

Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBAGE 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, Fone/Fax: (16) 602-2821 - E-Mail: sobrage@sobrage.org.br - raferria@fmrp.usp.br - Home Page: www.sobrage.org.br. Nome de citação: **REPROD CLIM**. As *Instruções aos Autores* são publicadas no primeiro número de cada volume.

Editor:

Rui Alberto Ferriani

Editores Associados

Joaquim Roberto Costa Lopes

César Eduardo Fernandes

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto

Dirceu Mendes Pereira

Edmund Chada Baracat

Nelson Vitiello

Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso

Editores 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



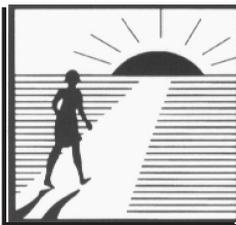
Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

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 Roberto Costa Lopes
Nilson Roberto de Melo
Hilton Pina
Elvio Tognotti
Cláudio 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: sobrage@sobrage.org.br - raferrria@fmrp.usp.br;
Home Page: www.sobrage.org.br

Diretoria

Presidente
Vice – Presidente
Secretário Executivo
Tesoureiro

Rui Alberto Ferriani
Fernando Freitas
Ricardo Melo Marinho
Aloisio Bedone

Reprodução & Climatério

índice

Editorial 73

Agenda 76

Opinião

Sobre a gravidez na adolescência Paulo Canella
Ivan Araujo Penna
Paula M. Araguez 78

Atualização

Efeitos teratogênicos da hipertermia materna Ana Carolina Fragoso Motta
Marilena Chinali Komesu
Ruberval Armando Lopes
Miguel Angel Sala 80
Teratogenic effects of maternal hyperthermia
Descreve-se os efeitos da hipertermia materna sobre as malformações fetais, a fim de prevenir a exposição de mulheres grávidas a temperaturas elevadas.

Anovulação crônica hiperandrogênica Sebastião Freitas de Medeiros
Marcia Marly Winck Yamamoto 85
Hyperandrogenic chronic anovulation
A anovulação crônica hiperandrogênica interessa a várias especialidades médicas. Os aspectos atuais relacionados à sua epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico, complicações e tratamento são revistos.

Fitoestrogênios: verdade ou mito? Almir Antônio Urbanetz
Michele Cação Ribeiro 92
Phytoestrogens: truth or myth?
Revisão sobre metabolismo e propriedades biológicas desta tão atualmente mencionada classe de substâncias.

Artigos originais

O valor preditivo da transferência de “prova” na avaliação do grau de dificuldade da transferência embrionária real em um programa de fertilização *in vitro* humana Paulo Marcelo Perin
Mariângela Maluf 98
Predictive value of mock embryo transfer on the difficulty of real embryo transfer in a human *in vitro* fertilization program
A transferência de “prova” fornece informações para superar dificuldades na transferência de embriões real, aumentando as chances de uma implantação bem sucedida.

Critérios clínicos e laboratoriais mínimos para diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos Laura Olinda Bregieiro F. Costa
Hélio de Lima Ferreira F. Costa 106
Minimal clinical and laboratorial criterions for polycystic ovarian disease diagnosis
Nenhum sinal ou sintoma, além da irregularidade menstrual e do hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial estiveram presentes na totalidade das pacientes estudadas.

Prevalência dos fatores de risco para doença coronariana em mulheres no climatério atendidas na MEJC

Maria da Guia de Medeiros Garcia
Maria Goretti. F. Carvalho
Mychelle de Medeiros Garcia

111

Prevalence risk factors for coronary disease in climateric women attended in MEJC.

Neste grupo de pacientes alguns fatores de risco para doenças coronarianas como obesidade, sobrepeso, falta de atividade física, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, baixa escolaridade e nível econômico estiveram presentes com elevada frequência.

Efeito de hormônios sexuais femininos sobre sintomatologia depressiva no climatério

Rilva Lopes de Sousa
Rosália Gouveia Filizola
Eduardo Sérgio Soares Sousa
João Leonardo Ribeiro de Moraes

118

Effect of sexual hormones on depressive symptomatology in the climaterium

Estudo experimental placebo-controlado corrobora hipótese neuro-hormonal de que os estrogênios possuem ação positiva sobre o humor de mulheres climatéricas, não havendo interferência nessa resposta pela adição de progestogênio em baixa dose.

Avaliação clínica do uso do dispositivo intra-uterino t-cu 200b em adolescentes

Gizelda Nogueira de Oliveira Ribeiro
Juan Díaz
Luis Bahamondes

123

Evaluation of the intrauterine device T-Cu 200 B in adolescents

As adolescentes usuárias do DIU T-Cu 200B tiveram taxas de gravidez maiores e mais expulsões e extrações que as mulheres com dez anos a mais de idade e com mesma paridade.

Estudo multicêntrico sobre a eficácia e a tolerabilidade do 17 beta estradiol na forma de gel associado ao acetato de nomegestrel em mulheres na pós-menopausa

Grupo Multicêntrico*

129

Multicentric study on efficacy and tolerability of 17 beta estradiol gel in association with nomegestrel in postmenopausal women

Estudo aberto com uma grande casuística demonstra que tanto as pacientes quanto os médicos aprovaram o uso de um preparado à base de gel para TRH, associado ao uso cíclico de um progestogênio, com alta comodidade posológica.

Relato de Caso

Insuficiência ovariana prematura - Relato de casos e revisão da literatura

Marco Fábio Prata Lima
Luciana de Souza Borges
Cristiane Porto Cortez Bittar

134

Premature ovarian failure - case reports and literature review

Descrivemos neste estudo duas pacientes com diagnóstico de insuficiência ovariana prematura de prováveis causas genéticas que exigiram extensa semiologia. Discutem-se as causas e seus aspectos fisiopatológicos e discorre-se sobre a importância da pesquisa semiótica.

Gravidez em casal HIV sorodiscordante através de purificação do sêmen e técnica de ICSI

Daniel Faúndes
Francisco Fazano
Eliana Amaral
Carlos A. Petta
Anibal Faúndes
Paulo A. Neves
Mara A. de Lúcio

137

Pregnancy in HIV serum discordant couple using semen purification and ICSI

Relata-se caso de gravidez, sem contaminação da mulher e do bebê, em casal HIV sorodiscordante (homem HIV positivo) utilizando técnica de purificação de sêmen e ICSI

Retenção urinária secundária a hímen imperfurado

Mauricio de Souza Arruda
Douglas Bernal Tiago
Aarão Mendes Pinto-Neto

140

Urinary retention secondary to imperforate hymen

Os autores apresentam um caso de volumosa retenção urinária secundária a imperfuração himenal e alertam para a suspeição desta situação em pacientes púberes com dor pélvica.

Assistência primária em mulheres climatéricas

Voltamos a focar neste editorial uma questão de extrema importância prática, que é o papel do ginecologista em cuidados primários de saúde. O nosso papel nos cuidados gerais à saúde da mulher é ímpar, nenhuma outra especialidade tem a mesma chance de estar em contato com mulheres saudáveis. Assumimos assim o papel de médicos de família, participando de diversos eventos na vida da mulher.

A par desta importância, é preciso que estejamos sintonizados com os mais modernos métodos diagnósticos e preventivos, pois podemos atuar na detecção precoce e na prevenção de doenças. De fato, esta é a melhor parte da medicina, que é a verdadeira promoção de saúde, muito mais preventiva do que curativa.

O outro lado da moeda é o fato que medidas diagnósticas de *screening* tem um custo, e alguém paga por ele, seja a própria paciente, seja o convênio médico, ou o SUS. Por isso, fazer exames desnecessários pode ter um impacto mais deletério do ponto de vista de saúde pública, pois a verba é mal utilizada. Assim, para se submeter mulheres assintomáticas a exames de rotina, tem-se que levar em conta uma equação bem simples: o custo, sensibilidade e especificidade do exame (ou seja, quanto ele é eficaz em diagnosticar) contra a prevalência da doença. Durante o climatério, várias questões já estão resolvidas, enquanto outras ainda estão longe de serem bem definidas.

Dosagens hormonais

Na prática, quase nenhuma dosagem precisa ser feita durante a fase climatérica. Não há necessidade de dosagem sistemática de esteróides ou gonadotrofinas. Se há dúvidas sobre o diagnóstico de falência gonadal, em pacientes que ainda apresentam algum sangramento menstrual, a única dosagem necessária seria o FSH plasmático. Níveis elevados confirmam falência gonadal, o que não significa necessariamente que seja uma falência definitiva. A evolução clínica é mais esclarecedora. Dosagem de LH, estradiol ou progesterona nada acrescentam. Se a paciente tem clínica clara de hipotestrogenismo (fogachos, secura vaginal, amenorréia, idade próxima aos 50 anos), nem o FSH precisa dosar. O diagnóstico de menopausa pode ser clínico e o médico está autorizado a pensar em terapêutica hormonal de reposição.

É relevante destacarmos que aproximadamente 10-17% das mulheres acima de 60 anos apresentam níveis de TSH elevados, muitas destas oligo ou assintomáticas. Dada esta alta incidência de hipotireoidismo em mulheres climatéricas, e devido a hiperlipemia secundária comumente associada, principalmente a hipercolesterolemia, é recomendada a avaliação rotineira da função tireoidiana neste grupo de pacientes. Recomendamos, assim, uma avaliação de rotina aos 45 anos e a cada dois anos a partir dos 60 anos, além de em qualquer

idade em pacientes na peri ou pós-menopausa com alterações lipídicas. Recentemente, um artigo alertou para o fato de que mulheres com hipotireoidismo, quando tratadas com TRH, podem ter sua necessidade de hormônio tireoidiano aumentada, daí se fazer dosagens de TSH após a instituição da TRH a estas mulheres (N Engl J Med 2001;344:1743).

Propedêutica mínima

A propedêutica clássica visa identificar a presença de possíveis patologias, ginecológicas ou não ginecológicas, que possam eventualmente oferecer risco à saúde da mulher. Para as mulheres que irão utilizar TRH, é importante conhecer se há algum problema prévio, a fim de não se confundir com possíveis efeitos colaterais decorrentes do uso da TRH.

Uma rotina de avaliação ginecológica mínima inclui, além do exame físico completo, mamografia, ultra-som transvaginal e colpocitologia cervical. Para uma correta avaliação clínica da mulher, no sentido de se detectar alterações metabólicas e cardiovasculares, recomenda-se uma glicemia de jejum e o lipidograma completo. A presença de hipertensão arterial, obesidade, dislipidemias, diabetes, indica um acompanhamento clínico criterioso, que pode contar com a colaboração de colegas especialistas.

Quando parar a citologia cervical?

Está bem aceito que a citologia vaginal e cervical deve ser feita de rotina em todas as mulheres após o início da atividade sexual. Em pacientes climatéricas, mesmo em uso de TRH, exames repetidamente negativos autorizam o médico a aumentar o intervalo entre as coletas, pois o tempo de desenvolvimento do câncer cervical é longo, e o valor deste *screening* não se mostra custo efetivo se realizado anualmente nestas pacientes. Nas pacientes histerectomizadas, o exame passa a ser desnecessário se a indicação da histerectomia tiver sido por doença benigna, se houver comprovação histológica da retirada completa do colo uterino, e se a citologia anterior a histerectomia era normal. Caso contrário, o exame deve continuar a ser feito rotineiramente (Med Clin North America 1999;83:1467).

Avaliação endometrial

A ultra-sonografia endometrial tem se mostrado um método de fácil execução e de alto valor de *screening*. As medidas da espessura endometrial, realizadas sempre após sangramento por deprivação (ou em qualquer época nas pacientes com esquema contínuo), constituem um teste de alta sensibilidade (poucos ou ausentes falso-negativos), porém baixa especificidade (muitos falso-positivos). Assume-se que o valor de *cut-off* de 4 mm seja aceitável, e com estes valores, tem-se que cerca de 50% das pacientes em TRH necessitariam

continuar a propedêutica, para detectar 4% de patologias. Valores de *cut-off* maiores (8-10mm) correm o risco de aumentar os falso-negativos, obviamente indesejáveis. São limitações do método o fato de se achar espessuras endometriais maiores em obesas e em pacientes com pouco tempo após a menopausa, e a imprecisão de medidas (erro inter-observador e inviabilidade de delimitar toda a extensão do endométrio).

Para melhorar o método, em casos de aumento de espessura ou irregularidades, está indicada a sonografia com injeção de salina. Este método, de baixo custo, melhora em muito a qualidade do exame, e dirige o exame propedêutico posterior. Embora tenha um alto valor como *screening*, a ultrasonografia não distingue o tipo histopatológico de endométrio. Para isto, é necessário ampliar a propedêutica.

A biópsia de endométrio, como método de *screening* inicial, às cegas, não é um bom método, visto ter alto falso-negativos. Mas a biópsia dirigida após sonografia e histeroscopia complementam bem a propedêutica endometrial.

Desta forma, a avaliação endometrial de rotina ou com sintomas de sangramento anormal deve ser iniciada com ultrassom transvaginal, complementado, em casos de aumento de espessura, irregularidades focais ou impossibilidade de medida, pela sonografia com injeção de salina. A seguir, a histeroscopia com biópsia dirigida completam o diagnóstico.

Perfil lipídico

Uma avaliação lipídica tem um alto impacto sobre medidas preventivas de doenças cardiovasculares, as mais frequentes causas de mortalidade após a menopausa. No acompanhamento clínico das pacientes, a avaliação lipídica consiste em dosagens de triglicérides e de colesterol total e de suas frações (HDL-colesterol e LDL-colesterol) e deve ser realizada anualmente. Espera-se que após um ano de uso regular de reposição hormonal haja uma redução dos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol (de cerca de 20% - PEPI trial, 1995) e uma elevação dos níveis de HDL-colesterol (de aproximadamente 10% - PEPI trial, 1995). Quanto aos níveis de triglicérides, sabe-se que a estrogênioterapia oral favorece sua elevação, ao passo que a via transdérmica não interfere significativamente nos mesmos, uma vez que evita a primeira passagem hepática, porém eleva menos os níveis de HDL-colesterol. Mas vale a pena lembrar: reposição hormonal é apenas adjuvante sobre o metabolismo lipídico.

Avaliação mamária

Esta é uma das questões mais complicadas para *screening* populacional, e sua importância maior reside no fato de que o câncer de mama é a principal causa ginecológica de morte em países desenvolvidos. Como até uma em oito ou dez mulheres vão ter esta patologia ao longo da sua vida, detectá-lo precocemente tem um forte impacto.

Embora seja um exame útil, a mamografia ainda falha na prevenção de grande parte dos casos de câncer de mama, e o aumento de densidade mamária (principalmente após a TRH) tem sido apontado como um forte fator de limitação na interpretação desse exame. É o padrão ouro, mas diminui os casos de morte por câncer de mama em apenas 30% dos casos.

A frequência de exames mamográficos aceita em diversos consensos é a anual. Entretanto, o emprego excessivo desta metodologia pode gerar alguns problemas e custos. Como apresenta alguns resultados falso-positivos, que obriguem o médico a ampliar a propedêutica, aumentam os custos globais, além de gerar uma ansiedade importante nas mulheres. Por este motivo, o Instituto Nacional de Saúde dos EUA questiona o seu uso anual antes dos 50 anos. Ao se fazer exames antes desta época, o ginecologista deve pesar os custos (financeiros e psicológicos) contra os possíveis benefícios. Mesmo em população de risco (paciente jovem com uma história familiar de câncer de mama), ainda há controvérsias. Este assunto foi revisado recentemente no *Br Med J* (2001;322:1040), através de uma análise típica da medicina em evidências. O que os autores concluem é que há de fato uma carência de estudos randomizados sobre o papel da mamografia antes dos 50 anos em mulheres com história familiar de câncer de mama. A sensibilidade e especificidade da mamografia são mais baixas nesta faixa etária, quando comparadas a mulheres após os 50 anos.

Testes genéticos?

Na década passada, uma série de previsões foi feita a respeito dos testes genéticos, a partir do desenvolvimento do genoma humano. Entretanto, a prática genética em assistência primária não mudou muito, parte devido ao fato de não haver intervenções efetivas para as pessoas nas quais se detecta o distúrbio genético, e parte pela grande apreensão que o conhecimento de um distúrbio pode causar a um indivíduo. Em 1998, em seu discurso de posse, o presidente da *American Society of Human Genetics* fazia a previsão: *é provável que os cuidados primários em medicina irão logo incorporar painéis para screening genético focado nos distúrbios para os quais há uma intervenção terapêutica*. Isto ainda está longe de acontecer!

Quando o gene BRCA1 do câncer de mama foi localizado, a *American Society of Human Genetics* já recomendava cautela, antes de empregá-lo largamente em *screening* de populações. Cinco anos mais tarde, o debate continua a respeito dos benefícios reais de se submeter mulheres assintomáticas ao teste. A baixa frequência das mutações (uma em cada 833 mulheres), as centenas de mutações de DNA descritas e a ausência de uma boa opção de prevenção de câncer de mama levaram a *American Society for Clinical Oncology* a recomendar o teste apenas a mulheres de alto risco de desenvolver o câncer de ovário ou mama (forte história familiar).

Esta questão de testes genéticos de rotina ainda está longe de se tornar realidade. Fornecer aos indivíduos informações sobre os seus riscos de desenvolver patologia genética, através de testes de avaliação de DNA, não os motiva para mudar o comportamento. Em alguns casos, obter a informação promove até uma diminuição da motivação. Em estudo baseado nas informações da literatura médica (*Br Med J* 2001;322:1056), notou-se pouca mudança no comportamento das pessoas após o teste genético para o risco de câncer de mama e para genes que potencializam os efeitos adversos do fumo. Em um estudo sobre a predisposição a hipercolesterole-

mia, saber dos resultados positivos levou os portadores a uma sensação de fatalismo. Os autores deste estudo concluem que as pessoas pensam que, já que o DNA não pode ser mudado, o risco também não pode, e não fazem muito por modificar a sua vida.

