cumulus-corona e desprovidos de espermatozoides aderidos à zona pelúcida, o que poderia, sem dúvida atrapalhar os resultados do PGD. Pré-embriões numericamente normais para os cromossomos analisados parecem exibir um maior potencial de implantação e menor taxa de aborto do que pré-embriões com alterações (Pellicer *et al*, 1999).

Este trabalho portanto, após demonstrar toda a experiência no período de 66 meses, pode concluir que a ICSI é uma técnica que fornece altas taxas de fertilização e transferência, aumentando as chances de sucesso para casais cujas causas de infertilidade não poderiam ser contornadas com

as técnicas até então utilizadas. De acordo com esses resultados, este trabalho sugere que, no futuro, a ICSI poderá ser empregada como técnica clínica rotineira, para o tratamento de esterilidade conjugal, independentemente do fator causador do distúrbio.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To relate our experience in couple infertility with ICSI.

METHODS: Retrospective study with a total of 1267 ICSI cycles (892 patients / maternal age = 34,7 years old).

RESULTS: Of these cycles, 19,707 follicles were obtained and resulted in 14,263 (72.4%) oocytes retrievals. ICSI was performed in 77.4% oocytes (n = 11,046) and after this procedure, 9,880 cells remained intact (89.4%). Normal fertilization (2PN) was achieved in 6,876 oocytes (69,5%) and abnormal fertilization (1PN or 3PN) in 8% (n=798) and 5.7%(n=569) of cells, respectively. Transfer was not occurred in 158 cases (12.4%) due cryopreservation of all embryos (n=49/3.9%) or intrinsic oocytes dysfunction (n= 109/8.6%). Embryo cryopreservation was done in 20.4% (n=260). Pregnancy rates per cycle, per transfer and per patient were 23%, 26.3% and 32.7%, respectively. Implantation rates was 16.3 ± 6.7. Independently of indication or maternal age, fertilization failure rates in ICSI and in IVF were compared (2.4% vs. 15.7%).

CONCLUSION: ICSI is a procedure that can give good fertilizations and embryo transfer rates increasing success rates for infertile couples.

UNITERMS: Intracytoplasmic sperm injection; Infertility; Micromanipulation

Referências Bibliográficas

- Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin Y.** The role of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in the treatment of patients with borderline semen. *Hum Reprod* 1995;10:2829.
- Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI et al** Intracytoplasmic sperm injection and conventional *in vitro* fertilization for sibling oocytes in cases of unexplained infertility and borderline semen. *J Assist Reprod Genet*, 1996;13:38.
- al-Hasani S, Ludwig M, Gagsteiger F, Kupker W, Sturm R, Yilmaz A, Bauer O, Diedrich K** Comparison of cryopreservation of supernumerary pronuclear human oocytes obtained after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and after conventional in-vitro fertilization *Hum Reprod* 1996;11:604.