Avaliação de ovário

O NIH, EUA, defende que as evidências são insuficientes para recomendar o exame físico, ultra-som, marcadores bioquímicos ou mesmo *screening* genético para mulheres assintomáticas no sentido de se fazer o diagnóstico precoce do câncer de ovário, devido à baixa sensibilidade destes métodos e a baixa incidência desta patologia. Entretanto, para pacientes com história de dois ou mais membros com antecedentes de câncer de ovário, o risco é de 3%, e estas pacientes requerem um melhor acompanhamento.

Recentemente (Cancer 2000;89:582-587), foi proposto que o uso do ultra-som transvaginal (USTV) pode ter um bom impacto em termos de saúde pública em relação ao diagnóstico precoce do câncer de ovário. Os autores observaram que a porcentagem de casos com estágio I aumentou de 29.7% para 58.8% após a instituição do USTV de rotina, e portanto o impacto de se realizar USTV de rotina era significativo em termos de diagnóstico de câncer de ovário. Este trabalho vem de encontro à idéia de se realizar este exame de rotina, mesmo em pacientes hysterectomizadas na pós-menopausa. Logicamente o custo deste *screening* em uma população geral deve ser levado em conta, mas o que os autores advogam é que este custo ainda é menor do que o custo do tratamento da doença, desde seu diagnóstico até a morte da paciente. Não há ainda um consenso sobre este uso rotineiro.

Diagnóstico da osteoporose

A osteoporose é doença silenciosa, cuja principal manifestação se dá através de fraturas espontâneas ou desencadeadas por quedas. As fraturas de quadril têm alta morbidade e mortalidade, provocando nas mulheres uma péssima qualidade de vida. As fraturas de coluna vertebral provocam dores, colabamento e deformidades estruturais. Embora a principal causa de morte após a menopausa seja a de origem cardiovascular, a osteoporose responde por importante causa de morbidade e mortalidade desta faixa etária.

Por que o ginecologista tem algo a ver com esta doença? Pelo fato de poder exercer um efeito preventivo, pois o ginecologista está em contato com a paciente antes do desenvolvimento da doença. Grande parte dos casos de osteoporose não é diagnosticada a tempo, e pouco se pode fazer após o seu diagnóstico.

O profissional que tem maior chance de fazer o diagnóstico precoce é portanto o ginecologista. Quanto à avaliação do metabolismo ósseo, devemos salientar que a mesma pode ser realizada, diretamente, através da análise dos marcadores de remodelação óssea ou, indiretamente, pela determinação da densidade mineral óssea, particularmente do colo do fêmur e da coluna lombar, regiões ricas em osso trabecular, o qual é predominantemente perdido na pós-menopausa. O método atualmente mais utilizado para aferição da densidade mineral óssea em mulheres climatéricas é a densitometria óssea de dupla emissão (DEXA), que apresenta precisão de 1 a 2% e acurácia de cerca de 9%, de tal forma a não nos permitir uma avaliação em curto prazo da variação da densidade mineral óssea. Preconizamos, assim, a repetição deste exame bianualmente em pacientes cujo exame basal foi normal e anualmente naquelas com fatores de risco para osteoporose e/ou perda de massa óssea superior a 2% ao ano, mesmo em uso de TRH.

A *National Osteoporosis Foundation*, dos EUA, recomenda que a densitometria óssea deva ser feita em todas as pacientes após os 65 anos de idade. Antes disso, a densitometria poderia ser feita em pacientes com fatores de risco para osteoporose, naquelas cuja densitometria possa ajudar a decisão de usar a TRH, e naquelas que já estão em uso de TRH por longos períodos. Embora ainda sem consenso, uma densitometria na fase inicial de uso da TRH pode ajudar o seguimento futuro da massa óssea desta paciente.

Câncer colo-retal

O *screening* de câncer de colo-retal deveria ser feito pelos ginecologistas? Em um programa preventivo da Universidade de Boston (Am J Obstet Gynecol 2001;184:1054), avaliou-se quais práticas de *screening* eram feitas pelos ginecologistas. De um total de 2038 entrevistas, o exame retal era feito por 43% deles, a pesquisa de sangue oculto nas fezes por 1,6%, sigmoidoscopia por 5,4%. O Papanicolau era feito por 98% deles. Os autores estimam que o uso de métodos eficazes, como a pesquisa de sangue oculto nas fezes e a sigmoidoscopia flexível, estão sendo subutilizadas, e constituem nos únicos métodos eficazes de *screening* que diminui a mortalidade por este tipo de patologia. A recomendação seria de que estes testes deveriam ser feitos com a mesma frequência com que se faz a citologia cervical. Esta não é uma medida consensual mesmo nos EUA, em virtude do alto número de exames falso positivos da pesquisa de sangue oculto, e pelo custo e desconforto da sigmoidoscopia.

Rui A. Ferriani

E V E N T O S

2001

09-11/08

XX Jornada Paraibana de Ginecologia e Obstetrícia
VIII Encontro Paraibano de Climatério
 Tel.: (83) 244-5555
 João Pessoa – PB

15-18/08

5º Congreso Nacional de Fertilidad y Esterilidad,
 www.acfemd.com
 Ilha de San Andrés - Colombia

16 a 18/08

X Jornada Alagoana de Ginecologia e Obstetrícia
 SOALGO – (82) 223-3463
 Maceió, AL

23 a 25/8

V Congresso Brasileiro de Reprodução Assistida
II Congresso Paulista de Medicina Reprodutiva
Encontro Anual do Comitê Multidisciplinar de R.H. da APM
 Tel.: (11) 3865.5354 / 3873.1822 Fax: (11) 3864.4673
 E-mail: mlosso@uol.com.br

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 2º Congresso Brasileiro de Endoscopia Ginecológica e Endometriose
 www.sobenge.com.br; e-mail: fviscomi@womens.com.br
 São Paulo, SP

19 a 22/9

V Congresso Brasil Central de Climatério
I Congresso Brasil Central de Ginecologia Endócrina
XXXIV Jornada de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília
 Tel: (61) 245-3681; Fax: (61) 245-4530 - E-mail: sgob@ambr.com.br

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@marktwo.nl
 Amsterdam

4 a 6/10

North American Menopause Society
 www.menopause.org
 New Orleans, USA

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.uu.net.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

19 e 20/10

I Jornada de Ginecologia Infanto Puberal
 Tel: (16) 602-2821; e-mail: sobrage@sobrage.org.br
 Ribeirão Preto, SP

08 a 10/11

X Encontro dos Ex-Alunos do Prof. Ronald Bossemeyer e IV Simpósio do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Sociedade de Medicina de Santa Maria
 Tel: (55) 223-2210
 Santa Maria, RS

10/11

Simpósio Internacional de Medicina Fetal e Reprodução Assistida – Huntington São Paulo
 Informações: Secretaria Executiva Fato Eventos
 Tel: (11) 3889-9360; Fax: (11) 3889-0550
 E-mail: fato@vicnet.com.br
 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

E V E N T O S

2 a 5/12
9th World Congress of Gynecological Endocrinology
 Fax: +41 91 752-2942; 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

16 a 19/03
12TH World Congress on In Vitro Fertilization and Molecular Reproduction
 Fone: (54 11) 4342-3216; Fax: (54 11) 4331-0223 / 4334-3811
 E-mail: invitro@congresosint.com.ar
 Site: www.congresosint.com.ar/invitro/
 Buenos Aires, Argentina

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.uu.net.be
 Genova - Itália

17 e 18/5
2º Congresso Norte – Nordeste de Climatério e Menopausa e 2º Congresso Norte – Nordeste de Ginecologia Endócrina
 Tel.: (71) 339.2339/2343 Fax: 339.2302 / 332.4434
 E-mail: humrepbahia@e-net.com.br; www.ceparh-ba.com.br
 Salvador, BA

1 a 4/6
11th World Congress of Human Reproduction
 Tel.: (514) 843.1729 Fax: (514) 843.1678 ;
 E-mail: seanglin.tan@muhc.mcgill.ca ou Info@humanrep202.com;
 www.humanrep2002.com
 Montreal, Canadá

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

16 a 19/10
7º Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência
 Tel: (65) 624.5989; E-mail: hzcabral@terra.com.br
 Cuiabá, MT

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

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

13 a 16/11
22º Congresso de Obstetrícia e Ginecologia Norte-Nordeste
 Maceió, AL

Sobre a gravidez na adolescência*

O número de gestações na adolescência e seu crescimento nos últimos anos são profundamente significativos. Os dados do Ministério da Saúde publicados no Boletim da Presidência da FEBRASGO em abril de 2000, preocupam.

parceiros com, em média, 22,7 anos. Entre as jovens que ainda não tinham se relacionado, 91,1% desejavam ter esta experiência com o namorado.

Estas observações correm paralelas a algumas afirmações contidas na matéria publicada pelo citado Jornal da FEBRASGO:

Quadro 1
Partos Atendidos na Rede Hospitalar do SUS
1993-1999

Ministério da Saúde
Secretaria de Políticas de Saúde
Área de Saúde do Adolescente e do Jovem - ASAJ

ANO	Total de Partos em Todas as Idades	10-14 anos		15-19 anos		Outras Faixas Etárias	
		Número	%	Número	%	Número	%
1993	2.856.255	26.505	0,93	611.608	21,41	2.218.142	77,66
1994	2.852.834	26.604	0,93	635.311	22,27	2.190.919	76,80
1995	2.821.211	28.282	1,00	661.330	23,44	2.131.599	75,57
1996	2.743.141	31.911	1,16	675.839	24,63	2.035.391	74,20
1997	2.718.265	33.534	1,23	686.804	25,27	1.997.927	73,50
1998	2.617.377	31.857	1,22	666.582	25,47	1.918.938	73,32
1999	2.616.720	31.800	1,22	673.512	25,74	1.911.408	73,04

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) DATASUS/MS

O número de partos vem diminuindo porém cresce em números absolutos e relativos os nascimentos oriundos de mulheres entre 10 e 19 anos.

Nossa experiência no ambulatório de adolescentes do IG-UFRJ corrobora, no universo particular da Instituição, o quadro apresentado.

As pesquisas de tendência realizadas pela Divisão de Reprodução Humana do Instituto de Ginecologia da UFRJ em parceria com o Mestrado em Sexologia da UGF mostraram alguns dados significativos sobre o comportamento das adolescentes.

Nestas verificações, extraídas de amostragens que variavam de 80 a 150 jovens, entre 10 e 18 anos, revelaram que na prática do "ficar", considerado uma relação sem compromisso ou fidelidade, com caráter superficial e lúdico, havia aceitação de atividade sexual genitalizada em 17%, enquanto no "namorar" a prática era aceita em 47% das vezes. Das jovens lá atendidas, entre 42 e 56% tem vida sexual ativa, e 23,5 a 28% já haviam gestado, a religião pouco influencia no comportamento sexual embora as católicas sejam pouco mais ativas sexualmente, 46,1%, e as que não declararam religião menos, 33,3%.

A idade média da 1ª relação sexual foi 15 anos, a mais precoce com 11 anos. O número de parceiros variou de 1 a 4 e o de namorados 1 a 50 (SIC). A experiência foi tida como "boa" em 54,4%, sendo na quase totalidade o namorado seu primeiro parceiro. O ato sexual foi programado em 46 %, sendo que o condom foi usado nessa primeira relação por uma parcela substancial 40,3%.

Verificamos que entre as jovens ainda virgens, 43,7%, programavam sua primeira relação para 18.anos (média) contrastando com a realidade daquelas que já tinham tido a experiência cuja idade média foi de 14,9 anos. O mesmo ocorreu com o planejamento do parceiro ideal, a idade média dos parceiros foi de 19 anos mas as ainda virgem planejavam ter

A gestação que ocorre entre os dez e vinte anos é considerada pela OMS como gestação de alto risco. No entanto tem-se mostrado com riscos semelhantes aos encontrados nas gestações normais, quando assistidas adequadamente. Parece claro não ser verdadeiro existirem fatores fisiológicos que tornem a gestação nas jovens mais arriscada, no entanto, estas meninas não completam sua escolaridade, não conseguem bons empregos e não conseguem manter relações afetivas estáveis. Seus filhos tem maior incidência de baixo peso ao nascer, tem menor escolaridade, maior índice de reprovação escolar e sofrem maus tratos. Pais destes

bebês tem maior número de filhos que pais mais velhos, menor escolaridade e piores salários. Aqui fica bem claro a falta de apoio da sociedade, o preconceito, talvez uma espécie de castigo aplicado pelos adultos, enfim, fatores sócio-psicológicos.

Atentemos para o fato de que por milênios as mulheres pariam até os 20 anos e apesar dos elevados índices de complicações por falta de conhecimento a redução dos índices de mortalidade materna e perinatal iniciou-se com Mauriceau no século XVII, época que a idade de parir era ainda a 2ª década da vida feminina.

A falta de educação sexual é tida como um dos fatores importantes para justificar a precocidade das gestações, mas uma educação sexual adequada é conseqüência de boa educação em geral, mais que ensinar sobre sexo devem os pais não impedir que os filhos aprendam com o viver estando sempre disponíveis para corrigir eventuais distorções.

Para os puritanos, calar sobre o tema sexo é melhor, mais seguro. O puritanismo impede que os jovens aprendam. Usar o pavor e a ameaça despertando a culpa em relação aos naturais impulsos sexuais é também prática comum destas pessoas. Se não se pode evitar talvez seja até melhor deixar as coisas ocorrerem e resolver em conjunto com o jovem o problema.

É sem dúvida fundamental manter os adolescentes no convívio de suas famílias e ver esta fase da vida, com suas características, seus questionamentos, quanto as suas modificações corporais, psíquicas e sociais que merecerão um adequado acompanhamento. Se os jovens fossem iguais aos adultos a sociedade não evoluiria. É inevitável que se considerem todos estes fatos para que vejamos de forma natural e tranqüila a gestação na adolescência.

Arruda e colaboradores mostram em trabalho simples como as adolescentes gestam, obtém o apoio da mãe e avó, e pretendem viver formando uma nova família com o filho e o pai, continuando a estudar ou trabalhar, apesar dos adultos que as

cuidam no hospital ver sua gravidez como um problema.

Enfim, muito se fala e escreve sobre o tema e não são poucas as publicações, os programas de TV e os "sites" dirigidos aos adolescentes. Então por quê? Falta de interesse? Muito se condena o parto cesáreo (e as razões de suas indicações) na adolescência mas as taxas se mantêm elevadas. Há uma iniciação sexual precoce, cresce a pedofilia e a TV com frequência induz a sexualização da criança. Os apelos dirigidos aos jovens pelos meios de comunicação como fumar, dançar, exibir seu corpo, criar modismos e modas são ações que mesmo condenadas acabam toleradas e aceitas pelos adultos, observa-se um curioso jogo vicioso, os "programas condenáveis" se mantêm para justificar a existência de outros "programas de crítica" que no final é que fazem a audiência da TV.

Tais assertivas nos levam mesmo a questionar a efetividade dos grupos de sala de espera nos quais "trabalhamos" as adolescentes nos temas de anticoncepção, relacionamentos (com pais e parceiros) drogas, DST/AIDS, sexo seguro, etc. É possível que estes grupos satisfaçam mais as nossas apreensões de adultos do que ajudem às jovens, pois em termos de resultados relevam-se incapazes de mudar, na pluralidade, o comportamento das adolescentes. Parece que esta ação de instruir as jovens (realizada por um sem número de instituições em todo o Brasil) precisaria encontrar alguma forma que a tornasse efetiva cultural e socialmente.

Devemos nos indagar porque conhecimentos tão óbvios e necessários não se generalizam naturalmente e promovam a mudança no comportamento. Porque apesar da aceitação quase universal destas premissas persiste o comportamento paradoxal e não logramos atingir o objetivo: reduzir o número de gestações nas adolescentes e mesmo prestar assistência adequada quando ela ocorre.

Diante deste contexto não podemos deixar de nos perguntar o que nós, médicos, psicólogos, assistentes sociais, devemos mudar para controlar o quadro evolutivo de gestação na adolescência? O que precisamos mudar no discurso e na ação? Na verdade nós não sabemos o que fazer, mas algumas observações poderiam ser úteis para tentar responder a estas questões.

Talvez se tentássemos uma análise de conteúdo dos nossos discursos de adultos preocupados e a compararmos com a análise dos discursos dos adolescentes tidos como transgressores, quem sabe poderíamos descobrir algum caminho.

Os adolescentes, homem e mulher, são responsáveis por quase 27% das gestações em nosso país. Qual o significado disso para o equilíbrio populacional? A taxa de fecundidade total do Brasil como um todo passou de 6,2 filhos por mulher em 1940 para 2,7 nos anos noventa. Iniciou-se no final dos anos sessenta o terceiro período da história da população brasileira, caracterizada por uma redução acelerada da taxa de crescimento populacional. Estima-se que esta taxa esteja, hoje, em torno de 1,2% ao ano.

A redução da fecundidade também não tem sido homogênea entre os vários segmentos populacionais. As taxas de fecundidade das mulheres de 15 a 19 anos aumentou no mesmo período em que as demais declinaram. Esse acréscimo foi seletivo entre as mulheres residentes nas áreas rurais, nas menos educadas, nas mais pobres etc.

Um dos mais importantes resultados da dinâmica demográfica acima mencionada é o envelhecimento populacional. A queda da fecundidade altera os pesos dos diversos grupos etários no total da população. Reduzir este número de gestações é o que buscamos, mas na verdade, se conseguíssemos resultados o envelhecimento da população se aceleraria drasticamente, como vem ocorrendo nos países desenvolvidos, o que traria pressões políticas e sociais para a transferência de recursos na sociedade. O envelhecimento da humanidade seria tão inexorável quanto o envelhecimento dos entes que a compõem?

Até que ponto este comportamento do adolescente poderia ser determinado por leis naturais de regulação da espécie? Deveríamos então agir no sentido de minimizar o inevitável? Manter a natalidade mas com gestações ocorrendo mais tarde, após os 20, 25 anos? Mas depois da adolescência, filhos, só um, ou no máximo dois, e após os 30 anos ou mais.

Falamos, explicamos e oferecemos os métodos, mas mesmo assim as jovens engravidam. Quase sempre aprendem com a gestação, e com o trauma que nesta idade a caracteriza e nesse processo, amadurecem. Adultos fazem coisas, fumam, bebem, erram, acertam e são responsáveis, os adolescentes fazem exatamente o mesmo só que não são ainda responsáveis. Afinal é preciso fazer coisas erradas e certas de adultos para ser responsável ou é preciso ser responsável para fazer coisas erradas e certas do adulto? Será que gestar e parir não são a forma objetiva de inserir-se no mundo adulto? Não será seguindo o exemplo da avó e da mãe tendo relações sexuais e filhos que a mulher realizará sua feminilidade? A escolha deste momento é opção do indivíduo ou da sociedade? Qual o significado disso? Bem, quando isso ocorre a maioria deixa de ser adolescente, "adulcece".

A reprodução humana através das jovens entre 10 e 19 anos era infinitamente maior no passado. Era preciso ter filhos cedo ou a espécie estaria ameaçada. Vivíamos, em média, muito menos. Até que ponto há uma espécie de atavismo de inconsciente coletivo, de determinismo antropológico influenciando nestas preocupantes (hoje) gestações precoces?

Muitas vezes as análises ressaltam a baixa idade da sexarca, isso é um dado importante, porém nos parece que mais significativo é o número de parceiros durante os primeiros anos do menacme. Se voltarmos no tempo 80 anos veremos que a idade da primeira relação era tão baixa quanto hoje, mas ocorria num contexto nupcial onde a mulher possuía apenas um parceiro. O sinergismo criado pela baixa idade da sexarca e grande número de parceiros leva a formação de um fator de risco populacional para diversas doenças entre elas a infertilidade, as DST, a AIDS, e mesmo o câncer de colo de útero.

Bem, são reflexões de quem acredita em uma atuação, aplica-se a ela com entusiasmo e até agora obteve resultados muito aquém do esforço e assim sente-se obrigado a mudar na praxis.

Paulo Canella
Ivan Araujo Penna
Paula M. Araguez
 Divisão de Reprodução Humana do Instituto
 de Ginecologia da UFRJ

Efeitos teratogênicos da hipertermia materna

Teratogenic effects of maternal hyperthermia

Ana Carolina Fragoso Motta, Marilena Chinali Komesu,
Ruberval Armando Lopes, Miguel Angel Sala

RESUMO

A hipertermia corresponde a uma elevação da temperatura corporal normal, que pode se originar por diversas causas como infecções, ambiente cálido e úmido, exercícios físicos intensos e exposição a certas substâncias. Os efeitos teratogênicos da hipertermia materna têm sido bem documentados em muitas espécies animais. O objetivo da presente revisão da literatura foi descrever os efeitos da hipertermia materna sobre as malformações fetais, para prevenir a exposição de mulheres grávidas a temperaturas elevadas.

UNITERMOS: Hipertermia; Teratogênese.

Introdução

A hipertermia corresponde a uma elevação da temperatura corporal normal, sendo considerada o primeiro agente teratogênico em animais a ter os seus efeitos comprovados em humanos (Edwards, 1986; Kimmel *et al.*, 1993; Sasaki *et al.*, 1995; Graham *et al.*, 1998).

Muitas são as causas que podem elevar a temperatura corporal acima dos níveis normais, incluindo infecções febris, calor/umidade ambiental e exercícios exagerados, principalmente em condições de excessivo calor e umidade. Além disso, o mecanismo fisiológico da homeostasia pode ser alterado por algumas condições ou drogas, assim como pela associação de vários fatores agindo simultaneamente, como a exposição a certas drogas, febre e atividade física em ambiente quente.

Os efeitos teratogênicos da hipertermia têm sido bem demonstrados em uma variedade de espécies animais, como galinhas, camundongos, cobaias, ratos, hamsters, coelhos, porcos, cachorros, cordeiros e macacos (Alsop, 1919; Brinsmade & Rubsaamen, 1957; Lecyk, 1966; Edwards, 1968, 1969; Edwards *et al.*, 1974; Harris *et al.*, 1977; Hendrickx *et al.*, 1979; Webster & Edwards, 1984; Nilsen, 1985; Sasaki *et al.*, 1995; Tiboni *et al.*, 1998). Além disso, vários autores têm descrito malformações em humanos (Badawi *et al.*, 1997; Chambers *et al.*, 1997), demonstrando que o calor pode provocar um significativo número de problemas durante o desenvolvimento intra-uterino (Edwards, 1969, 1986; Webster & Edwards, 1984).

Os defeitos de desenvolvimento causados pela hipertermia são diversos. Em todas as espécies estudadas, a consequência mais comum da hipertermia são os defeitos do sistema nervoso central (SNC), sendo o atraso na proliferação

dos neuroblastos e a morte celular, aparentemente, os maiores responsáveis pelos defeitos (Upfold *et al.*, 1989; Graham *et al.*, 1998). Em animais de laboratório, destacam-se, dentre as principais anomalias: microencefalia (Edwards, 1969), anencefalia/exencefalia e encefalocele (Webster & Edwards, 1984), microftalmia, talipes, artrogripose e defeitos da parede abdominal e dos membros (Edwards, 1986). Os estudos em seres humanos revelaram inúmeras anormalidades como anencefalia (Chambers *et al.*, 1997), encefalopatia congênita (Badawi *et al.*, 1997) e a ocorrência da síndrome de Moebius (Lipson *et al.*, 1989), entre outros.

Não há evidências que um determinado sistema seja especificamente mais sensível à elevação da temperatura, já que em todas as etapas do desenvolvimento embrionário e fetal existe algum grau de resposta à hipertermia (Kimmel *et al.*, 1993). Entretanto, os defeitos do SNC, principalmente as alterações de desenvolvimento do tubo neural, são os mais comumente descritos em todas as espécies (Edwards *et al.*, 1974; Kimmel *et al.*, 1993; Mirkes *et al.*, 1997).

A ocorrência das anomalias parece estar relacionada à extensão, duração e tipo de febre materna, tanto em animais quanto em humanos. Acredita-se que o tipo de alteração esteja diretamente relacionada ao estágio de desenvolvimento e ao tempo de exposição à hipertermia, enquanto que a severidade e incidência do defeito seja dose-dependente (Edwards, 1986; Graham *et al.*, 1998). Exposições a temperaturas muito elevadas por um período fixo, ou uma elevação fixa de temperatura por um período longo de tempo, geralmente aumentam a severidade e incidência dos defeitos (Graham *et al.*, 1998). A dose limite corresponde à menor dose (aumento de temperatura) capaz de provocar um determinado defeito em um número significativo dos embriões expostos. Embora esse aumento de temperatura, capaz de provocar defeitos, tenha sido determinado em grande número de espécies, apenas um limitado número de doses limites exatas tem sido publicado. Sabe-se que numa mesma espécie, diferentes defeitos têm distintas doses limites e em linhagens distintas de uma espécie existem

Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia 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

diferentes doses limites para provocar defeitos idênticos (Finnell *et al.*, 1986; Graham *et al.*, 1998).

A temperatura corporal média, para a maioria dos mamíferos, situa-se entre 37°C e 40°C, e uma variação diurna média considerada normal é de, aproximadamente, 1°C (Graham *et al.*, 1998). É importante o conhecimento da temperatura corporal normal de cada espécie, já que a dose limite está diretamente relacionada à elevação da temperatura acima desse valor normal. Em todas as espécies, aparentemente, a elevação da temperatura, acima do valor normal, capaz de provocar defeitos é de aproximadamente 2,0 a 2,5°C, durante um período de 1 h. Podem ocorrer variações deste padrão, principalmente no que diz respeito ao período de gestação/prenhez afetado pela hipertermia materna.

Temperaturas abaixo dos níveis considerados teratogênicos também provocam um pequeno aumento de malformações esqueléticas, semelhantes às aquelas demonstradas por Kimmel *et al.* (1993). Assim, a temperatura máxima não pode ser considerada como representante de um limite exato. As diferenças entre uma temperatura corporal materna não teratogênica, uma teratogênica e uma letal parecem ser pequenas, provavelmente não mais que 1°C em cada caso. Entretanto, alguns autores afirmam existir uma dose limite, que corresponde ao produto do nível de elevação da temperatura e duração desta elevação (Germain *et al.*, 1985; Sasaki *et al.*, 1995). Estes autores, baseados nos resultados de seus estudos em ratos, afirmam que as temperaturas de 42,5°C com 5 minutos de exposição, 42°C com 10 minutos de exposição e 41,5°C com 20 minutos de exposição, são teratogênicas.

Em humanos, a temperatura corporal crítica para o desenvolvimento fetal está em torno de 39°C. Smith *et al.* (1978) demonstraram que a doença febril materna em estágios precoces da gestação, provocando aumento da temperatura corporal acima de 38,9°C, estava associada com anomalias fetais.

Muitos autores têm procurado determinar o período gestacional mais precoce e particularmente mais susceptível à elevação de temperatura (Arora *et al.*, 1979; Hendrickx *et al.*, 1979; Germain *et al.*, 1985; Webster *et al.*, 1985). Exposições de ratas a temperaturas de 43°C – 44°C, entre o 4º e o 10º dia de prenhez, promoveram malformações fetais, destacando-se o edema facial e a microcefalia (Arora *et al.*, 1979). Webster *et al.* (1985) verificaram que o período teratogênico em ratos estava entre os dias 8,5 e 10,5 de prenhez, durante o qual o índice de malformações atingiu 93%. A hipertermia, antes e após esse período crítico, originou baixos índices de malformações fetais (18% e 5%, respectivamente). Variando a elevação da temperatura corporal e o tempo de sua duração, Germain *et al.* (1985) estabeleceram que durante a gastrulação o limite de teratogenicidade em ratos é de 2,5°C durante 1 h.

Realizando uma analogia com o desenvolvimento fetal humano, o 9º dia de prenhez em ratos corresponde à 4ª semana de gestação em humanos, portanto, o aumento da temperatura corporal durante este período pode provocar defeitos do desenvolvimento fetal (Sasaki *et al.*, 1995). Graham *et al.* (1988) descreveram casos de síndrome de Moebius associados com doença febril ocorrida entre a 8ª e a 22ª semana de gestação. Além disso, os mesmos autores verificaram que crianças, cujas

mães apresentaram febre alta no 2º trimestre de gestação, apresentavam anormalidades. Portanto, os efeitos adversos da hipertermia materna não estão limitados apenas à exposição durante o primeiro trimestre da gestação, mas também ao segundo trimestre.

Percebe-se, então, que não existe uma temperatura exata nem um período gestacional definido a ser considerado como teratogênico e susceptível, respectivamente. Existem doses e períodos em que os efeitos teratogênicos são mais prevalentes, entretanto, doses menores e períodos considerados como mais resistentes podem estar associados com ocorrência de teratogênese pela hipertermia.

Hipertermia em Animais: Métodos de Indução e Mecanismos

Vários métodos experimentais foram utilizados para produzir a hipertermia, visando avaliar os seus efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário e fetal. Dentre os principais métodos empregados destacam-se: incubação dos animais a temperatura elevada, imersão em água quente, injeção de proteínas exógenas, radiação eletromagnética, diatermia e injeção de solução salina aquecida (Brinsmade & Rubsaamen, 1957; Skreb & Frank., 1963; Hofmann & Dietzel, 1966; Edwards, 1968; Lary *et al.*, 1982; Germain *et al.*, 1985; Nilsen, 1985; Webster *et al.*, 1985; Kimmel *et al.*, 1993; Sasaki *et al.*, 1995; Oliveira *et al.*, 1996).

Além destes métodos para a indução de hipertermia, a interação entre esta condição e outros agentes teratogênicos tem sido examinada em várias pesquisas experimentais. Existem evidências de sinergismo ou concorrência de efeitos adicionais entre doses de calor e vitamina A, aspirina, fenitoína, chumbo, cádmio, arsênico e ultra-som (Ferm & Ferm, 1979; Edwards & Beatson, 1984; Angles *et al.*, 1990; Kapron-Bras & Hales, 1991; Tiboni *et al.*, 1998).

Em todos os estudos dedicados a avaliar os efeitos teratogênicos da hipertermia em animais de laboratório, observa-se como resultado, um amplo espectro de conseqüências que incluem reabsorções embrionárias e fetais, abortamentos e malformações (Edwards, 1986; Graham *et al.*, 1998).

A degeneração da membrana celular, a morte das células e a degeneração vascular têm sido implicadas como causadoras dos danos embrionários (Graham *et al.*, 1998).

A hipertermia durante o estágio de formação do tubo neural provoca defeitos estruturais, caracterizados por alterações histológicas, especialmente neuroepiteliais. Estas mudanças incluem o bloqueio da atividade proliferativa normal, redução das figuras de mitose 3 a 6 h após a exposição e variados graus de morte celular por apoptose (Edwards *et al.*, 1974; Upfold *et al.*, 1989). Vários estudos têm identificado o aumento da fragmentação do DNA em animais submetidos à hipertermia. Assim, sugere-se que a morte celular induzida pela hipertermia esteja relacionada com a fragmentação do DNA internucleossômico, característica da apoptose (Gavrielli *et al.*, 1992; Mirkes *et al.*, 1997).

Outro mecanismo de produção de defeitos embrionários

os e fetais pela hipertermia é a ruptura vascular, resultando em insuficiência microvascular por dano endotelial, com extravasamento e edema perivascular e intersticial (Nilsen, 1985). Alguns estudos revelaram que vários defeitos como a hipoplasia de membros, gastroquiasia, defeitos no nervo cranial e artrogriposi neurogênica podem ser resultado deste tipo de mecanismo (Nilsen, 1985; Webster *et al.*, 1988).

É conhecido há muitos anos, que o calor causa desnaturação de proteínas e mesmo na temperatura corporal normal ocorre uma perda balanceada, porém significativa, de células devido ao dano provocado pelo calor (Johnson & Pavelec, 1972). É possível que a morte celular e outras mudanças celulares detectadas em embriões afetados pelo calor possam ser causadas pela desnaturação de enzimas e outras proteínas funcionais e estruturais (Graham *et al.*, 1998).

Os efeitos da hipertermia sobre o crescimento e desenvolvimento embrionário e fetal podem ser parcialmente amenizados pela exposição dos embriões a temperaturas não embriotóxicas previamente a uma exposição teratogênica, isto é, por indução da termotolerância (Lindquist, 1986; Walsh *et al.*, 1987). Embora não completamente normais, os embriões com termotolerância induzida caracterizam-se por parâmetros de crescimento e desenvolvimento mais próximos aos dos embriões controles (submetidos a 37°C) que aos dos expostos a 43°C. O mecanismo pelo qual ocorre a termotolerância é desconhecido, entretanto, há estudos sugerindo que determinado tipo de proteínas, chamadas “*heat shock proteins*” (HSP), desempenham um papel crítico nesse processo (Lindquist, 1986; Mirkes, 1996). As HSP são produzidas em resposta ao calor, metais pesados, álcool, inibição metabólica e proteínas desnaturadas. Existem diferentes famílias de HSP, de acordo com o seu peso molecular e sua função, havendo, normalmente, dois ou mais genes para cada HSP. A maior função destas proteínas é a sua união às proteínas termicamente danificadas, auxiliando-as em sua reconstrução, ligando-se à sítios ativos evitando, assim, uniões indesejáveis à outras proteínas danificadas e a formação de agregados protéicos não-funcionais. Este mecanismo é denominado de resposta “*heat shock*” e corresponde a uma resposta celular associada a uma significativa redução na fragmentação de DNA, que oferece proteção contra diversas toxinas celulares e outras injúrias como a hipertermia (Walsh *et al.*, 1987).

Também têm sido associados efeitos indiretos à hipertermia materna (Morishima *et al.*, 1975). Alterações no metabolismo materno, representadas pelo envolvimento placentário, correspondem a um dos efeitos da hipertermia. Vários estudos têm revelado que a alta incidência de trombos intervilositários e infartos na superfície da placenta sugere que a hipertermia pode exercer um efeito direto na placenta e, por meio desse mecanismo, interferir no desenvolvimento fetal (Hendrickx *et al.*, 1979). Arora *et al.* (1979) verificaram danos na placenta de ratas submetidas a hipertermia no 6º, 8º ou 10º dia de prenhez. As placentas afetadas mostraram extenso espessamento e necrose da decídua basal. Os animais apresentaram microencefalia, microftalmia e defeitos esqueléticos após a exposição em diferentes estágios do desenvolvimento embrionário. Estes achados estão em desacordo com resultado de outros estudos (Bruce, 1972; Oliveira *et al.*, 1994) onde

verificou-se diminuição do volume e do peso placentários. Bruce (1972) relatou que placentas menores, provavelmente, apresentam fluxos sanguíneos diminuídos, resultando em hipóxia fetal e conseqüente retardo no crescimento fetal.

A influência indireta da hipertermia sobre o comprimento do cordão umbilical também têm sido relatada (Oliveira *et al.*, 1994). O comprimento do cordão umbilical é influenciado por dois fatores: a incidência do movimento fetal e o espaço intra-uterino disponível. Caso haja redução do espaço intra-uterino ou bloqueio do movimento fetal, haverá uma diminuição no estiramento do cordão umbilical e no seu comprimento. Como a deficiência no desenvolvimento de membros corresponde a um dos efeitos teratogênicos da hipertermia, a identificação de cordões umbilicais menores pode ser um achado comum nos mamíferos expostos à hipertermia, indicando, assim, uma possível limitação da movimentação fetal.