- Benadiva CA, Nulsen J, Siano L, Jennings J, Givargis HB, Maier D** Intracytoplasmic sperm injection overcomes previous fertilization failure with conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;72:1041.
- Bergh C, Broden H, Lundin K, Hamberger L** Comparison of fertilization, cleavage and pregnancy rates of oocytes from large and small follicles. *Hum Reprod* 1998;13:1912.
- Bourne H, Lui DY, Clarke GN, Baker HWG.** Normal fertilization and embryo development by intracytoplasmic sperm injection of round headed acrosomeless sperm. *Fertil Steril* 1995;65:1329.
- Chandley AC.** The genetic basis of male infertility. *Reprod Med Rev* 1995;4:1.
- Cohen J, Alikani M, Munne S, Palermo GD.** Micromanipulation in clinical management of fertility disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 1994;12:151.
- Cummins JM, Jequier AM** Treating male infertility needs more clinical andrology, not less. *Hum Reprod* 1994;9:1214.
- Gook DA, Schiewe MC, Osborn SM et al** Intracytoplasmic sperm injection and embryo development of human oocytes cryopreserved using 1,2-propanediol. *Hum Reprod* 1995;10:2637.
- Kastrop PM, Weima SM, Van Kooij RJ, Te Velde ER** Comparison between intracytoplasmic sperm injection and *in-vitro* fertilization (IVF) with high insemination concentration after total fertilization failure in a previous IVF attempt. *Hum Reprod* 1999;14:65.
- Kazem R, Thompson LA, Srikantharajah A. et al** Cryopreservation of human oocytes and fertilization by two techniques: *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996;10:650.
- Kjessler B.** Chromosomal constitution and male reproductive failure. In Mancini, R.E. & Martini, L. (eds), *Males Fertility and Sterility*. Academic Press, New York, pp.231-247, 1974.
- Lanzendorf S, Maloney M, Ackerman, S et al** Fertilizing potential of acrosome defective sperm following microsurgical injection into eggs. *Gamete Res* 1998;19:329.
- Lundin K, Sjorgren A, Hamberger L** Reinsemination of one-day-old oocytes by use of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1996;66:118.
- Lundin K, Sjorgren A, Nilsson L, Hamberger L** Fertilization and pregnancy after intracytoplasmic microinjection of acrosomeless spermatozoa. *Fertil Steril* 1994;62:1266.
- Mansour R** Intracytoplasmic sperm injection: a state of the art technique. *Hum Reprod Update* 1998;4:43
- Mansour RT, Aboulghar MA, Serour, GI et al** The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1995;64:982.
- Nagy ZP, Verheyen G, Liu J et al.** Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. *Hum Reprod* 1995;10:1775.
- Palermo G, Joris H, Derde MP et al** Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1993;59:826.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, and Van Steirteghem AC** Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into a oocyte. *Lancet* 1992;340:17.
- Payne D, Flaherty SP, Jeffery R et al** Successful treatment of severe male factor infertility in 100 consecutive cycles using intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1994;9:2051.
- Pellicer A, Rubio C, Vidal F et al** *In vitro* fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: an analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos. *Fertil Steril* 1999;719.
- Persson JW, Peters GB, Saunders DM** Genetic consequences of ICSI. *Hum Reprod* 1996;11:921.
- Redgment CJ, Tang D, Tsirigotis M. et al** Experience with assisted fertilization in severe male factor infertility and unexplained failed fertilization *in vitro*. *Hum Reprod* 1994;9:680.
- Rocha CC, Borges Jr E, Iaconelli Jr A, Aoki T, Rossi-Ferragut LM, Vieira MEM, Hallak J, Farah L, Medeiros ARC** Clinical Use Of A Pronuclear Stage Score Following Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Compared With Chromosomal Status. American Society for Reproductive Medicine (ASRM - 2000).
- Rossi-Ferragut LM, Bevilacqua E** Trophoblastic Invasion: is it a chemotactic process? 15th Annual Meeting - ESHRE'99 - Hum Reprod 1999, abstract book.
- Scott LA, Smith S** The successful use of pronuclear embryo transfer the day following oocyte retrieval. *Hum Reprod* 1998;13:1003.
- Simón C, Moreno C, Remohí J, Pellicer A.** Molecular interactions between embryo and uterus in the adhesion phase of human implantation. *Hum Reprod* 1998;13(suppl.3):219.
- Stepote PC, Edwards RG** Birth after the re-implantation of a human embryo. *Lancet*, 1978;ii:366.
- Tesarik J, Greco E** The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear stage morphology. *Hum Reprod* 1999;14:1318.
- Tognotti E, Pinotti JAA** Esterilidade Conjugal na Prática – Da Propedêutica básica à Reprodução Assistida. São Paulo, Roca, 1997.
- Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H. et al** Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod* 1993;8:1055.
- Yoshida A, Tamayama T, Nagas K et al** A cytogenetic survey of 1007 infertile males. *Contracept Fertil Sex* 1995;23(suppl.9): S23.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 25/9/2000

Aceito definitivamente: 10/12/2000

Gestação após administração do antagonista do GnRH (Cetrorelix) em ciclo de fertilização in vitro de acordo com o protocolo de múltiplas doses: Relato de Caso

Pregnancy after administration of midcycle GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol for in vitro fertilization: Case Report

Dirceu M. Pereira⁽¹⁾; Emerson Barchi Cordts^(1,2); Edir Catafesta⁽¹⁾; Jacqueline Tiemi Aranki⁽¹⁾
Litsuko Shimabukuro⁽¹⁾; Maria Cecília Romano Maciel⁽¹⁾

RESUMO

Os autores relatam um caso de gestação gemelar obtida após um ciclo de fertilização in vitro com injeção intracitoplasmática de espermatozóide (FIV-ICSI), em cujo protocolo de estimulação ovariana foi utilizado o FSH recombinante em associação com o antagonista do GnRH (Cetrorelix), segundo o protocolo de múltiplas doses (0,25mg/dia a partir do 7º dia de estímulo). Os resultados obtidos nos recentes estudos de ensaio clínico que analisaram a utilização do Cetrorelix em ciclos de FIV foram amplamente revisados e comparados aos resultados obtidos com o emprego dos análogos do GnRH.

UNITERMOS: Antagonistas do GnRH; Cetrorelix; Estimulação Ovariana; Fertilização in vitro

Introdução

No início da década de 80, logo após o nascimento de Louise Brown, os ciclos de indução ovariana para procedimentos de fertilização in vitro (FIV) eram por vezes naturais, ou através da utilização de protocolos clássicos de indução ovariana utilizando indutores como o citrato de clomifeno ou as menopinas.

Nesta época já se postulava (Howles *et al*, 1986) que a existência de níveis basais altos de LH, decorrentes do retrocontrole positivo exercido pelo aumento sérico do estradiol, em função da indução pelas gonadotrofinas, era deletério para o sucesso dos ciclos de FIV. Os níveis elevados do LH seriam responsáveis pela luteinização precoce dos folículos, razão do cancelamento dos ciclos em 15 a 20% das vezes (Felberbaum *et al*, 2000).