Hipertermia em Humanos: Formas de Ocorrência e Mecanismos

As formas de ocorrência de hipertermia em humanos incluem o uso de sauna, banhos quentes, febre durante estágios precoces da gestação e realização de atividade física intensa (Sasaki *et al.*, 1995; Graham *et al.*, 1998).

Os estudos têm revelado que a proporção de defeitos no tubo neural associados com a hipertermia no primeiro trimestre da gestação é em torno de 10% a 14%. A relação entre a exposição e os defeitos do tubo neural são mais intensos com o uso de banho quente do que com o uso de sauna (Milunsky *et al.*, 1992).

Todas as 28 crianças dismórficas, de mães expostas a hipertermia entre a 4ª e a 14ª semana de gestação, apresentavam deficiência mental e a maioria mostrava alguma alteração no tônus muscular. Em 3 destas 28 gestações, a hipertermia foi causada por uso de prolongados banhos quentes ou sauna. As crianças de mães expostas à hipertermia entre a 4ª e a 7ª semana de gestação mostraram um aumento da incidência de defeitos faciais, entre os quais incluem-se hipoplasia facial, fenda labial e/ou palatina, micrognatia, microftalmia e anomalias externas no ouvido (Pleet *et al.*, 1981). A microftalmia também tem sido associada com doença febril no primeiro trimestre de gestação (Fraser & Skelton, 1978).

Em um estudo com 3144 gestantes verificou-se que a prevalência de grandes anomalias congênitas e abortos estava significativamente aumentada naquelas mulheres que tiveram doenças febris ou tuberculose pulmonar durante as primeiras 12 semanas da gestação. Entre 27 mulheres que trabalharam em lavanderias aquecidas durante a gestação, 4 tiveram crianças com defeitos maiores (anencefalia, hidrocefalia, anomalias cardíacas congênitas e hipospadias). Quando a febre ocorreu entre a 5ª e 8ª semanas, verificou-se uma grande incidência de anomalias congênitas (McDonald, 1961).

A infecção viral tem sido citada como uma causa comum de febre, e a influência de epidemias tem sido associada com aumento da ocorrência de malformações, principalmente as que afetam o SNC, em especial defeitos no tubo neural (Saxen *et al.*, 1982).

Acredita-se que os mecanismos envolvidos nos efeitos da hipertermia em humanos sejam semelhantes aos que ocorrem em animais, principalmente pela correspondência dos efeitos ocorridos. Entretanto, a discussão sobre este aspecto fica limitada até o momento visto a escassez de estudos desenvolvidos em humanos.

A ruptura vascular fetal tem sido relatada como um dos fenômenos causados pela hipertermia materna. Este fenômeno têm sido implicado na patogênese de defeitos como a síndrome de Moebius, síndrome da hipogênese oromandibular-membros e artrogirose tipo amíoplasia (Edwards *et al.*, 1990).

A síndrome de Moebius é um exemplo de malformação que consiste na paralisia congênita do 7º par de nervos cranianos, associada frequentemente com paralisia de outros nervos cranianos, usualmente o 6º par, e outras anomalias músculo-esqueléticas (Lipson *et al.*, 1989). A etiologia desta síndrome permanece desconhecida, em parte devido ao escasso material para estudo pós-morte e pela grande variedade e natureza dificultada das anomalias músculo-esqueléticas associadas. Entretanto, estudos experimentais têm demonstrado que a oclusão de artérias uterinas e a hipertermia estão associadas com lesões isquêmicas bilaterais do crânio e deficiência nos membros, característica da síndrome de Moebius (Webster *et al.*, 1988; Lipson *et al.*, 1989).

A partir da presente revisão de literatura foi possível observar que a exposição pré-natal à hipertermia resulta em alteração de desenvolvimento caracterizada por formas variadas. Os estudos em animais de laboratório vêm alertar para o entendimento dos efeitos teratogênicos da hipertermia em humanos.

Conclusões

A partir desta revisão da literatura pode-se estabelecer algumas conclusões em relação aos efeitos da hipertermia sobre o desenvolvimento fetal:

a) A hipertermia é um agente físico com efeitos sobre o desenvolvimento fetal;

b) Os principais efeitos da hipertermia tanto em animais quanto em humanos se manifestam no SNC, particularmente em nível de tubo neural. Podem ser afetados também outros sistemas, como o sistema esquelético, gastrointestinal e cardiovascular;

c) As principais causas da elevação da temperatura em humanos são doenças febris, uso de banhos quentes prolongados ou sauna e prática de atividades esportivas intensas;

d) A dose da temperatura considerada teratogênica para os mamíferos corresponde a uma elevação de 2,0 a 2,5°C acima da temperatura corporal normal, por um período de 1 hora, podendo ocorrer variações neste padrão;

e) O período gestacional considerado crítico para animais (ratos) corresponde ao 8,5º - 10,5º dias de prenhez e para humanos ao 1º trimestre de gestação, podendo ocorrer variações neste padrão;

f) Os principais mecanismos de ação da hipertermia são: morte celular por apoptose, degeneração da membrana celu-

lar, degeneração vascular e desnaturação de proteínas;

g) A termotolerância induzida em organismos expostos a hipertermia parece ser um mecanismo de defesa celular a teratôgeno, estando envolvidas proteínas específicas denominadas de “*heat shock proteins*”;

ABSTRACT

Hyperthermia refers to an elevated body temperature that has many causes, including febrile infections, heat/humid environments, heavy physical exercises and exposure to certain drugs. The teratogenic effects of maternal hyperthermia have been well documented in many animal species. The objective of the present review was to describe the effects of maternal hyperthermia on fetal malformations, to prevent the exposition of pregnant women to high temperatures.

UNITERMS: Hyperthermia; Teratogenesis.

Referências Bibliográficas

- Alsop FM.** The effect of abnormal temperatures upon the developing nervous system in the chick embryos. *Anat Rec* 1919; 15: 307.
- Angles JM, Walsh DA, Li K, Barnett SB, Edwards MJ.** Effects of pulsed ultrasound and temperature on the development of rat embryos in culture. *Teratology* 1990; 42: 285.
- Arora KL, Cohen BJ, Beaudoin AR.** Fetal and placental responses to artificially induced hyperthermia in rats. *Teratology* 1979; 19: 251.
- Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton RP, Pemberton PJ, Stanley FJ.** Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *Br Med J* 1997; 317: 1554.
- Brinsmade AB, Rubsaamen H.** Zur teratogenetischen Wirkung von unspezifischem Fieber auf den sich entwickelnden Kaninchembryo. *Beitr Path Anat* 1957; 117: 154.
- Bruce NW.** Effects of temporary uterine ischaemia on the rat embryo at different maternal abdominal temperatures. *J Reprod Fertil* 1972; 30: 63.
- Chambers CD, Johnson KA, Felix RJ, Dick LM, Jones KL.** Hyperthermia in pregnancy: A prospective cohort study. *Teratology* 1997; 55: 45.
- Edwards MJ.** Congenital malformations in the rat following induced hyperthermia during gestation. *Teratology* 1968; 1: 173.
- Edwards MJ.** Congenital defects in guinea pigs: Retardation of brain growth of guinea pigs following hyperthermia during gestation. *Teratology* 1969; 2: 329.
- Edwards MJ.** Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen* 1986; 6: 563.
- Edwards MJ, Bearson J.** Effects of lead and hyperthermia on prenatal brain growth of guinea pigs. *Teratology* 1984; 30: 413.

- Edwards MJ, Mulley R, Ring S, Wanner RA.** Mitotic cell death and delay of mitotic activity in guinea-pig embryos following brief maternal hyperthermia. *J Embryol Exper Morphol* 1974; 32:593.
- Edwards MJ, Moeschler J, Fahy M, Hall J, Graham JM Jr.** History of gestational hyperthermia in two patients with amyoplasia. *Pediatr Res* 1990; 27: 68.
- Ferm VH, Ferm RR.** Teratogenic interaction of hyperthermia and vitamin A. *Biol Neonate* 1979; 36: 168.
- Finnell RH, Moon SP, Abbott LC, Golden JA, Chernoff GF.** Strain differences in heat-induced neural tube defects in mice. *Teratology* 1986; 33: 247.
- Fraser FC, Skelton J.** Possible teratogenicity of maternal fever. *Lancet* 1978; 2: 634.
- Gavrielli Y, Sherman Y, Bem-Sassan SA.** Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493.
- Germain MA, Webster WS, Edwards MJ.** Hyperthermia as a teratogen: Parameters determining hyperthermia-induced head defects in the rat. *Teratology* 1985; 31: 265.
- Graham JM Jr, Edwards MJ Jr., Lipson AH, Webster WS, Edwards MJ.** Gestational hyperthermia as a cause for Moebius syndrome. *Teratology* 1988; 37: 461.
- Graham JM Jr, Edwards MJ Jr, Edwards MJ.** Teratogen update: Gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. *Teratology* 1998; 58: 209.
- Harris WH, Pittman QJ, Veale WL, Cooper KE, Van Petten GR.** Cardiovascular effects of fever in the ewe and fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 262.
- Hendrickx AG, Stone GW, Hendrickson RV, Matayoshi K.** Teratogenic effects of hyperthermia in the bonnet monkey (*Macaca radiata*). *Teratology* 1979; 19: 177.
- Hofmann D, Dietzel F.** Abort und Mibbildungen nach Kurzwellendurchflutung in der Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 1966; 26: 378.
- Johnson HA, Pavelec M.** Thermal injury due to normal body temperature. *Am J Pathol* 1972; 66: 557.
- Kapron-Bras CM, Hales BF.** Heat-shock induced tolerance to the embryotoxic effects of hyperthermia and cadmium in mouse embryos in vitro. *Teratology* 1991; 43: 83.
- Kimmel CA, Cuff JM, Kimmel GL, Heredia DJ, Tudor N, Silverman PM, Chen J.** Embryonic development in vitro following short-duration exposure to heat. *Teratology* 1993; 47: 243.
- Lary JM, Conover DL, Foley ED, Hanser PL.** Teratogenic effects of 27.12 MHz radiofrequency in rats. *Teratology* 1982; 26: 299.
- Lecyk M.** The effect of hyperthermia applied in the given stages of pregnancy on the number and form of vertebrae in the offspring of white mice. *Experientia* 1966; 22: 254.
- Lindquist S.** The heat-shock response. *Ann Rev Biochem* 1986; 55: 1151.
- Lipson AH, Webster WS, Woodman-Brown PDC, Osborn RA.** Moebius syndrome: Animal model human correlations and evidence for a brainstem vascular etiology. *Teratology* 1989; 40: 339.
- McDonald AD.** Maternal health in early pregnancy and congenital defect. Final report on a prospective inquiry. *Br J Prev Soc Med* 1961; 15: 154.
- Milunsky A, Ulcik M, Rothman KJ, Willett W, Jick SS, Jick H.** Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 1992; 268: 882.
- Mirkes PE.** Hyperthermia-induced heat shock response and thermotolerance in postimplantation rat embryos. *Dev Biol* 1987; 119: 115.
- Mirkes PE, Little AS, Cornel LM, Welsh MJ, Laney TNN, Wright FH.** Induction of heat shock protein 27 in rat embryos exposed to hyperthermia. *Mol Reprod Dev* 1996; 45: 276.
- Mirkes PE, Cornel LM, Park HW, Cunningham ML.** Induction of thermotolerance in early postimplantation rat embryos is associated with increased resistance to hyperthermia-induced apoptosis. *Teratology* 1997; 56: 210.
- Morishima HO, Glaser B, Biermann WH, James LS.** Increased uterine activity and fetal deterioration during maternal hyperthermia. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 531.
- Nilsen NO.** Vascular abnormalities due to hyperthermia in chick embryos. *Teratology* 1985; 30: 237.
- Oliveira PT, Lopes RA, Toneto ADR, Sala MA, Maia Campos G, Watanabe I.** The effect of hyperthermia on umbilical cord and placenta. *An Farm Bioq* 1994; 34: 91.
- Oliveira PT, Lopes RA, Sala MA.** Effects of maternal hyperthermia on rat fetus lingual epithelium. *J Dental Res* 1996; 75: 1080.
- Pleet H, Graham JM, Smith DW.** Central nervous system and facial defects associated with maternal hyperthermia at four to 14 weeks' gestation. *Pediatrics* 1981; 67: 785.
- Sasaki J, Yamaguchi A, Nabeshima Y, Shugemitsu S, Mesaki N, Kubo T.** Exercise at high temperature causes maternal hyperthermia and fetal anomalies in rats. *Teratology* 1995; 51: 233.
- Saxen L, Holmberg PC, Nurminen M, Kuosma E.** Sauna and congenital defects. *Teratology* 1982; 25: 309.
- Skreb N, Frank Z.** Developmental abnormalities in the rat induced by heat shock. *J Embriol Exp Morphol* 1963; 11: 445.
- Smith DW, Clarren SK, Harvey MAS.** Hyperthermia as a possible teratogenic agent. *J Pediatr* 1978; 92: 878.
- Tiboni GM, Iammarrone E, Piccirillo G, Liberati M, Bellati U.** Aspirin pretreatment potentiates hyperthermia-induced teratogenesis in the mouse. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 270.
- Upfold JB, Smith MSR, Edwards MJ.** Quantitative study of the effects of maternal hyperthermia on cell death and proliferation in the guinea pig brain on day 21 of pregnancy. *Teratology* 1989; 39: 173.
- Walsh DA, Klein NW, Hightower LE, Edwards MJ.** Heat shock and thermotolerance during early rat embryo development. *Teratology* 1987; 36: 181.
- Webster WS, Edwards MJ.** Hyperthermia and the induction of neural tube defects in mice. *Teratology* 1984; 29: 417.
- Webster WS, Germain MA, Edwards MJ.** The induction of microphthalmia, encephalocele and other head defects following hyperthermia during the gastrulation process in the rat. *Teratology* 1985; 31: 73.
- Webster WS, Lipson AS, Brown-Woodman PDC, Osborn RA.** Moebius unmasked: Pathogenesis of the Moebius syndrome in an animal model. *Teratology* 1988; 38: 199.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 18/09/2000

Aprovado em: 21/03/2001

Anovulação crônica hiperandrogênica

Hyperandrogenic Chronic Anovulation

Sebastião Freitas de Medeiros¹, Marcia Marly Winck Yamamoto^{1,2}

RESUMO

O interesse na anovulação crônica hiperandrogênica, terminologia utilizada aqui em substituição à síndrome dos ovários policísticos, estende-se a outras áreas de conhecimento, além da ginecologia endócrina. Nesta revisão os autores resgatam os fatos históricos, salientam os aspectos epidemiológicos e apresentam os aspectos relevantes propostos pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, em 1990, para a padronização no diagnóstico desta síndrome. A heterogeneidade dos indivíduos acometidos, considerando as possíveis hipóteses etiopatogênicas, é destacada. As estratégias clínicas e cirúrgicas disponíveis para o tratamento são analisadas, chamando-se atenção para a excepcionalidade do tratamento cirúrgico. As complicações relacionadas ao sistema cardiovascular devido à existência crônica de dislipidemias, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia são consideradas. A importância do hiperandrogenismo e da hipersecreção do LH na etiologia da esterilidade e abortamento habitual também é mostrada. Estudos com desenhos adequados para testar as várias hipóteses etiológicas e analisar as novas propostas terapêuticas são ainda necessários.

UNITERMOS: Anovulação Crônica Hiperandrogênica; Síndrome dos Ovários Micropolicísticos; Doença dos Ovários Policísticos; Hiperandrogenismo; Hiperinsulinismo.

Aspectos Históricos

Modificações escleróticas no ovário foram observadas há quase dois séculos (Chereau, 1844). Em 1910 a terminologia ovários microcísticos foi introduzida (Forgue e Massabuay, 1910). Em 1921 Achard e Thiers publicaram no Boletim da Academia Nacional de Medicina Americana o primeiro relato associando o hiperandrogenismo e o hirsutismo com resistência à insulina. Sem estabelecer qualquer conexão com a publicação de Achard e Thiers, I. F. Stein e M. L. Leventhal relataram, em 1935, no *Jornal Americano de Ginecologia e Obstetrícia*, a associação entre amenorréia secundária e a existência de ovários aumentados, alongados, nacarados e policísticos. Cerca de quarenta anos após, Kahn *et al* (1976) publicaram três casos de hiperandrogenismo associado a resistência à insulina por defeito dos receptores e acanthosis nigricans no conceituado *Jornal de Medicina da Nova Inglaterra, Estados Unidos*. Poucos anos após, em 1982, S.I. Taylor publicou uma série de casos em que mulheres com resistência à insulina exibiam sinais clínicos e laboratoriais de hiperandrogenismo, anovulação e ovários policísticos. Após o relato de Taylor, e até os dias atuais, a presença de receptores de insulina e a ação deste peptídeo sobre as células ovarianas

intersticiais, da teca e granulosa têm sido descritos por vários investigadores.

Sinonímia e Conceitos

Não há consenso em como nomear esta síndrome (Hacihanefioglu, 2000). Lobo (1995) considera ser incorreta a terminologia ovários policísticos, já que esta denominação descreve apenas um achado anatômico de uma síndrome mais complexa. Na verdade, qualquer condição prolongada que resulte em aumento do hormônio luteinizante (LH) levará ao desenvolvimento de ovários policísticos e anovulação crônica (Berga & Danniels, 1997). Já em 1981, Goldzieher constatava que o aumento no número de folículos em vários estágios de desenvolvimento e atresia, associado à hipertrofia e hiperplasia do ovário como um todo, refletia a existência de um estímulo crônico. Em 1990, uma conferência de consenso sobre esta condição realizada pelo Instituto Nacional de Saúde Americana (NIH), estabeleceu três critérios mínimos na caracterização dos ovários policísticos: (1) presença de irregularidade menstrual, (2) existência clínica ou laboratorial de hiperandrogenismo, (3) exclusão de outras doenças (Zawadzki & Dunaif, 1992). Tende-se a aceitar a terminologia anovulação crônica hiperandrogênica (ACH) como mais descritiva (Lobo, 1995). Assim, a heterogeneidade dos achados histológicos e ultra-sonográficos dos ovários nas pacientes com anovulação crônica, hipersecreção de LH, hiperandrogenismo e hiperinsulinismo está em harmonia com as causas e com a duração e intensidade do estímulo ovariano acíclico. Deve-se considerar que o aumento ovariano apenas reflete estímulo

1- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da UFMT e Laboratório de Reprodução Humana do Hospital Universitário Júlio Müller

2- Universidade de Cuiabá – UNIC

Endereço para correspondência:

Sebastião Freitas de Medeiros

Av. Marechal Deodoro, 1055 apto. 1302.