Os primeiros trabalhos clínicos avaliando a utilização dos análogos do GnRH em ciclos de FIV demonstraram eficiência na redução dos níveis basais do LH; assim como diminuição da incidência de más respondedoras (Porter *et al*, 1984; Macnamee *et al*, 1989). Hughes *et al* (1992) em um estudo de meta-análise avaliaram 15 *clinical trials* que evidenciaram que o uso dos análogos do GnRH em ciclos de FIV pode melhorar as taxas de gestação clínica em até 70%, e reduzir a

taxa de cancelamento dos ciclos em até 67%.

Apesar do entusiasmo decorrente dos resultados obtidos inicialmente com o seu uso, o análogo do GnRH está longe de ser o medicamento ideal. O seu efeito inicial, caracterizado pelo aumento dos níveis de FSH e LH (*flare up*), pode ser responsável pelo aparecimento de cistos ovarianos, indesejáveis no início da indução. O tempo necessário para se obter a supressão hipofisária (desensibilização ou *down regulation*) é relativamente longo, de alto custo, e por vezes torna a indução mais difícil, devido a deprivação excessiva do eixo gonadal. A chance de ocorrência da síndrome de hiperestímulo ovariano é maior, devido às altas doses de gonadotrofinas então administradas. Finalmente, se faz necessário uma suplementação progestacional após a transferência embrionária, para corrigir a supressão lútea decorrente do bloqueio hipofisário.

Teoricamente, a droga de eleição para bloquear o pico de LH endógeno, e garantir uma indução ovariana adequada, é o antagonista do GnRH. Este fármaco age por competição no sítio de ligação com os receptores de membrana do GnRH, provocando uma supressão hipofisária rápida e eficiente. O tempo de exposição ao fármaco é menor, diminuindo o desconforto para a paciente e os custos. O efeito *flare up* não ocorre, evitando-se assim a formação de cistos ovarianos. A resposta hipofisária é restabelecida rapidamente após o término da indução ovariana, sendo provavelmente desnecessário o suporte da fase lútea.

Os antagonistas do GnRH foram sintetizados em paralelo com os agonistas, no entanto as primeiras gerações deste fármaco, apresentaram efeitos colaterais que inviabilizaram o seu uso clínico. Eram necessárias altas doses para se obter o efeito desejado; e a liberação histamínica

1- Profert – Programa de Reprodução Assistida

2- Setor de Reprodução Humana da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC (SP).

Endereço para correspondência: Profert – Programa de Reprodução Assistida

Av. Indianópolis, 395

CEP 04063-020 – São Paulo – SP

Fone: (11) 5539 1055; Fax: (11) 5549 5307

E-mail: profert@profert.com.br

decorrente do seu uso, provocava efeitos adversos como eritema, edema generalizado e reação anafilática.

Recentemente, foi sintetizado um antagonista de quarta geração, extremamente potente, com excelentes resultados clínicos, o Cetrorelix. Este fármaco apresenta concentração plasmática máxima em 1-2 horas após a administração da dose de 3 mg subcutânea; redução nas primeiras 8 horas de 16,1% dos níveis basais de LH e 63,5% de FSH, seguido de profunda supressão. O restabelecimento da função gonadal é praticamente imediato após a suspensão do fármaco, e os efeitos colaterais não foram observados nos ensaios clínicos.

Alguns protocolos para a utilização do Cetrorelix foram propostos: 1) Administração em dose única de 3 mg no 7º dia do estímulo ou quando o estradiol atinge 400 pg/ml para os casos de resposta ovariana lenta (Olivennes *et al*, 1998); 2) Protocolo de múltiplas doses diárias de 0,25mg a partir do 6º dia do estímulo mantendo-se até o último da administração da gonadotrofina (Diedrich *et al*, 1994).

Os autores relatam um caso de gestação obtida em ciclo de FIV com a utilização do antagonista do GnRH (Cetrorelix), administrado de acordo com o protocolo de múltiplas doses.

Relato do Caso

A paciente SCM, 39 anos, apresentou-se à Profert (Programa de Reprodução Assistida) em outubro de 1999, com história clínica de infertilidade primária há 05 anos e diagnóstico prévio de obstrução tubária bilateral feito por histerossalpingografia. Encontrava-se casada há 10 anos com o mesmo parceiro, PSU, de 50 anos. O casal já havia se submetido a três tentativas anteriores de FIV em outro serviço, sem obter sucesso.

A realização de minuciosa avaliação clínica e laboratorial do casal não revelou nenhum outro fator de infertilidade associado, além do comprometimento tuboperitoneal previamente diagnosticado.

Devido ao antecedente de resposta ovulatória insatisfatória à indução nostrês ciclos anteriores de FIV, e à idade da paciente (39 anos), os autores optaram por um protocolo de estimulação ovariana baseado na associação de gonadotrofina recombinante (FSHrec) e antagonista do GnRH (Cetrorelix); evitando-se assim, um bloqueio hipofisário profundo.

A paciente iniciou o estímulo ovariano no 2º dia do ciclo, após a realização de ecografia basal. Foram administradas 225UI/dia de FSHrec (Gonal F, Serono) por 05 dias, de forma subcutânea. Após a realização do 1º controle ecográfico, a dose foi reajustada para 300UI/dia, mantidas por mais 07 dias, totalizando 12 dias de indução. A partir do 7º dia de indução, iniciou-se a administração concomitante do Antagonista de GnRH - Cetrorelix (Cetrotide, Asta Médica), na dose de 0,25mg/dia, subcutâneo, por 06 dias (até o último dia de administração da gonadotrofina).

No 13º dia de indução, foram administradas 10 000 UI

de hCG, intramuscular (Profasi, Serono). A punção folicular foi realizada 36 horas após, guiada por ecografia endovaginal, sob sedação com Propofol (Diprivan, Zeneca). Foram puncionados 08 folículos, recuperando-se 07 oocistos, todos MII. Os oocistos foram então microinjetados pela técnica de ICSI, resultando em uma taxa de fertilização de 85,71%. Do total de 06 oocistos fertilizados, apenas 04 pré-embriões clivaram adequadamente, sendo transferidos todos no dia +3, intra-útero, utilizando-se catéter Tom Cat (Sherwood, EUA). O suporte de fase lútea foi mantido através da administração diária de gel de progesterona (Crinone 8%, Serono).

Doze dias após a transferência embrionária, a dosagem sérica de β hCG quantitativo foi de 340 mUI/ml. A ecografia endovaginal realizada 02 semanas após revelou se tratar de gestação tópica, gemelar, dicoriônica, com atividade cardíaca presente em ambos os embriões.

A dosagem sérica do LH no 7º dia de estímulo, anterior ao início da administração do Cetrorelix foi de 2,9 mUI/ml (1,3 mUI/ml no início da indução). O diâmetro médio do maior folículo nesta ocasião media 11,0mm. Não houve elevação dos níveis de LH durante os dias seguintes de indução, e seu valor foi de 2,6mUI/ml no dia da administração do hCG (Profasi 10 000 UI, Serono).

Por ocasião do envio deste relato para publicação, a gestação apresentava-se em curso, sem intercorrências, com 14 semanas de idade gestacional.

Discussão

Com o advento da quarta geração dos antagonistas do GnRH, dentre eles o Cetrorelix (Asta Médica) e o Ganirelix (Organon), foram estabelecidas novas perspectivas para os tratamentos em reprodução assistida. Os principais centros mundiais de pesquisa nesta área estão conduzindo estudos tipo ensaio clínico (*clinical trial*) atualmente em fase III de evolução.

Os resultados iniciais demonstraram alta eficiência do antagonista do GnRH em coibir o pico de LH. De acordo com Felberbaum *et al* (2000), a incidência de picos prematuros de LH resultando em luteinização precoce dos folículos foi de 0,9%. Esses valores, estão dentro da média esperada com o uso dos agonistas do GnRH em protocolos longos de estimulação ovariana (Smitz *et al*, 1992).

Os efeitos colaterais caracterizados por reações de hipersensibilidade local e anafilaxia sistêmica, que tornaram o uso dos antagonistas precursores proibitivos, não foram observados com a atual geração deste fármaco (Reissmann *et al*, 1995; Schally & Comaru-Schally, 1997; Felberbaum *et al*, 2000).

A eficiência da introdução dos antagonistas de GnRH nos protocolos clínicos de estimulação ovariana para ciclos de FIV foi demonstrada por diversos autores (Diedrich *et al*, 1994; Olivennes *et al*, 1995; Felberbaum *et al*, 1996; Albano *et al*, 1997).

Estudos subsequentes para determinação da dose

diária mínima necessária do antagonista do GnRH (Cetrorelix) para se obter o bloqueio efetivo do pico de LH para os casos de protocolo de múltiplas doses, definiram em 0,25mg/dia, a partir do 6º dia de estímulo, mantendo-se até o último dia de administração da gonadotrofina (Albano *et al*, 1997; Felberbaum *et al*, 2000).

Para os casos de administração do antagonista em protocolo de dose única, os estudos de Olivennes *et al* (1998) demonstraram que a dose mais eficiente é a de 3,0 mg de Cetrorelix, administrada no 8º dia do ciclo.

Os resultados obtidos por Falberbaum *et al* (2000), indicaram uma necessidade média de 23 ampolas de menotropinas (HMG) para se obter adequada estimulação ovariana. Esse resultado indica a possibilidade de redução do número de ampolas normalmente utilizadas nos protocolos longos com análogos de GnRH (MacLachlan *et al*, 1989). Outros autores que utilizaram FSH recombinante como gonadotrofina (Out *et al*, 1997), também obtiveram redução do número de ampolas necessárias (28), representando menos incômodo para as pacientes, e redução dos custos da indução.