CEP: 78005-101 – Cuiabá – MT, Brasil

Fone: (65) 322-7342

E-mail: sdemed@terra.com.br

crônico do LH; casos leves ou recentes podem ainda ter ovários normais, alguns casos graves com hipertecose não têm microcistos; cerca de 23% das mulheres normais têm ovários policísticos ao ultra-som; e qualquer hiperandrogenismo, seja ovariano ou adrenal, resulta em ovários policísticos. Pode-se conceituá-la como uma síndrome caracterizada por alteração na secreção pulsátil e balanceada de GnRH e estímulo tônico amplificado e contínuo do LH sobre o ovário, resultando em anovulação e hiperandrogenismo.

Aspectos Epidemiológicos

O quadro de anovulação crônica hiperandrogênica ou ovários policísticos tem início entre os 15 e os 17 anos de idade. A irregularidade menstrual desta síndrome é crônica, tendo início com a menarca (Mechanick & Futterweit, 1984) e tende à normalização com a idade, consumo folicular e diminuição da reserva ovariana (Elting *et al*, 2000). Pode manifestar-se com amadurecimento sexual mais precoce (57%), obesidade (29 – 41%), acne (55%), hirsutismo (51 – 68% nas caucasianas e em 10 – 20% nas japonesas e orientais), amenorréia (51%) e amenorréia primária associada à obesidade em 14% (Aono *et al*, 1977; Nobels & Dewailly, 1992). Esterilidade primária e secundária estão presentes em 46% e 26%, respectivamente. Acanthosis Nigricans tem sido encontrada entre 5 – 50% dos casos (Kousta *et al*, 1999). Achados clínicos e laboratoriais da síndrome dos ovários policísticos são observados em 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, em cerca de 10% das adolescentes (Van Hooff *et al*, 1999) e em 1 – 7,5% da população geral (Seibel, 1990). Na população com sinais de anovulação crônica hiperandrogênica a ultra-sonografia revela 42 – 80% de ovários policísticos e 28% de ovários normais. Na população normal o ultra-som mostra sinais sistematizados de ovários policísticos entre 16% e 23% dos indivíduos (Adams *et al*, 1985). Estima-se que 6 – 60% das pacientes com anovulação crônica, hiperandrogenismo e obesidade têm resistência à insulina (Dunaif, 1997), sendo que na população normal esta incidência é de 2,3% (Dahlgren *et al*, 1992).

Etiopatogenia

Mesmo hoje, pouco se sabe acerca do verdadeiro mecanismo fisiopatológico da anovulação crônica hiperandrogênica. Parece ter gênese multifatorial, podendo ser consequente à hiperatividade do sistema relacionado ao estresse e à liberação hipotalâmica do hormônio liberador da corticotrofina (CRH), à diminuição do tono dopaminérgico hipotalâmico, a alterações nos pulsos de liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), a uma resistência à insulina e hiperinsulinismo, à uma hipersensibilidade das células ovarianas às gonadotrofinas LH e FSH ou à ação local anormal dos moduladores (amplificadores e atenuadores) das gonadotrofinas, à existência de moléculas anormais de LH com maior atividade biológica (Tupanainen *et al*, 1999) ou à presença de receptor anormalmente sensível ao LH (Nestler *et al*,

1998). São relatados casos consequentes também a uma hiperatividade adrenal com maior secreção de seus androgênios, diminuição na secreção do hormônio do crescimento (GH), hiperatividade da inibina, alterações na secreção ou função da leptina ou diminuição na secreção ovariana do fator atenuador da secreção hipofisária de LH (GnSAF) (Messinis & Milingos, 1997; Gennarelli *et al*, 1998).

Estudos recentes consideram ainda uma hipótese genética envolvendo os genes CYP 11, CYP 17, CYP 21 e um gene relacionado à secreção da insulina no cromossomo 11p15.5 (VNTR, *variable number tandem repeats*) (Diamanti-Kandarakis *et al*, 1999). Dentre os mecanismos propostos estão a transmissão autossômica dominante, a dominância ligada ao cromossomo X, a transmissão poligênica e a influência de fatores ambientais. Os marcadores fenotípicos são a calvície e o hirsutismo no homem e hiperandrogenismo e anovulação na mulher (Hague *et al*, 1988; Franks *et al*, 1997).

Diagnóstico

Clinicamente o diagnóstico está fundamentado na observação de irregularidade menstrual desde a puberdade ou de início mais tardio, amenorréia, acne, hirsutismo, sinais de virilização, obesidade androide, acanthosis nigricans e esterilidade ou abortamento habitual. A avaliação laboratorial pode mostrar androgênios normais ou elevados, hiperinsulinismo basal ou curva insulínica anormal ao teste de sobrecarga com glicose, hipersecreção de LH, diminuição da secreção de FSH e dislipidemia (Ciampelli *et al*, 1998; van Hooff *et al*, 1999). Em relação à avaliação dos androgênios, há grande discrepância de opiniões acerca da necessidade das dosagens e, quando aceitas, quais os hormônios deveriam ser quantificados. Como a definição da síndrome exige descartar hiperandrogenismo adrenal, tumoral e Cushing, pode-se solicitar a dosagem de testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona, 17 – hidroxiprogesterona e cortisol (Azziz, 2000). Ao ultra-som os ovários mostram cistos na sua periferia e aumento da ecogenicidade do estroma (Adams e cols, 1985). Reforça-se a necessidade de excluir o hirsutismo idiopático, a hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, tumores ovarianos, a hipertecose, a hipertricose, o uso de drogas como fenitoína, estreptomicina, minoxidil, diazóxido, danazol e a existência de doenças como a síndrome de Cushing, o hipotireoidismo, a anorexia nervosa, a porfiria e os estados carenciais da desnutrição (Taylor, 1998).

Complicações

A persistência das alterações endócrino-metabólicas na ACH merece atenção de ginecologistas, endocrinologistas e clínicos. No campo da ginecologia a síndrome afeta a competência reprodutiva com esterilidade, abortamento habitual e diabetes gestacional e parece aumentar o risco de câncer. Para o clínico e endocrinologista preocupam a obesidade, o hiperandrogenismo e a dislipidemia com risco aumentado de

doenças cardiovasculares.

Estudos epidemiológicos mostram que as pacientes com ACH parecem ter risco de câncer epitelial ovariano cerca de 2,5 vezes maior (Schildkraut *et al*, 1996) e maior risco de câncer de mama (Gammon & Thompson, 1991) e endométrio (Coulam *et al* 1983). O uso de anticoncepcional hormonal oral reduz o risco de câncer de ovário em 20% - 40% (Shoham, 1994). O maior risco de câncer de ovário, principalmente no grupo de não obesas, tem sido atribuído aos níveis elevados de LH, às altas concentrações de androgênios e ao uso de indutores de ovulação (Whittemore *et al*, 1992; Helzlsouer *et al*, 1995).

Entre as mulheres inférteis a prevalência de ACH pode alcançar 20% (Seibel, 1990) e em cerca de 75% das mulheres com a síndrome existe prejuízo na função reprodutiva (Kazer, 1993). Hiperandrogenismo e hipersecreção de LH, dois marcadores bioquímicos importantes da ACH têm sido associados a uma maior taxa de abortamento habitual (De Medeiros, 1995). Assim, níveis elevados de LH na foliculogênese aceleram a maturação do oócito, resultando na liberação de um oócito envelhecido, com diminuição da fertilização ou gravidez com elevada taxa de interrupção. Dois estudos recentes, um coorte e um ensaio clínico, randomizado e controlado com placebo, não demonstraram existir associação entre ACH e falha reprodutiva recorrente (Rai *et al*, 2000). Quando grávidas, as mulheres com hiperandrogenismo e hiperinsulinismo pioram a resistência à insulina e desenvolvem com maior frequência a diabetes gestacional (Lanzone *et al*, 1996) e diabetes tipo II no futuro em cerca de 7% - 10% (Legro *et al*, 1999).

Em relação às complicações cardiovasculares da ACH destacam-se os efeitos do hiperinsulinismo e dislipidemias. Há maior prevalência de aterosclerose prematura, coronariopatia, hipertensão sistólica, disfunção diastólica e infarto do miocárdio (Dahlgren *et al*, 1992; Tiras *et al*, 1999; Cibula *et al*, 2000). Apesar de heterogeneidade clínica e laboratorial, as mulheres com ACH têm níveis de insulina e C-peptídeo elevados, níveis séricos elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, caracterizando-se por um perfil aterogênico. Além disso, os níveis da lipoproteína colesterol de alta densidade (HDL), antiaterogênica, encontra-se diminuídos (Norman *et al*, 1995; Wild, 1997). Tem-se descrito maior prevalência de hipertensão arterial nas mulheres climatéricas com passado de anovulação crônica (Dahlgren *et al*, 1992) e elevação diurna da pressão sistólica nas pacientes mais graves (Holte *et al*, 1996), aceitando-se a ACH como uma condição pré-hipertensiva. Alterações da atividade fibrinolítica com aumento do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI - 1) e maior risco de tromboembolismo têm também sido identificadas (Sampson *et al*, 1996).

Tratamento

Em essência o tratamento deve obedecer aos princípios gerais de (1) proteger contra os fatores de risco para carcinoma endometrial, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares, (2) ter como alvo a etiologia, (3) considerar o desejo de gravidez e (4) assegurar suplementação ou produção de progesterona.

Orientação Geral e Dieta

Medidas gerais adjuvantes como as mudanças de hábitos e estilo de vida, combate ao alcoolismo e tabagismo, estímulo à perda de peso e prática de técnicas de relaxamento e domínio do estresse devem ser utilizadas. A prescrição de dieta hipocalórica e hipolipídica reduz a hiperinsulinemia, diminui os níveis de LH, diminui a amplitude dos pulsos de LH, reduz os níveis de testosterona total e livre, aumenta os níveis da proteína carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), diminui os ácidos graxos livres e restaura a ciclicidade ovariana (Pasquali *et al*, 1997). Como a captação de glicose pela célula é afetada pelo tabagismo, o parar de fumar melhora a sensibilidade à insulina nestes casos (Nilsson *et al*, 1995). A diminuição dos níveis séricos de magnésio também afetam a sensibilidade à insulina, recomendando-se a suplementação oral do magnésio nas pacientes com anovulação crônica hiperandrogênica (Scheen, 1997).

Sensibilizadores da Ação da Insulina

O uso de certas drogas antidiabéticas tem mostrado efeitos benéficos sobre as pacientes com ovários policísticos. Estudos em grande escala com poder e desenho adequados estão sendo realizados em todo o mundo. Os resultados iniciais com a metformina (glucoformin, glifage), na dose diária de 1000mg a 1700mg, mostram que esta biguanida aumenta o número e mantém sensíveis os receptores periféricos da insulina em nível hepático e tecidos periféricos (como músculo), inibe a produção hepática de glicose, reduz os níveis de insulina pós-teste de sobrecarga, reduz a perda de peso e restabelece ciclos ovulatórios (La Marca *et al*, 2000). Flatulência, fezes amolecidas e diarreia são os efeitos colaterais até agora observados por nós. O troglitazone (Rezulin), um tiazolidinediona, na dose diária de 200mg a 400mg, aumenta a sensibilidade periférica à insulina, diminui seus níveis séricos, diminui os níveis de LH, eleva a concentração de SHBG, reduz os níveis dos androgênios, determina alta taxa de ovulação, mas não induz a perda de peso (Saltiel & Olefsky, 1996); logo, é preferido nas não obesas. Como pode alterar as enzimas hepáticas, estas devem ser monitoradas durante o tratamento (Elkind-Hirsch & McWilliams, 1999).

Inibidores da Secreção da Insulina

O octreotide (Sandostatin), um análogo de longa duração do inibidor da secreção hipotalâmica do GH somatostatina, na dose diária subcutânea de 200µg, suprime a secreção de insulina, diminui a hipersecreção de LH, diminui os níveis de testosterona, diminui a secreção do fator de crescimento insulina - símile 1 (IGF - 1) e aumenta os níveis da proteína carreadora deste fator, IGFBP (Ciotta *et al*, 1999). Recentemente tem mostrado ser capaz de reduzir o aparecimento da síndrome de hiperestimulação ovariana quando associado ao citrato de clomifeno

(Morris *et al*, 1999). O acarbose (Precose), inibidor reversível da α -glucosidase intestinal, inibe a digestão dos oligosacarídeos e disacarídeos, diminui a absorção dos monosacarídeos, reduz os picos de glicose e insulina pós-prandiais, não normaliza a insulina e glicemia de jejum e diminui a testosterona total e livre. Na dose diária de 50 - 300mg os efeitos colaterais mais comuns são o meteorismo e a diarreia (Geisthovel *et al*, 1996). Está contra-indicada nas pacientes com doença inflamatória intestinal, cirrose e creatinina > 2mg/dl.

Antagonistas Opiáceos

Embora a atenuação do sistema opioidérgico hipotalâmico resulte em maior atividade do sistema neuronal secretor de GnRH, alguns estudos *in vitro* e *in vivo* têm mostrado que os opióides algumas vezes exercem efeitos estimulatórios sobre a secreção de LH (Piva *et al*, 1986). Esta ação, aparentemente paradoxal, possibilitou o estudo de um antagonista opióide no tratamento dos ovários policísticos (Cagnacci *et al*, 1994). Em adição ao bloqueio dos receptores opióides, estes antagonistas levam a uma redução importante da resposta insulínica ao teste de tolerância glicêmica. A naltrexona (Revia, Antaxone, Nalorex), um antagonista opióide de longa ação, na dose diária de 25 - 150mg, mostrou ser capaz de reduzir os níveis de insulina sérica, aumentar o metabolismo hepático da insulina, diminuir a secreção de insulina, normalizar a liberação hipofisária de LH e restaurar ciclos ovulatórios (Fulghesu *et al*, 1995). Seu custo elevado limita o uso em escala maior, restringindo a observação e a experiência clínica.

Anticoncepcional Hormonal Oral

O grupo de pacientes com capacidade reprodutiva preservada, mas sem desejo de gravidez beneficia-se dos anticoncepcionais hormonais orais (ACHO). Deve-se ter o cuidado de escolher composto contendo progestogênios com menor efeito androgênico, como o acetato de ciproterona, o desogestrel e o gestodene. Têm múltiplos mecanismos de ação, destacando-se a atenuação dos pulsos de LH, o aumento da síntese hepática da SHBG, o aumento do *clearance* hepático da insulina, a competição com a dihidrotestosterona pelo receptor androgênico, a redução da enzima 5α -redutase e a diminuição da secreção dos androgênios adrenais e ovarianos (De Medeiros, 1995; Dahlgren *et al*, 1998).

Indução Clínica da Ovulação

Havendo desejo de gravidez o tratamento lógico tem como objetivo a indução da ovulação. A eficiência da indução pode ser avaliada pelas taxas de ovulação monofolicular ou ovulação múltipla, número de gestações obtidas, número de gestações múltiplas, taxas de abortamento espontâneo e pela incidência de hiperestímulo ovariano. A foliculogênese, até sua completação,

pode ser induzida com o anti-estrogênio citrato de clomifeno como terapia única ou associado a dexametasona, gonadotrofinas, antagonistas opiáceos, sensibilizadores da insulina ou moduladores da ação das gonadotrofinas (GH, fatores de crescimento, citocinas e peptídeos ovarianos como ativina, GnSAF). Pelas desvantagens que o citrato de clomifeno tem sobre o endométrio e o muco cervical, desenvolve-se agora anti-estrogênios dirigidos especialmente aos receptores hipotalâmicos. O uso de gonadotrofinas permite grande variação na qualidade do produto e nas doses e regimes escolhidos. Sem particularizar, procura-se usar preparações puras ou recombinantes, baixas doses diárias, regimes crescentes ou decrescentes escalonados, isoformas básicas de ação curta ou isoformas ácidas de ação prolongada em dose única e moléculas de FSH e LH em proporções adequadas (Legro, 1998; Andoh *et al*, 1998). Pulsos de GnRH, contendo 5 - 10 μ g, podem ser usados a cada 60 - 90 minutos em casos e locais seletos (White *et al*, 1996).

Tratamento Cirúrgico/Laparoscópico

Em 1895 Waldo propôs a ressecção parcial do ovário em substituição à prática de ooforectomia; sendo logo seguido por Findley (1904). No entanto, a ressecção de cunha ovariana bilateral, como introduzida por Stein e Leventhal entre 1902 - 1930, está praticamente em desuso pela possibilidade de formação de aderências periovarianas (30% - 100%) e possível diminuição da reserva ovariana. A introdução de refinamentos no procedimento cirúrgico, incluindo técnica microcirúrgica, uso do laser e eletrocirurgia têm ainda, entusiasmado muitos ginecologistas. Na ressecção em cunha é recomendável que pelo menos 50% da medula ovariana seja removida (Halbe *et al*, 1972). Em princípio esta remoção com as técnicas atuais leva à diminuição da produção de estrogênios, diminuição transitória da androstenediona, diminuição prolongada da testosterona, diminuição da resistência periférica à insulina nos casos de hiperinsulinismo, diminuição da amplitude dos pulsos de LH e diminuição da inibina (Lockwood *et al*, 1998). Os níveis de FSH podem diminuir ou permanecer estáveis (Tanaka *et al*, 1978). Estas modificações, talvez associadas a outros mecanismos locais, permitem a elevação do FSH, ou amplificação local de sua ação, com foliculogênese normal e ovulação subsequente.