No tocante ao desenvolvimento folicular, Felberbaum *et al* (2000) utilizando protocolo de múltiplas doses, obtiveram uma média de 10,2 folículos no dia do hCG, com distribuição homogênea, apresentando poucos folículos intermediários. A presença de múltiplos folículos pequenos e/ou intermediários está associada com maior risco de desenvolvimento da síndrome de hiper-estímulo ovariano (Ron-El *et al*, 1991). A taxa de síndrome de hiper-estímulo severa obtida pelo grupo de Felberbaum foi de 0,6% (WHO grau III); que é baixa quando comparada com a incidência desta complicação quando se utilizam análogos de GnRH, de 6,6% (Ron-El *et al*, 1991).

A taxa de gestação clínica obtida pelo estudo multicêntrico de Felberbaum *et al* (2000) foi de 24%, resultados superiores aos reportados pelos registros de FIV nacionais da Europa (French IVF Registry 1995; Deutsches IVF Registry, 1997).

No entanto, os estudos comparativos ainda indicam uma tendência para resultados melhores em relação às taxas de gestação quando são utilizados os análogos de GnRH, em detrimento dos antagonistas. Esses resultados foram demonstrados por Olivennes comparando dose única de 3,0 mg de Cetrorelix e Triptorelin; por Felberbaum comparando múltiplas doses de 0,25 mg de Cetrorelix e Buserelin; e por Tarlazi comparando múltiplas doses de 0,25 mg de Ganirelix e Buserelin (Shoham, 2000).

Não existe consenso quanto a necessidade de suplementação da fase lútea com progesterona vaginal ou com injeções intramusculares de gonadotrofina coriônica quando se utilizam antagonistas do GnRH. Albano *et al* (1999) utilizaram suplementação lútea com hCG. Lin *et al* (1999) demonstraram que a função lútea é menos prejudicada quando se utilizam antagonistas quando comparada aos casos onde se utilizam agonistas. No estudo multicêntrico reportado por Falberbaum *et al* (2000), foram utilizadas progesterona intramuscular ou progesterona vaginal para o suporte da fase lútea.

De acordo com os resultados obtidos nos últimos ensaios clínicos publicados e que foram reportados nesta discussão, parece haver evidentes vantagens no emprego do antagonista do GnRH em ciclos de FIV. Foram demonstrados melhor grau de conforto para as pacientes, tempo de estimulação menor, menor risco de complicações, possibilidade de custos inferiores e finalmente; resultados terapêuticos similares aos obtidos com análogos de GnRH no tocante às taxas de gestação.

No entanto, os autores ponderam a necessidade de aguardar os resultados com estudos comparativos e que tenham um número mais expressivo de pacientes; não se esquecendo que os ensaios clínicos com antagonistas de GnRH excluíram casos de difícil evolução, como pacientes portadoras de ovários policísticos e pacientes com idade avançada. Consideram ainda, que em casos específicos como o de pacientes com endometriose e que necessitem de fertilização assistida, o emprego dos análogos de GnRH apresenta resultados sabidamente superiores.

Em suma, os autores acreditam na eficiência deste novo fármaco, que parece ser promissor e revolucionário. Porém, se fazem necessários estudos complementares e melhores condições de mercado, uma vez que o seu custo em nosso meio ainda é elevado.

ABSTRACT

The authors report a case of multiple pregnancy obtained after a cycle of in vitro fertilization with intracitoplasmic sperm injection (IVF-ICSI). The ovarian stimulation was achieved using recombinant FSH in association with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix), according to the multiple dose protocol (0,25mg/daily from stimulation day 7). The results reported by the recent clinical trials which analyzed the effect of the Cetrorelix in IVF were reviewed and compared to the results obtained with the administration of GnRH agonist.

UNITERMS: Gonadotrophin-releasing hormone antagonist; Cetrorelix; In vitro Fertilization; Ovarian Stimulation