Os melhores resultados com a ressecção em cunha foram os relatados por Stein em 1956 (regularização da menstruação em 95% dos casos e 86% de gestações) e por Leventhal em 1958 (81% de gestações). Com os cuidados microcirúrgicos e a substituição da feitura de cunha bilateral pela execução de biópsias múltiplas a taxa de gravidez foi inicialmente relatada ser de 32% a 41% (Diquelou, 1988). Com o uso do laser CO₂ a taxa de gravidez alcançou 37% e a taxa de aderência foi de 60% (McLaughlin, 1984). A introdução da laparoscopia substituiu a laparotomia na ressecção da cunha ovariana, renovando o interesse pelo tratamento cirúrgico dos ovários policísticos. Palmer & De Brux (1967) realizaram biópsias laparoscópicas múltiplas combinadas com o uso do cauterio monopolar para hemostasia, conseguindo 60% de ovulação e 20% de gravidez. Desde então técnicas laparoscópicas como biópsias múltiplas,

eletrocauterização e vaporização com laser foram introduzidas. Os mecanismos pelos quais estas modalidades de tratamento promovem a ovulação e facilitam a gravidez são semelhantes aos relatados com a ressecção em cunha e biópsias múltiplas.

A perfuração múltipla da superfície ovariana com cautério monopolar, proposta por Gjoannaess em 1984, é agora a técnica mais utilizada. Resultando em ovulação em 71% - 92% dos casos tratados e taxa de gravidez de 45% a 69%. A formação de aderência periovarianas pode ser observada em até 85% das intervenções (Armar e Lachelin, 1993). Os sistemas de lasers de contato e não contato (CO₂, Argônio, potássio titanil fosfato - KTP e neodímio-ítrio - alumínio - garnet - Nd: YAG) foram introduzidos logo após o uso do electrocautério (Huber *et al*, 1988), permitindo a feitura, por vaporização, de pequenas perfurações na superfície ovariana (Cohen, 1996). As taxas de ovulação situam-se entre 23% e 80% (Daniell e Miller, 1989; Kojima *et al*, 1989) e a taxa de gravidez entre 55% - 60% (Daniell e Miller, 1989; Heylen *et al*, 1994). Nos últimos anos tem-se tentado introduzir a aspiração folicular transvaginal guiada pelo ultra-som (Mio *et al*, 1991) e a ablação intersticial do ovário com laser após punção ovariana transvaginal, também guiada pelo ultra-som (Kaaijk *et al*, 1996). Em síntese, o tratamento laparoscópico da ACH *deve ser de exceção e reservado aos casos em que o tratamento clínico tenha falhado com todos os regimes disponíveis*. O tratamento cirúrgico por laparotomia, além de constituir exceção, só é aceitável quando houver necessidade de correção cirúrgica de outra condição pélvica anormal que não possa ser resolvida pela laparoscopia.

ABSTRACT

Interest in hyperandrogenic chronic anovulation or polycystic ovary syndrome goes beyond endocrinal gynecology. This review gets back to the historical and epidemiological aspects, as well as presenting the diagnostic criteria proposed by the National Institute of Health at a consensus meeting held in 1990. The ethyological heterogeneity of patients showing this syndrome is stressed and the most recent hypotheses considered. The latest clinical treatment possibilities are presented. It is highlighted that surgical management should not be routine. The main cardiovascular and reproductive complications are reported. Further well-designed studies to test the varied ethyological hypotheses and analyse the newest therapy proposals are required.

UNITERMS: Hyperandrogenic Chronic Anovulation; Polycystic Ovarian Syndrome; Polycystic Ovary Disease; Hyperandrogenism; Hyperinsulinism.

Referências Bibliográficas

Achard C, Thiers J. Le virilisme pilaire et son association a l'insuffisance glycolytique. Bull Acad Natl Med 1921; 86:51

- Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwa hid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: Clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. Lancet 1985; 2:1375
- Andoh, K, Mizunuma H, Liu X, Kanijo T, Yamada K, Ibuki Y. A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998; 70:840
- Armar NA, Lachelin G. Laparoscopic ovarian diathermy: an effective treatment for antioestrogen resistant anovulatory infertility in women with PCOS. Br J Obstet Gynaecol, 1993; 100:161
- Aono T, Miyazaki M, Miyake A, Kinngasa T, Kurachi K, Matsumoto K. Response of serum gonadotropins to LH-releasing hormone and oestrogens in Japanese women with polycystic ovaries. Acta Endocrinol 1977; 85:840
- Azziz, R. The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. Fertil Steril, 2000; 74:870
- Berga SL, Daniels TL. Can polycystic ovary syndrome exist without concomitant hypothalamic dysfunction? Sem Reprod Endocrinol, 1997; 15:169
- Cagnacci A, Soldami R, Paoletti AM. Prolonged opioid blockade with naltrexone and luteinizing hormone modifications in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1994; 62:269
- Chereau A. Memoires para servir a l'Etude des maladies des ovaries. Fortin, Masson and Cie, Paris, 1844.
- Ciampelli M, Fulghesu AM, Murgia F, Guido M, Cucinelli F, Apa R, Caruso A, Lanzone A. Acute insulin response to intravenous glucagon in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1998; 13:847
- Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Ziuný J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2000; 15:785
- Ciotta L, De Leo V, Galvani F, La Marca A, Cianci, A. Endocrine and metabolic effects of octreotide, a somatostatin analogue, in lean PCOS patients with either hyperinsulinaemia or lean normoinsulinaemia. Hum Reprod 1999; 14:2951
- Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod Update 1996; 2:337
- Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983; 134:81
- Dahlgren E, Janson PD, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71:599
- Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71:599
- Dahlgren E, Landrin K, Krotkiewski M, Holm G, Anson PO. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1998; 13:2706
- Daniell JF, Miller N. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. Fertil Steril 1989; 51:232
- De Medeiros SF. Aspectos terapêuticos do hirsutismo. Femina 1995; 23:611
- Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti ED, Spina GG, Filandra FA, Tsianateli TC, Bergiele AT, Kouli CR. Polymorphism T → C (-34bp) of gene CYP17 promoter in greek patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999; 71:431
- Diquelou JY, Boyer S, Cicquel JM. Therapeutic role of ovarian biopsy done by laparoscopy in polycystic ovarian and unexplained infertility. Hum Reprod, 1988; 3 (suppl.), Abstract 80
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18:774
- Elkind - Hirsch KE, McWilliams RB. Pregnancy after treatment

- with the insulin sensitizing agent troglitazone in an obese woman with the hyperandrogenic, insulin resistant acanthosis nigricans syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71:943
- Eltling MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Choemaker J.** Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15:24
- Findley P.** Cystic degeneration of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1904; 49:762
- Forgue E, Assabuan G.** Les lésions et la pathogenie de la dégénérescence microkystique des ovaires. *Presse Med* 1910; 49:762
- Franks S, Harani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, C Carthy.** The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12:2641
- Fulghesu AM, Ciampelli M, Fortini A.** Effect of opioid blockade on insulin metabolism in polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 1995; 10:2253
- Gammon MD, Thompson WD.** Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1991;134:818.
- Geisthovel F, Frorath B, Brabant B.** Acarbose reduces elevated testosterone serum concentrations in hyperinsulinaemic premenopausal women: a pilot study. *Hum Reprod* 1996; 11:2377
- Gennarelli G, Holte J, Wide L, Berne C, Lithell H.** Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod*, 1998; 13:535
- Gjoannaess, H.** Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69:697
- Gjoannaess H.** Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984; 41:20
- Goldzieher J W.** Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1981; 35:371
- Haclhanefioglu B.** Polycystic ovary syndrome nomenclature: chaos? *Fertil Steril* 2000, 73:1261
- Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS.** Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol* 1988; 29:593
- Halbe HW, Fonseca Am, Silva P, et al.** Stein - Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114:280
- Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordan CB, Longcope C, Bush TC, Hauffman SC.** Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 1995; 274:1926
- Heylen SM, Puttemans PJ, Brosens IA.** Polycystic ovarian disease treated by laparoscopic argon laser capsule drilling: comparison of vaporization versus perforation technique. *Hum Reprod* 1994; 9:1038
- Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H.** Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11:23
- Huber J, Hosmann J, Spona J.** Polycystic ovary syndrome treated by laser through the laparoscope. *Lancet* 1988; 2:215
- Kaaijk Em, Pieterse MC, Beek JF, Van der Veen F, ten kate FJIW, Lammes, FB, Van Genert, MJC.** Transvaginal interstitial laser treatment of the ovary: a possibility study in cows. *Hum Reprod* 1996; 11:808
- Kahn C R, Flier J S, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J.** The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976; 294:739
- Kazer RR.** Polycystic ovary syndrome. In: Sciarra, JJ, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: JB Lippincott CO, 1993, p1
- Kojima E, Yanagibori A, Otaka K, Hirakawa S.** Ovarian wedge resection with contact Nd: YAG laser irradiation used laparoscopically. *J Reprod Med* 1989; 34:444
- Kousta E, White DM, Cela E, Mc Carthy MI, Franks S.** The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14:2720
- La Marca A, Egbe TO, Morgante G, Paglia T, Cianci A, De Leo V.** Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P-450c17 μ response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance - related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:21
- Lanzone A, Fulghesu AM, Cucinelli F, Guido M, Pavone V, Caruso A, Mancuso S.** Preconceptional and gestational evaluation of insulin secretion in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11:2382
- Legro RS, Kunseman AR, Dodson WC, Dunaif A.** Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165
- Legro RS.** Polycystic ovary syndrome: current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179: s101
- Leventhal ML.** The Stein-Leventhal Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76:825
- Lobo RA.** A disorder without identity: "HCA", "PCO", "PCOD", "PCOS", "SLS". What are we to call it?! *Fertil Steril* 1995; 63:1158
- Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL.** Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1730
- McLaughlin D.** Evaluation of adhesion reformation by early second-look laparoscopy following microlaser ovarian wedge resection. *Fertil Steril* 1984; 42:531
- Mechanick JI, Futterweit W.** Hypothesis: aberrant puberty and the Stein-Leventhal Syndrome. *Int J Fertil* 1984; 29:35
- Messinis IE, Milingos SD.** Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 1997; 3:235
- Mio Y, Toda T, Tanikawa M, Terdo H, Harada T, Terakawa N.** Transvaginal ultrasound-guided follicular aspiration in the management of anovulatory infertility associated with polycystic ovaries. *Fertil Steril* 1991; 56:1060
- Morris RS, Karande VC, Dudkiewicz A, Morris JL, Gleichert N.** Octreotide is not useful for clomiphene citrate resistance in patients with polycystic ovary syndrome but may reduce the likelihood of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71:452
- Nestler JE, Jakubowicz DDJ, Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F.** Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2001
- Nilsson PM, Lind L, Pollare T, et al.** Increased level of hemoglobin A_{1c}, but not impaired insulin sensitivity found in hypertensive and normotensive smokers - *Metabolism* 1995; 44:557
- Nobels F, Dewailly D.** Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin / insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril* 1992; 58:655
- Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JY.** Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63:329
- Palmer R, De Brux J.** Resultats histologiques, biochemiques et therapeutiques obtenus chez, les femmes dont les ovaires avaient éti diagnostiques Stein-Leventhal á la coelioscopie. *Bull Fed Gynece Obstet Fr* 1967; 19:405
- Pasquali R, Casimirri R, Vicennati V.** Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod (suppl)* 1997; 12:82
- Piva F, Limonta P, Maggi R, Martini L.** Stimulatory and inhibitory effects of the opioids on gonadotropin secretion. *Neuroendocrinology* 1986; 42:504
- Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L.** Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15:612
- Saltiel AR, Olefsky JM.** Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45:1661
- Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS.** Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI –

- 1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45:623
- Scheen AJ.** Perspective in the treatment of insulin resistance. *Hum Reprod (suppl)* 1997; 12:63
- Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hugurs C.** Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88:554
- Seibel MM.** Polycystic ovary disease. In: Seibel, MM; ed. *Infertility: a comprehensive text*. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1990; p 61
- Shoham Z.** Epidemiology, etiology, and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma: where are we today? *Fertil Steril* 1994; 62:433
- Stein I F, Leventhal M L.** Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181
- Stein I.** Ultimate results of bilateral ovarian wedge resection twenty-five years follow up. *Int J Fertil* 1956; 1:333
- Tanaka T, Fugimoto S, Kutsuzawa T.** The effect of ovarian wedge resection and incision on circulating gonadotropin in patients with polycystic ovarian disease. *Int J Fertil* 1978; 23:93
- Taylor SI, Dons RF, Hernandez E, Roth J, Gorden P.** Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. *Ann Int Med* 1982; 97:851
- Taylor A E.** Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27:877
- Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, Maral I, Yildirim M, Dortlemez O, Daya S.** Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:1949
- Tupanainen JS, Koivunen R, Fauser BCJM, Taylor NA, Claytoon RN, Rajkova M, White D, Frnaks S, Anttila L, Pettersson KSI, Huhtaniemi IT.** A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1711
- Van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppelaar, Schoemaker J.** Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14 - 16 year old adolescents. *Hum Reprod* 1999; 14:2223
- Waldo R.** Cyst of the distal end of the left fallopian tube and cystic degeneration of the right ovary removed one year after the removal of a portion of the left fallopian tube and small cysts from the right ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1895; 32:444
- White Dm, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, Hamilton - Fairley D, Franks S.** Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: na analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3821
- Whittemore AS, Hamis R, Itnyre J.** The Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1184
- Wild, RA.** Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15:105
- Zawadzki JK, Dunaif A.** Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif, A; Givens, JR; Haseltine, FP; Merriam, GR; eds. *Polycystic ovary syndrome. Curr Issues Endocrinol Metabol*, Blasckwell Scientific, Boston, 1992, p4

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 02/02/2001

Aprovado em: 05/03/2001

Salim Wehba Uma perda que será sentida!

Nascido em 09/07/1935, em São Paulo, Casado com Samara Wehba, o grande amigo Salim possuía 3 filhos. Formou-se em 1960 pela Escola Paulista de Medicina e fez Pós Graduação em 1988 na Universidade Federal de São Paulo. Exercia a função de Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e era Diretor do ISBEM – Instituto de Saúde e Bem Estar da Mulher.

A participação ativa nas Sociedades Médicas sempre foi uma de suas principais atividades. Foi Presidente das Sociedades SBRH, SOGESP e SOBRAGE. Além disso, sempre teve forte atuação junto a SOBRAC e FEBRASGO. Nesta federação, era o Presidente da Comissão Nacional Especializada do Climatério.

A sua vida acadêmica sempre se pautou por gerar polêmicas saudáveis, e sua capacidade didática era apreciada por todos durante os diversos eventos em que estava presente.

A nossa homenagem fica aqui registrada em Reprodução & Climatério, revista que ele muito ajudou a solidificar, em nosso nome e certamente no nome de todos os sócios de nossas sociedades.



Rui Ferriani – SOBRAGE
Joaquim Costa Lopes – SBRH
César Fernandes – SOBRAC

Fitoestrogênios: verdade ou mito?

Phytoestrogens: truth or myth?

Almir Antônio Urbanetz, Michele Cação Ribeiro

RESUMO

Os fitoestrogênios são um grupo de substâncias encontradas naturalmente em compostos vegetais, especialmente em sementes oleaginosas como a soja. Essas substâncias apresentam propriedades estrogênicas e anti-estrogênicas e deste fato advém o atual interesse em seu emprego como uma forma natural e alternativa de reposição hormonal. Neste artigo realizamos uma revisão sobre informações relevantes relacionadas principalmente com seu metabolismo e seus efeitos biológicos.

UNITERMOS: Fitoestrogênio; Menopausa; Isoflavona

Introdução

Já se sabe de longa data que a reposição estrogênica apresenta importantes benefícios para as mulheres no climatério, incluindo uma melhora nos sintomas específicos do climatério, além de proteção contra osteoporose e doença cardiovascular. Porém se sabe também que uma reposição estrogênica de longa duração pode aumentar o risco de câncer de mama em suas usuárias. Além disso, algumas mulheres podem optar por não fazer uso da terapia de reposição hormonal (TRH) devido à ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis como sangramento vaginal e mastalgia. Por essas razões, vem crescendo o interesse para o desenvolvimento e descoberta de compostos que sejam capazes de proporcionar os benefícios da TRH sem causar efeitos colaterais ou aumentar riscos de determinadas patologias (Baker *et al*, 2000).

Prova disso é que nos últimos dois anos, mais de 100 novos produtos foram introduzidos no mercado americano, incluindo vitaminas, minerais, compostos fitoestrogênicos, terapias homeopáticas, além de inúmeros tipos de ervas européias e chinesas. Estes novos compostos vêm se tornando tão populares que somente no último ano as mulheres americanas gastaram mais de US\$ 600 milhões (Kass-Anesse, 2000).

Revisando a literatura publicada em diversos periódicos especializados e acumulando evidências de experimentos de biologia molecular e celular, estudos animais e alguns poucos e limitados *trials* em seres humanos há uma forte sugestão de que os fitoestrogênios podem potencialmente conferir benefícios à saúde no que diz respeito a doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose e sintomas do climatério. Estes potenciais benefícios são concordantes com a evidência epidemiológica de que taxas de doença cardiovascular,

diversos tipos de cânceres, fraturas devidas a osteoporose e sintomas do climatério são menores entre populações que possuem uma dieta baseada em vegetais e grãos, particularmente entre culturas com dietas ricas em produtos da soja, como a população asiática.

Em vista do que foi acima exposto esse artigo tem a proposta de discutir o potencial papel dos fitoestrogênios, um componente encontrado em aproximadamente 300 plantas, no controle e redução de doenças crônicas, incluindo doença cardiovascular, aterosclerose, hipercolesterolemia, câncer, e osteoporose, bem como no alívio de sintomas do climatério.

Classificação, metabolismo e interação

Há três classes principais de fitoestrogênios: isoflavonas, cumestranos e ligninas, que podem estar contidas em plantas ou em suas sementes. A maioria dos fitoestrogênios encontrados em uma dieta normal pertence às classes de isoflavonas (genisteínas e daidzeínas) e ligninas. Isoflavonas são encontradas na soja, lentilhas e outras leguminosas. A soja é a maior fonte dietética de fitoestrogênios. As ligninas são encontradas em cereais integrais e produtos não refinados. Sementes oleaginosas contêm altas concentrações dessas substâncias. Os fitoestrogênios da dieta podem ter um papel na modulação de doenças relacionadas a hormônios devido à sua similaridade estrutural com estrogênios endógenos, como o 17βestradiol. Essa similaridade estrutural permite que os fitoestrogênios sejam reconhecidos pelos receptores estrogênicos e se liguem a eles. A estrutura dos fitoestrogênios é também similar à estrutura do tamoxifeno, usado para o tratamento e prevenção de câncer de mama (Tham *et al*, 1998).

Em humanos, após o consumo de fitoestrogênios, ocorrem conversões metabólicas enzimáticas complexas no trato gastrointestinal, resultando na formação de compostos

Endereço para correspondência:
Prof. Almir Antônio Urbanetz
Rua Bruno Figueira, 2054 ap. 302
CEP 80730-380 – Curitiba – PR
Fone/Fax: (41) 335-2769

Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná

fenólicos heterocíclicos com estrutura muito semelhante a dos estrógenos. Estes metabólitos vão à circulação entero-hepática e podem ser excretados na bile, desconjugados pela flora intestinal, reabsorvidos, reconjugados pelo fígado, e excretados na urina. Vale a pena ressaltar que, como o metabolismo é predominantemente determinado pela flora intestinal, o uso de antibióticos ou a presença de doença intestinal modificará o metabolismo que se processará de forma inesperada (Murkies *et al*, 1998).

Os fitoestrogênios classicamente têm sido considerados estrogênios fracos devido ao fato de que a sua afinidade de ligação ao receptor clássico de estrogênio (atualmente conhecido como ERA) é menos que 1% da afinidade de ligação com o estradiol. Entretanto, a afinidade de ligação de fitoestrogênios como a genistéina aos recentemente descobertos ERb, embora menor que a afinidade de ligação do estradiol, pode ser significativamente maior que a afinidade de ligação aos ERA. Essa afinidade diferenciada dos fitoestrogênios aos receptores ERA e ERb, bem como a distribuição distinta destes receptores nos tecidos pode, parcialmente, explicar as ações específicas dos fitoestrogênios em determinados tecidos (Baker *et al*, 2000).

Além disso, alguns fitoestrogênios, como as isoflavonas, desempenham funções tanto estrogênicas como antiestrogênicas, dependendo do ambiente hormonal. Se o nível de estrogênio circulante é alto, a ligação dos fitoestrogênios aos receptores evita a ligação de estrógenos mais potentes. Se a concentração de estrogênios é baixa, como ocorre no climatério, sua ligação suplementa os níveis de estrogênio endógeno. Outros mecanismos propostos para a ação dessas substâncias estão relacionados a sua implicação na prevenção do câncer e incluem a estimulação da diferenciação celular, inibição da atividade da tirosina quinase e da DNA topoisomerase, supressão da angiogênese e efeitos antioxidantes (Kass-Anesse, 2000).

Fontes alimentares de fitoestrogênios

Isoflavonas que apresentam atividade estrogênica ocorrem quase exclusivamente em legumes e grãos e nos produtos produzidos a partir desses grãos (Price & Fenwick, 1998).

Produtos derivados da soja feitos através da combinação do grão a diversos outros produtos manufaturados, possuem menores quantidades de fitoestrogênios uma vez que o conteúdo total de isoflavonas é diminuído. Exemplos de produtos que contém fitoestrogênios são o tofu, o missô, a carne de soja e o molho de soja. O óleo de soja, devido ao processo de produção não contém potencial ação estrogênica.

Ligninas são encontradas em cereais, frutas e verduras. Elas ocorrem em altas concentrações no óleo de linhaça e em menores concentrações no trigo, arroz, aveia, milho, cebola, alho e alguns óleos vegetais, como o óleo de oliva.

Informações sobre a quantidade de fitoestrogênios na dieta humana são limitadas. Variações no conteúdo fitoestrogênico ocorrem dependendo da diversidade genética

das plantas, tais como a variedade da soja, a localização e a estação da safra, presença de fungos, processamento do grão, além de outras variáveis.

Efeitos biológicos

Os fitoestrogênios podem ter efeitos estrogênicos favoráveis no que diz respeito ao risco de doenças cardiovasculares e acredita-se que tenham efeitos hipocolesterolêmicos, anticarcinogênicos, antiproliferativos, antiosteoporóticos, além de mimetizar os efeitos de estrogênios endógenos ao ocuparem seus receptores. Todos esses efeitos podem ser atribuídos a uma variedade potencial de mecanismos dependentes e independentes da ligação aos receptores estrogênicos.

Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular pode ser considerada uma doença hormônio dependente, devido ao fato de haver uma baixa incidência entre mulheres no menacme quando comparados com homens no mesmo grupo etário, e de haver um aumento considerável do número de casos entre mulheres pós-menopausadas. Outro fato que reforça essa teoria é o de que o risco diminui com a instituição de esquemas de TRH (Knight & Eden, 1996).

Há evidências, incluindo dados epidemiológicos, dados de *trials* clínicos e de ciência básica, que sugerem a existência de uma relação inversa entre os fitoestrogênios e a ocorrência de doença cardiovascular. As bem estabelecidas baixas taxas de doença cardiovascular e o alto consumo de fitoestrogênios na dieta em populações asiáticas em comparação às taxas encontradas nos países ocidentais podem mostrar um potencial efeito protetor dos fitoestrogênios. Entretanto, essa associação é contaminada por outras diferenças dietéticas importantes (por exemplo, o baixo consumo de gordura saturada entre os asiáticos), ficando muito difícil atribuir o mérito dessa diferença na taxa de doença aos fitoestrogênios (Tham *et al*, 1998).

Uma meta-análise de 38 estudos controlados mostrou redução significativa no colesterol total, no LDL colesterol e no nível de triglicerídeos da ordem de em média 9,3% quando foram utilizados uma média de 47 g de proteína de soja/dia. Como seria esperado, essa redução foi diretamente dependente da concentração inicial de colesterol sérico (Setchell, 1998). Houve um discreto aumento nos níveis de HDL, mas esses valores não foram estatisticamente significativos na maioria dos estudos analisados (Baker *et al*, 2000). Dois mecanismos são propostos para o efeito hipocolesterolêmico dos fitoestrogênios: (a) *up-regulation* dos receptores de LDL e/ou (b) inibição da síntese de colesterol endógeno. Os fitoestrogênios da proteína da soja podem estimular o *clearance* de colesterol, provavelmente pela *up-regulation*

dos receptores de LDL, e com isso aumentando a atividade do receptor de LDL (Tham *et al*, 1998).

A lipoproteína A é uma partícula carreadora de colesterol no sangue e é estruturalmente semelhante ao LDL, com a adição da apoproteína. Há muitas evidências que indicam que a lipoproteína A é um fator de risco independente para doença coronariana. De forma diferente do que ocorre com o LDL colesterol, os níveis de lipoproteína A não são responsivos a muitos dos esquemas utilizados para reduzir o colesterol, tais como alterações dietéticas, no estilo de vida, ou mesmo fármacos. A reposição estrogênica é um dos poucos fatores implicados na redução dos níveis plasmáticos de lipoproteína A. Embora os efeitos dos fitoestrogênios sobre a lipoproteína A em humanos não tenham sido estudados diretamente, um estudo realizado em primatas por Anthony *et al* associado às similaridades estruturais e de ligação ao receptor entre os fitoestrogênios e os estrogênios endógenos sugerem um benefício potencial que deveria ser explorado por estudos futuros.

Além dos efeitos sobre as lipoproteínas plasmáticas há outros efeitos relacionados diretamente à parede dos vasos sanguíneos como demonstrado em um estudo realizado na Carolina do Norte por Richard St. Clair com primatas. Neste estudo demonstrou-se, além da diminuição das lipoproteínas, uma melhora na vasorreatividade coronariana nas fêmeas tratadas com dieta rica em fitoestrogênios (St. Clair, 1998).

Outras importantes propriedades relacionadas à inibição da agregação plaquetária e aos efeitos anti-oxidantes também podem desempenhar algum papel na diminuição da doença cardiovascular. A isoflavona pode diminuir o desenvolvimento da formação da placa pela inibição da adesão celular e por alterar a atividade de fatores específicos de crescimento, como o fator de crescimento derivado das plaquetas e as citocinas, que influenciam a formação da lesão endotelial. Esses efeitos parecem ser mediados pela inibição da tirosina quinase. Devido ao fato de as modificações oxidativas do LDL representarem um importante mecanismo de aterosclerose, as propriedades anti-oxidantes dos fitoestrogênios podem reduzir a extensão da peroxidação lipídica (Setchell, 1998).

Reunidos, os dados da literatura sugerem que os fitoestrogênios podem ter um efeito cardioprotetor, mas estudos intervencionistas em humanos com *end-points* para morbidade e mortalidade cardiovascular ainda não foram realizados (Baker *et al*, 2000).

Câncer

Está bem estabelecido que as taxas de câncer diferem entre as várias populações no mundo. Naqueles relacionados a hormônios, como o câncer de mama, endométrio, ovário e próstata esta diferença também se mostra presente. Além disso, estudos realizados entre imigrantes indicam que esta diferença está muito mais relacionada a fatores ambientais que a fatores genéticos. Dados populacionais mostram que as maiores taxas desses cânceres são tipicamente observadas nas

populações com estilo de vida ocidental, onde o consumo de gordura saturada, dieta pobre em fibras e baseada em carnes são predominantes (Tham *et al*, 1998).

Estudos epidemiológicos têm sugerido que uma dieta rica em derivados da soja e consequentemente em fitoestrogênios, pode estar associada com uma menor incidência de câncer de mama, endométrio, próstata e de câncer colorretal. Alguns estudos mais específicos demonstraram que os fitoestrogênios apresentam um efeito inibitório sobre o crescimento de linhagens celulares humanas malignas em cultura e em modelos animais (Setchell, 1998).

Por outro lado, tanto hormônios sexuais endógenos quanto exógenos tem sido associados com vários tipos de cânceres. Altos níveis de estrogênios ou androgênios biologicamente ativos estão associados com o câncer de próstata no homem e o câncer de ovário e mama na mulher. Assim, dietas que diminuam esses níveis hormonais podem estar associados com um menor risco desses tipos de cânceres. E apesar da sua associação positiva com estrógenos endógenos ou exógenos, os fitoestrogênios estão inversamente associados com câncer. Essa associação de uma menor incidência de câncer com fitoestrogênios mostra que estes desempenham efeitos antagonistas aos estrogênios nos tecidos envolvidos além de outros possíveis mecanismos como a estimulação da diferenciação celular, inibição da atividade da tirosina quinase e da DNA topoisomerase, supressão da angiogênese e efeitos anti-oxidantes (Tham *et al*, 1998).

A redução no risco de câncer pode ocorrer através da interação direta dos fitoestrogênios com o receptor estrogênico. Associado a essa ação, dietas ricas em soja podem diminuir os níveis da biodisponibilidade dos esteróides pelo aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e pela supressão do LH. Também tem se sugerido que os efeitos benéficos do baixo conteúdo de gorduras e da alta quantidade de fibras da dieta oriental podem, em parte, ser responsáveis pela baixa incidência de câncer nesta população (Baker *et al*, 2000).

Câncer de Mama

Imigrantes japonesas à América do Norte apresentam um aumento na incidência de câncer de mama quando comparadas com aquelas que vivem no Japão. As taxas de câncer de mama entre japonesas nascidas na América do Norte ou imigrantes que vieram muito jovens são bastante semelhantes às taxas observadas entre mulheres brancas norte-americanas, enquanto aquelas que imigraram mais tarde apresentam uma taxa de incidência intermediária. Tais achados comprovam o papel das condições ambientais na gênese de câncer de mama. Além disso, as mulheres japonesas que vivem em seu país e que desenvolvem câncer de mama, apresentam um maior número de carcinomas *in situ* e com menos metástases linfonodais que as mulheres dos Estados Unidos ou Inglaterra (Murkies *et al*, 1998).

Há, entretanto, um ponto muito importante a ser discu-

tido pois alguns resultados obtidos em determinados estudos sugerem que esse efeito protetor para o câncer de mama pode estar muito mais relacionado ao consumo de soja na dieta desde a infância do que a suplementação com fitoestrogênios nos anos do climatério.

Ingram *et al*, (1997) em um recente estudo caso-controlado, examinaram a excreção de fitoestrogênios em 144 mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama e seus controles com idades semelhantes. Neste estudo foi avaliada a excreção urinária de fitoestrogênios nos dois grupos e valores significativamente maiores foram encontrados entre as mulheres do grupo controle. Após ajustes de fatores como idade, paridade, e consumo de gordura e álcool, sugeriu-se haver uma redução substancial no risco de câncer de mama nas mulheres com alta ingestão de fitoestrogênios. Este estudo suporta a idéia de que dietas ricas em fitoestrogênios podem oferecer benefícios protetores no que diz respeito ao câncer de mama (Cassidy & Milligan, 1998).

Porém, um estudo piloto, publicado em 1996, com duração de um ano desenvolvido por Petrakis *et al* haviam mostrado que o consumo isolado de proteína comercial de soja como suplemento alimentar poderia apresentar efeitos considerados adversos na mama. Outro estudo italiano também mostrou uma resposta estrogênica, embora fraca, na mama de mulheres pré-menopáusicas após duas semanas de suplementação com fitoestrogênios. Achados como os acima citados devem ser considerados preliminares, mas sugerem que um cuidado deve estar presente na ampla promoção do consumo de grandes quantidades desses produtos. Em resumo, um possível efeito protetor dos fitoestrogênios contra o câncer de mama é instigante, mas ainda não se pode concluir que um alto consumo de fitoestrogênios depois da menopausa levará a um risco reduzido de câncer de mama (Baker *et al*, 2000).

Osteoporose

Os estudos publicados na literatura sobre um possível papel dos fitoestrogênios na prevenção de osteoporose e de fraturas são bastante limitados e se tratam de pequenos estudos com pouco tempo de seguimento (Baker *et al*, 2000).

Sabe-se, entretanto, que a osteoporose está relacionada a múltiplos fatores incluindo o envelhecimento, a deficiência hormonal e a dieta. Quando comparadas às mulheres ocidentais, as mulheres japonesas na pós-menopausa apresentam uma significativamente menor incidência de osteoporose e risco de fraturas (Murkies *et al*, 1998). Entretanto essas diferenças entre as populações poderiam ser devidas a diferenças no tamanho do esqueleto (Cassidy & Milligan, 1998).

A descoberta de receptores estrogênicos em osteoblastos e a importância dos estrogênios na *down-regulation* dos osteoclastos, dessa forma limitando a reabsorção óssea, é bem aceita embora o exato mecanismo de ação ainda permaneça discutível. São inegáveis os benefícios da TRH sobre a reabsorção óssea que ocorre após a queda

abrupta dos níveis estrogênicos experimentados após a menopausa (Setchell, 1998).

Vale ressaltar que a ação dos fitoestrogênios na remodelação óssea difere daquela dos estrogênios clássicos. Entretanto, a identificação de ERβ no tecido ósseo, aliada à afinidade maior dos fitoestrogênios a estes receptores, pode ajudar a explicar o mecanismo de ação destes compostos neste tecido. Além disso, outras ações não-hormonais podem estar envolvidas, como fatores de crescimento e citocinas que estão relacionados com a regulação da atividade osteoclástica por vias mediadas pela tirosina quinase (Cassidy & Milligan, 1998).

Através de estudos realizados com a ipriflavona, um derivado sintético isoflavonóide, em altas doses (600 mg/dia) acredita-se que os fitoestrogênios desempenhem algum papel na limitação da perda óssea no período menopáusicos. Gennari *et al* (1998) desenvolveram um estudo em que se compara a ação da ipriflavona combinada ao cálcio ou a baixas doses de estrogênios. Seus resultados mostram que a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar diminui cerca de 5% após dois anos em mulheres usando somente cálcio (1g/dia), mas não se alterou naquelas que fizeram uso da ipriflavona associada à suplementação de cálcio. Além disso, a associação de ipriflavona a estrogênios de baixa dosagem mostrou-se mais eficaz que o uso isolado dos estrogênios. Este efeito pode ser devido ao fato de que a ipriflavona é muito mais potente que a isoflavona natural. Precaução é necessária ao tentar se extrapolar os resultados obtidos com a ipriflavona para os fitoestrogênios, uma vez que as doses farmacológicas utilizadas de ipriflavona são muito maiores que os níveis obtidos com a ingestão normal de fitoestrogênios na dieta, mesmo para dietas ricas nessas substâncias (Baker *et al*, 2000; Tham *et al*, 1998).

Sintomas do Climatério

Muitos estudos têm examinado os efeitos fisiológicos dos fitoestrogênios em mulheres na pré-menopausa, e seus resultados sugerem que dietas contendo fitoestrogênios podem produzir efeitos estrogênicos em mulheres em idade reprodutiva. E, se essas relativamente baixas ingestas de fitoestrogênios podem afetar as mulheres durante suas vidas reprodutivas, seria esperado que uma resposta amplificada entre mulheres no climatério, quando os estrogênios endógenos estão baixos (Cassidy & Milligan, 1998).