Referências Bibliográficas

Albano C, Smitz J, Camus M *et al*. Comparison of different doses of gonadotrophin-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.
- Deutsches IVF Register – Jahrbuch.** Bundesgeschäftsstelle Bad Segeberg, Bismarckallee 1997:116, 22353 Bad Segeberg.
- Diedrich K, Diedrich C, Santos E et al.** Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788.
- Fauser BCJM.** Recombinant human FSH: future prospects for clinical use. In Fauser BCJM (ed) FSH Action and Intraovarian Regulation. Proceedings of the IX Reinier e Graaf Symposium, The Netherlands, VOL 6. The Parthenon Group, UK, September 1996.
- Felberbaum R, Albano C, Ludwig M et al.** Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist Etorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15: 1015.
- Felberbaum R, Reissmann T, Kupker W et al.** Hormone profiles under ovarian stimulation with human menopausal gonadotrophin (hMG) and concomitant administration of the gonadotrophin releasing hormone (GnRH)-antagonist Cetrorelix at different dosages. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 216.
- French IVF registry FIVNAT Report.** *Contracept. Fertil. Sex.* 1995; 24: 694.
- 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.
- Hull M, Corrigan E, Piazzi A, Loumaye E.** Recombinant human luteinizing hormone: an effective new gonadotrophin preparation. *Lancet* 1994; 344: 334.
- Le Cotonnec JV, Porchet HC, Beltrani V, Khan A, Toon S, Rowland M.** Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH). Comparative pharmacokinetics with urinary human FSH. *Fertil Steril* 1994; 61: 669.
- 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.
- Loumaye E, Piazzi A, Baird D et al.** A prospective, randomized, parallel group study to determine the effective dose of recombinant human luteinizing hormone to support FSH-induced follicular development in hypogonadotrophic hypogonadal (HH) women. Abstracts of the 11 Annual Meeting of ESHRE, Hamburg. June 28-July, 1995.
- MacLachlan V, Besanko M, O'Shea F.** A controlled study of luteinizing hormone-releasing hormone agonist (Buserelin) for the induction of folliculogenesis before in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1989; 320: 1233.
- Macnamee MC, Howles CM, Edwards RG, Taylor PJ, Elder KT.** Short-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: prospective trial of a novel ovarian stimulation regimen for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52: 264.
- Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R.** The use of an 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.
- Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P.** 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.
- Out HJ, Driessen SG, Mannaerts BMJL, Coelingh-Bennink HJ.** Recombinant follicle-stimulating hormone (r-FSH; Puregon) yields higher pregnancy rates in in-vitro fertilization than urinary gonadotrophins. *Fertil Steril* 1997; 68: 138.
- Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS.** Induction of ovulation for in-vitro fertilization using buserelin and gonadotropins. *Lancet* 1984; 1: 1284.
- Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K et al.** Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 1995; 10: 1974.
- Ron-El R, Herman A, Golan A, et al.** Gonadotrophins and combined gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin protocols in a randomized prospective study. *Fertil Steril* 1991; 55: 574.
- Schally AV and Comaru-Schally AM.** Rational use of antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in the treatment of hormone-sensitive neoplasms and gynecologic conditions. *Adv Drug Del Rev* 1997; 28: 157.
- Shoham Z.** GnRH Antagonists in Ovulation Induction. In: *Endocrine Basis of Reproductive Function*; Marco Filicori. Monduzzi Editore, Italy, 2000.
- Smitz J, Ron-El R, Talatzis B.** The use of gonadotrophin releasing hormone agonists for in-vitro fertilization and other assisted procreation techniques: experience from three centres. *Hum Reprod* 1992; 7: 49.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 10/10/2000

Aprovado em: 12/11/2000

Congresso Brasileiro de Reprodução Animal

O CBRA estará outorgando, durante o “**XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ANIMAL**”, o prêmio “**Jovem Cientista Dra. P.K. Basrur**”, destinado ao autor de melhor tese (Mestrado ou Doutorado), defendida entre abril de 1999 e março de 2001. A tese deve, obrigatoriamente, ter como tema qualquer área da reprodução animal, cabendo ao Comitê Científico do CBRA selecionar a vencedora, considerando: **a)** ineditismo; **b)** contribuição ao avanço da ciência ou da tecnologia; **c)** relevância para a produção animal.

Em vista do exposto, o CBRA convida a todos a enviar, até 31 de abril de 2001, um exemplar de tese que é representativa da Instituição. Junto a tese, enviar o Curriculum Vitae resumido do autor, incluindo o endereço para contatos.

Maiores informações: cbra@cbra.org.br

Esclarecimento

Como norma geral, **Reprod Climat** publica apenas artigos originais dos autores, que enviam uma carta de autorização para publicação. Entretanto, de acordo com normas internacionais de publicação, um artigo pode ser publicado em outro órgão de divulgação, desde que seja feita menção, a fim de atender públicos diferentes. Isso se aplica particularmente a publicações internacionais, que na maioria das vezes não atingem o nosso público local.

No último número de *Reprod Climat* (15(3):150-153), foi publicado o artigo *Gestação múltipla e redução embrionária – contribuições da assistência psicológica ao trabalho multidisciplinar*, de Eliane V. Rovigatti e Thomas R. Gollop. Por uma falha de comunicação, não foi feita a menção de que o mesmo seria também publicado em outra revista (*Rev Soc Bras Med Fetal*, volume 6), com o intuito de atingir um outro público. Faz-se agora a devida menção, erradamente omitida.

Prêmio

O 10º Congresso Mundial de Reprodução Humana, que foi organizado pelo Centro de Pesquisa e Assistência em Reprodução Humana (CEPARH), com sede em Salvador, Bahia, recebeu o prêmio Caio 2000, o grande prêmio brasileiro de eventos. O presidente foi o Prof Dr Elsimar Coutinho, e o secretário geral o Prof Dr Paulo Spínola. Eles conseguiram atrair um grande número de especialistas da área de pesquisa científica, incluindo palestrantes de renome internacional. Houve 2792 congressistas, dos quais 1755 estrangeiros. *Parabéns!*

Autores

Abbade JF 100
Accetta SG 77
Aldrighi JM 141, 166, 199
Ângelo AG 35
Antunes AA 154
Aoki T 228
Aranki JT 233
Avelar CM 203
Azevedo GD 145
Azevedo LH 24, 88, 133
Bahamondes L 214
Bailão LA 160
Baracat EC 88, 166
Barbosa ABR 223
Barbosa AL 154
Biazús JV 71
Bittelbrun AC 71
Boose R 107
Borges Jr E 228
Bos-Mikich A 170
Brisola ALBS 95
Busato WCP 228
Caetano JPJ 40, 203
Calabresi FM 228
Camargos AF 40
Capp E 77, 125
Cardoso AA 95
Catafesta E 233
Cavalheiro JÁ 71
Cericatto R 71
Consolin-Colombo F 141
Cordts EB 233
Costa HLF 123, 65, 154
Costa LOBF 13, 65, 154
Dair EL 35
Dambros M 19
Dantas C 214
Dias R 100
Digalo AN 154
Doring C 175
EG 71
Falcão Junior JOA 40
Favarato MECS 199
Fernandes CE 24, 88, 133, 166
Ferragut LMR 228
Ferrari AN 170
Ferreira D 128
Ferreira JAS 24, 88, 133, 166
Ferriani RA 47, 145, 160, 218
Fonseca FV 95
Fraguas Jr R 199
Franceschini AS 218
Franco M 100
Freitas DMO 77
Garbers LFM 175
Geber S 82
Gollop TR 150
Grinbaum ML 24
Hegg R 166
Herter L 107
Hidalgo MM 214
Holanda J 175
Iaconelli A 228
Komesu MC 206
Lima MFP 35, 223
Lima SMRR 141, 199
Lopes RA 206
Luca LA 100
Macari MZ 206
Machado LV 88
Machado RB 166
Maciel MCR 233
Marinho R 28
Marinho RM 203
Marques ESP 40
Mattos ALG 170
Medeiros ARC 228
Medeiros SF 128, 194
Melo MAB 82
Melo NR 88, 166
Mendes MC 160
Menke CH 71
Missel J 107
Montgomery M 28
Moraes LAM 203
Moura MD 218
Murta EFC 35
Nahás EAP 100
Navarro PAAS 145
Oliveira CDA 154
Oliveira VN 194
Pereira DM 233
Petta CA 214
Piazza MJ 95, 175
Pinto Neto AM 88
Pires ALR 199
Pontes A 100
Rehme MFB 160
Reis PACA 40
Reis RM 218
Rocha CG 228
Rovigatti EV 150
Ruiz AN 35
Sabino SM 82
Sala MA 206
Sampaio M 82
Santiago RC 28
Santos CMP 47
Santos E 218
Saute A 107
Schwartz CM 175
Shimabukuro L 233
Silva CS 223
Silva de Sá MF 145, 160, 218
Silva ISB 125
Souza SS 47
Surita R 28
Tanaka HH 175

Távora PF 40
Teixeira AC 95
Telöken C 19
Traiman P 100
Veiga ABG 170
Vettori DV 77
Vieira MEM 228
Voltarelli JC 47
von Eye Corleta H 125
Wehba S 24, 88, 133, 166
Xavier NL 71

Assuntos

Aborto Recorrente 47
Adenocarcinoma 100
Aderência 35, 218
Adolescência 77
Agnesia Ureteral 106
Agentes Físicos 128
Agentes Químicos 128
Ambiente e Reprodução 128
Amenorréia 95
Antagonista GnRH 145, 233
Anticoncepção 214
Artéria Uterina 40
Câncer de Endométrio 154
Câncer de Mama 71
Cetrorelix 145, 233
Climatério 35, 40, 71, 199
Congresso Virtual 125
Correio Eletrônico 125
Critérios de Kruger 170
Cromossoma Y 19
Desordem Disfórica Pré-menstrual 13
Diabetes 206
Disgenesia Gonadal 95
Dopplervelocimetria 40
Ectopia 106
Endométrio 100
Endometriose 106
Epidemiologia 154
Esterilidade 214
Esterilização 214
Estradiol 40
Estresse 203
Estrogênio 35, 88, 141
Fator tubáreo 214
Fatores Sociais 128
Fitoestrogênio 24
FIV 233
Gestação 175
Gestrinona 160
Glicemia 223
Hiperplasia Endometrial 154
Hipersecreção 194
Hipertensão Arterial 141
Hipoplasia Renal 106

Histocompatibilidade 47	Miomectomia 175	Sangramento Uterino Disfuncional 77
Histopatologia 100	Morfologia Espermática 170	Saúde da Mulher 125
ICSI 228	NK 47	Sêmen 128
Infertilidade 19, 82, 95, 203, 228	Oocito 194	Sexualidade 28, 199
Internet 125	Osteoporose 65	Síndrome dos Ovários Policísticos 82
LH 194	Ovário Ectópico 106	Síndrome Pré-menstrual 13
Linfócitos 47	Peri-menopausa 88	Sintomas Climatéricos 28, 88
Lípides 223	Pineal 223	Taxas de Gestação 170
Malformação 106, 206	Pós-menopausa 65, 133, 166	Terapêutica de Reposição Hormonal 35, 65, 71, 133
Medicina Fetal 150	Progesterona 47, 88	Teratogênese 206
Melatonina 223	Psicologia 150, 203	Tibolona 28, 166
Menopausa 24, 141, 154, 199, 218	Redução Embrionária 150	Tratamento 160, 218
Menorragia 77	Reprodução Assistida 19, 82, 145, 150, 170	TRH 218
Microdeleções 19	Resistência Vascular 40	Ultra-sonografia Transvaginal 40
Micromanipulação 228	Risco de Câncer de Mama 133	Útero Unicornio 106
Mioma do Útero 160, 166, 175	Sangramento Pós-menopausa 100	Websites 125

Instruções aos autores

A-Normas Gerais

1. Os trabalhos enviados para publicação não devem ter sido publicados, nem o serão, em outras revistas, no todo ou parcialmente. O material publicado passa a ser propriedade de **REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO** e dos autores, só podendo ser reproduzido com a anuência de ambas as partes.
2. Serão aceitos artigos em português, ficando os textos dos mesmos sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião do corpo editorial.
3. A revista **REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO** reserva-se o direito de submeter todos os originais à apreciação do Conselho Editorial, que dispõe de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive reapresentá-los aos autores para que sejam feitas alterações necessárias na apresentação do trabalho. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo.
4. As datas de recebimento e de aceitação do trabalho constarão, obrigatoriamente, ao final do mesmo, quando de sua publicação.
5. Os originais e as ilustrações publicadas não serão devolvidos aos autores.
6. Os trabalhos enviados devem pertencer a uma das seguintes categorias: Trabalho Inédito, Relato de Casos, Notícias ou Carta ao Editor e Comunicações Breves. Além disso, serão publicados também Artigos de Atualização, Opinião, Resumos Comentados de Artigos Publicados, Debates e Editoriais. Os temas a serem abordados devem ser de interesse da área de Reprodução e Climatério, com as seguintes subseções:

Anticoncepção, Climatério, Urologia/Andrologia, Endoscopia, Endocrinologia, Sexologia, Infertilidade, Fertilidade Assistida, Investigação Básica e Fisiologia da Reprodução.

B-Encaminhamento dos Originais

7. Os originais deverão ser encaminhados para *Rui Alberto Ferriani, Depto Ginecol Obstetrícia, Fac Medicina Ribeirão Preto, USP, Campus Universitário, Ribeirão Preto, SP, 14049-900*. Podem ser encaminhados por internet, endereço referria@fmrp.usp.br, mas 2 cópias em papel devem ser enviadas separadamente. Para agilizar, forneça seu endereço eletrônico.
8. Recomenda-se aos autores conservar uma cópia do manuscrito, para o caso de eventual extravio ou para referências futuras.
9. Enviar um original, com figuras e tabelas, e 2 cópias completas. Recomenda-se o envio também de disquete contendo o texto e figuras. Na capa do disquete, especificar nome do 1º autor e programa usado (apenas compatíveis com IBM PC, de preferência programa Word for Windows).

C-Preparo dos Manuscritos

10. Os originais enviados deverão conter as seções abaixo discriminadas, salvo situações não aplicáveis. Por favor subdivida o manuscrito na seguinte seqüência: Página Título, Resumo, Resumo Conciso, Abstract, Introdução, Material Métodos ou Casuística e Metodologia, Resultados, Discus-

são, Agradecimentos, Referências, Tabelas, Legendas das Figuras. Para Relato de Casos, a seqüência deverá ser: Página Título, Resumo, Abstract, Introdução, Relato do Caso, Discussão, Referências, Tabelas, Legendas das Figuras. Para Revisões ou Atualizações, sugere-se, além do corpo principal do artigo, um Resumo, Abstract, Introdução, Conclusões e Referências. No caso de Comunicações Breves, o formato é menos rígido, podendo-se agrupar resultados e discussão e o corpo do artigo tem menor extensão.

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

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

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

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

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

D-Estrutura

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

17. Resumo: especial atenção deve ser dada ao resumo. Deve ser objetivo (não mais de 200 palavras) e suficiente para o entendimento do trabalho, remetendo o leitor para o corpo do trabalho se houver algum interesse específico. Deve ser estruturado (exceto para Atualizações e Relato de Casos), contendo os seguintes sub-ítems, obrigatórios salvo menção: Retrospectiva (opcional), Objetivos, Casuística ou Participantes (opcional), Intervenções ou Plano de Estudo, Métodos, Resultados, Conclusões, Unitermos. Os unitermos devem ser

em número de 2 a 10 e seguir as normas de cabeçalho do *MeSH* do *Index Medicus* para efeitos de indexação. Evitar no resumo abreviações e referências bibliográficas.

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

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

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

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

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

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

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

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

Evitar comunicações pessoais.

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

D-Conflito de interesse

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

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