Há evidências de que os fitoestrogênios tenham o potencial de diminuir a intensidade e a frequência de sintomas vasomotores do climatério e que isso poderia explicar o motivo de que as ondas de calor são infrequentes entre as orientais (Baker *et al*, 2000). A incidência de ondas de calor varia de 70-80% entre mulheres européias na pós-menopausa, 57% na Malásia e 18% na China (Cassidy & Milligan, 1998).

Um recente estudo randomizado duplo cego placebo-controlado desenvolvido por Albertazzi *et al* (1998) sugeriu que 60 g/dia de proteína isolada de soja reduziria o número de

ondas de calor em mulheres na pós-menopausa. Foram selecionadas pacientes que tivessem tido seu último período menstrual há pelo menos seis meses ou que tivessem sido submetidas a ooforectomia bilateral há pelo menos seis semanas. Para serem incluídas no estudo estas pacientes deveriam ter, no mínimo, sete episódios diários de ondas de calor moderadas a severas durante duas das quatro semanas que precederam o estudo. Onda de calor moderada foi definida como sensação de calor associada a sudorese que não interferisse nas atividades diárias da paciente. As ondas de calor severas seriam aquelas que impedissem a paciente de continuar com suas atividades. Todas as pacientes deveriam ter FSH > 50 UI/l e estradiol sérico < 35 pg/ml. As pacientes selecionadas foram randomizadas para receberem 60g/dia de proteína de soja ou 60 g/dia de caseína (placebo). Durante as 12 semanas do estudo as pacientes deveriam anotar diariamente o número de episódios de ondas de calor moderadas a severas, e também a ocorrência de sangramento no período. As pacientes foram vistas na quarta, oitava e 12ª semanas do estudo. Além da observação de suas anotações diárias, elas eram interrogadas sobre outros sintomas relacionados ao climatério, utilizando para este fim o índice de Kupperman, que representa a soma da conversão numérica das 11 queixas mais comuns do climatério (ondas de calor, paréstesia, insônia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia, cefaléia, palpitações, zumbido) pontuando com zero no caso de ausência do sintoma até três pontos no caso de sintoma muito severo.

Para análise da resposta das ondas de calor aos fitoestrogênios foi subtraído o número médio de episódios nas quatro semanas que antecederam o estudo. O estudo incluiu 104 mulheres, destas 51 estavam no grupo que recebeu soja e 53 estavam no grupo controle. Quarenta mulheres do primeiro grupo e 39 do segundo grupo completaram 12 semanas de estudo. Observou-se que, quatro semanas após o início do estudo, o grupo que recebia proteína de soja já apresentava redução significativa na frequência de ondas de calor. Por exemplo, pela terceira semana a redução de episódios foi de 26% e na quarta semana essa redução foi da ordem de 33% quando comparados aos episódios ocorridos nas semanas que antecederam o estudo.

Os efeitos colaterais mais comuns relatados pelas pacientes foram alterações gastrintestinais, especialmente constipação, náuseas e vômitos. Essas queixas, associadas a alguns casos de falta de aderência injustificada ao tratamento, foram as principais responsáveis pelo abandono das pacientes ao estudo.

Em resumo, a redução na ocorrência de ondas de calor foi estatisticamente significativa entre as mulheres que receberam proteína de soja, entretanto esta redução foi muito inferior àquela obtida com a TRH convencional. Além disso, não houve alteração na ocorrência de outros problemas típicos do climatério e incluídos no índice de Kupperman, tais como insônia, cefaléia ou mialgia. Sua ação sobre o epitélio vaginal se mostrou inconsistente (Baker *et al*, 2000). Uma crítica bastante freqüente a este trabalho seria que a avaliação de ondas de calor seria prejudicada devido ao fato de que os episódios de ondas de calor são fugazes em algumas pacientes e têm reso-

lução mesmo sem o emprego de qualquer tipo de terapia.

Há muita controvérsia entre os estudos o que torna confusa a atribuição de efeitos benéficos dos fitoestrogênios sobre a citologia vaginal e, até mesmo sobre as ondas de calor. Isto se deve ao fato de que os estudos publicados têm pequenas amostras, são de curta duração, não apresentam um controle adequado e são bastante heterogêneos (Tham *et al*, 1998). Faz-se necessária a realização de novos estudos controlados de maior duração que avaliem esses aspectos e que nos forneçam indicadores mais precisos das doses e da variedade de fitoestrogênio que devem ser empregadas.

Considerações Quanto a Risco x Benefício

Em vista de tudo que foi exposto, sugere-se que os fitoestrogênios apresentam efeitos benéficos sobre a saúde. Entretanto, diferentemente do que ocorre com novas drogas, esses compostos não são testados no que diz respeito a toxicidade em animais experimentais e nem são monitorados em humanos antes e após sua comercialização. Assume-se que, por se tratarem de suplementos “naturais”, são seguros e inócuos (Sheehan, 1998).

Sugere-se, com base em estudos epidemiológicos, que o consumo de fitoestrogênios em níveis normalmente encontrados na dieta asiática é seguro e possivelmente benéfico. Entretanto, não se sabe se esta relação risco/benefício se mantém quando suplementos de fitoestrogênios são usados por indivíduos de outras culturas e com o início da ingestão somente após a menopausa (Baker *et al*, 2000).

Embora o objetivo principal desta revisão esteja limitado aos efeitos dos fitoestrogênios no climatério, é importante registrar que já se demonstrou que roedores expostos a altas doses de fitoestrogênios durante seu desenvolvimento podem apresentar efeitos adversos na diferenciação cerebral e no desenvolvimento reprodutivo (Baker *et al*, 2000).

Conclusões

Embora ainda se conheça muito pouco a respeito dos fitoestrogênios e seus efeitos sobre nossa saúde, o número crescente de publicações a este respeito sugere que eles podem conferir efeitos potencialmente benéficos sobre a saúde. Os fitoestrogênios surgem como uma alternativa de uso de medicamentos na pós-menopausa e são especialmente relevantes para aquelas mulheres que apresentam contra-indicação à TRH convencional devido a um risco aumentado para doenças relacionadas a hormônios.

Estruturalmente, os fitoestrogênios apresentam muitas semelhanças quando comparados aos estrógenos endógenos. No que diz respeito ao mecanismo de ação, já se comprovou que os fitoestrogênios podem se ligar aos receptores estrogênicos. Funcionalmente, sugere-se que os fitoestrogênios podem exercer tanto funções estrogênicas quanto anti-estrogênicas, dependendo dos níveis circulantes dos

hormônios sexuais endógenos. Estudos realizados em animais e um pequeno número de trabalhos realizados em humanos sugerem efeitos benéficos dos fitoestrogênios em diversas áreas incluindo diminuição dos níveis séricos de colesterol, inibição de estágios de iniciação e progressão de linhagens celulares malignas, promoção de conservação da massa óssea, e influências favoráveis em sintomas do climatério, entre outros. Estes achados são compatíveis com as observações epidemiológicas de que uma alta ingestão de soja e seus derivados, as maiores fontes dietéticas de fitoestrogênios, estão associados, tanto em mulheres como em homens, com menores taxas de doença cardiovascular, câncer, e osteoporose e, em mulheres na pós-menopausa, com menor índice de ondas de calor.

O aumento no consumo de soja e seus derivados e de alimentos naturais é concordante com as atuais recomendações de que uma dieta com maior quantidade de fibras e agentes anti-oxidantes é muito mais saudável do que uma dieta tradicional ocidental, com excesso de gordura saturada e colesterol. Enquanto estudos maiores não são realizados, há evidências de que os riscos envolvidos no consumo de fitoestrogênios são poucos, enquanto os potenciais benefícios são bastante encorajadores. Os principais pontos a serem esclarecidos dizem respeito à dose adequada a ser empregada, às possíveis diferentes respostas entre os sexos, à demonstração de que os efeitos benéficos obtidos podem ser atribuídos diretamente aos fitoestrogênios, e ao impacto específico de cada categoria de fitoestrogênios sobre a saúde humana.

A literatura ainda carece de maiores estudos capazes de nos esclarecer algumas dúvidas acerca da sua eficácia quanto ao tratamento da osteoporose e de sintomas menopáusicos diversos, no que se refere à tolerância, forma de administração e efeitos adversos. É preciso que estejamos com os nossos horizontes sempre abertos, para que possamos conhecer o máximo e utilizar as novas técnicas e formas de tratamento para uma maior segurança das mulheres no climatério (Grinbaum *et al*, 2000).

Concluimos portanto que é bastante óbvia a necessidade de novos estudos controlados de longa duração e com *endpoints* bem definidos para que respostas mais concretas sejam alcançadas e para que haja uma difusão de forma ordenada do emprego de tão potencialmente úteis agentes terapêuticos.

ABSTRACT

Phytoestrogens are a group of substances naturally found in some vegetable, specially oily seeds like soya. These substances present estrogenical and antiestrogenical properties and from this fact comes the actual interest upon their utilization like a natural and alternative way of hormonal replacement. In this article we achieve a review about relevant aspects related mainly with the metabolism and biological effects.

UNITERMS: Phytoestrogens; Menopause; Isoflavone

Referências Bibliográficas

- Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D.** The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6-11.
- Anthony MS, Clarkson TB, Weddle DL.** Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr* 1996; 126: 43-50.
- Baker VL, Leitman D, Jaffe RB.** Selective estrogen receptor modulators in reproductive medicine and biology. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55 Suppl 2: S21-S47.
- Cassidy A, Milligan S.** How significant are environmental estrogens to women? *Climacteric* 1998; 1: 229-242.
- Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, Bufalino L, Passeri M.** Effect of ipriflavone – a synthetic derivative of natural isoflavones – on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998; 5: 9-15.
- Grinbaum ML, Wheba S, Ferreira JAS, Azevedo LH, Fernandes CE.** Fitoestrogênios na pós-menopausa – revisão. *Reprod Clim* 2000; 15: 24-27.
- Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D.** Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 990-994.
- Kass-Anesse B.** Alternative therapies for menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 162-183.
- Knigh DC, Eden JA.** A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 897-904
- Murkies AL, Wilcox G, Davis SR.** Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 297-303.
- Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L.** Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 785-794.
- Price KR, Fenwick GR.** Naturally occurring estrogens in foods – a review. *Food Addit Contam* 1985; 2: 73-106
- Setchell KDR.** Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(suppl): 1333S-1346S.
- Sheehan DM.** Herbal medicines, phytoestrogens and toxicity: risk-benefits considerations. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 379-385.
- St. Clair R.** Cardiovascular effects of soybean phytoestrogens. *Am J Cardiol* 1998; 82: 40S-42S.
- Tham DM, Gardner CD, Haskell WL.** Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2223-2235.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 06/03/2001

Aprovado em: 03/05/2001

O valor preditivo da transferência de “prova” na avaliação do grau de dificuldade da transferência embrionária real em um programa de fertilização *in vitro* humana*

Predictive value of mock embryo transfer on the difficulty of real embryo transfer in a human *in vitro* fertilization program

Paulo Marcelo Perin, Mariângela Maluf

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o valor preditivo da transferência de “prova” (TEp) realizada imediatamente antes da aspiração folicular transvaginal e sua influência nos resultados da transferência embrionária real (TEr) em um programa de fertilização *in vitro* (FIV) humana.

INTERVENÇÃO: Transferência de “prova” realizada imediatamente antes da aspiração folicular.

MATERIAIS E MÉTODOS: Os resultados de 70 ciclos de FIVETE sem TEp (grupo A) foram comparados àqueles de 229 ciclos nos quais a TEp foi realizada imediatamente antes da aspiração folicular com o objetivo de mapear o canal cervical e estabelecer a melhor estratégia a ser utilizada na TEr (grupo B). Todas as TEr do grupo A e as TEp do grupo B foram realizadas com o mesmo cateter (Tefcat – Cook, EUA). No grupo B, a TEr foi realizada com os cateteres Tefcat (Cook, EUA) e T.D.T. (Prodimed, França) em 217 e 12 ciclos, respectivamente.

RESULTADOS: O número médio (\pm EMP) de embriões transferidos foi similar nos 2 grupos (3,63 \pm 0,21 e 3,54 \pm 0,14; grupos A e B, respectivamente). Dificuldade na TE foi observada em 18/70 (25,7%) ciclos do grupo A e em 42/229 (18,3%) ciclos de TEp e 14/229 (6,1%) ciclos de TEr no grupo B, não revelando diferença ($p=0.358$) quando o grupo A e a TEp do grupo B foram comparados, porém, uma redução significativa da incidência de dificuldade na TEr quando comparada àquela da TEp do grupo B e do grupo A. A prevalência da dificuldade da TE na população estudada foi de 20,1% (60/299). A sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativo e positivo da TEp foram: 64,3%, 96,7%, 83,3% e 91,5%, respectivamente. No grupo B, a TEp possibilitou a identificação e correção da dificuldade na TEr em 33/42 (78,6%) ciclos, quer pelo aumento discreto da angulação ($n=5$) ou pela troca ($n=12$) do cateter de transferência como pela redução do ângulo útero-cervical através da tração com Pozzi ($n=16$). Por outro lado, a TEr foi difícil em 5/187 (2,7%) ciclos previamente classificados como fáceis na TEp. A taxa de implantação / embrião transferido foi significativamente maior ($p=0.007$) no grupo B (18,9%) quando comparada àquela do grupo A (10,2%). A taxa de gestação clínica/transferência foi significativamente menor ($p<0.03$) no grupo A (20,0%, 14/70), quando comparada àquela do grupo B (41,5%, 95/229).

CONCLUSÃO: O presente estudo sugere que a transferência de “prova” representa uma ferramenta diagnóstica confiável não somente prevendo a dificuldade na TE, mas também fornecendo informações para superar esta dificuldade. A TEp permite o estabelecimento da estratégia mais apropriada para a TEr através da escolha do melhor cateter de transferência, da correção do ângulo útero-cervical e do mapeamento do canal cervical e cavidade uterina (direção e distância de inserção do cateter).

UNITERMOS: Transferência de embriões, Fertilização *in vitro*, Infertilidade conjugal

A transferência de “prova” é útil não somente na identificação das possíveis dificuldades encontradas na transferência embrionária real, mas também fornecendo informações para a sua correção, aumentando deste modo a probabilidade

Trabalho realizado na Divisão de Fertilização Assistida da Clínica DIASON - Diagnóstico Sonográfico.

* Trabalho apresentado no “56th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine”, realizado de 21 a 26 de Outubro de 2000, San Diego, California, USA.

Endereço para correspondência:

Dr. Paulo Marcelo Perin

R. Pará, nº 50 12º andar

CEP: 01243-020 São Paulo - SP

Fone: (11) 257-2758

Fax : (11) 258-0008

Email: diason@nw.com.br

Home Page: www.diason.com.br

de gestação para cada paciente.

Nas últimas duas décadas, avanços notáveis ocorreram em diferentes etapas do processo de fertilização *in vitro* e transferência de embriões (FIVETE), tais como novos regimes de estimulação ovariana controlada, técnicas otimizadas de cultivo de embriões e de micromanipulação de gametas e/ou embriões. Contudo, a técnica transcervical de transferência de embriões, a etapa mais simples e direta de um ciclo de FIVETE, sofreu poucas alterações desde a sua descrição original.

Paralelamente, a maioria dos embriões transferidos para o interior da cavidade endometrial não é capaz de se implantar e produzir uma gestação viável. Embora esta falha possa ser atribuída a uma deficiência intrínseca da qualidade embrionária

ria ou da receptividade endometrial, como sugerido por Speirs (1988), a ineficiência do método pode estar diretamente associada a dificuldades técnicas verificadas no momento da transferência embrionária. Por este motivo, os diferentes aspectos da transferência de embriões foram investigados, entre eles o momento ideal para a realização da transferência (Dawson *et al.*, 1995; Gardner *et al.*, 1998), o tipo de cateter utilizado (Wisanto *et al.*, 1989; Al-Shawaf *et al.*, 1993; Pazdziorko&Tulchinsky, 1993; Perin&Maluf, 1999) e, a facilidade ou dificuldade para a realização do procedimento (Visser *et al.*, 1993; Nabi *et al.*, 1997; Tur-Kaspa *et al.*, 1998).

A transferência embrionária tecnicamente difícil está associada a taxas de gestação significativamente menores do que aquelas verificadas na transferência fácil (Mansour *et al.*, 1990). Conseqüentemente, a realização de uma transferência de “prova” anteriormente à transferência real de embriões oferece vantagens potenciais na individualização do ciclo de tratamento incluindo: a) medida do comprimento da cavidade uterina; b) avaliação da curvatura do canal cervical e posição uterina; c) avaliação do orifício interno do colo uterino; d) avaliação do grau de dificuldade da transferência; e) escolha do cateter mais apropriado para cada paciente e; f) correção antecipada dos fatores de dificuldade. Deste modo, apesar da transferência de “prova” representar uma etapa adicional no ciclo de FIVETE, aumentando o seu custo, evitaria uma dificuldade inesperada e seu conseqüente efeito devastador sobre o resultado final do ciclo de tratamento. Contudo, a literatura não apresenta estudos que avaliem o valor preditivo da transferência de “prova” como método diagnóstico para o rastreamento de uma possível dificuldade encontrada na transferência embrionária real.

O presente estudo tem como objetivos avaliar a incidência da dificuldade de transferência embrionária em ciclos de FIVETE, a sensibilidade, especificidade e valor preditivo da transferência de “prova” como método de diagnóstico antecipado desta dificuldade e, o seu conseqüente impacto sobre as taxas de gestação dos ciclos de tratamento.

Material e Métodos

Pacientes: Duzentos e noventa e nove ciclos consecutivos de FIVETE de 248 pacientes inférteis, realizados de janeiro de 1996 a março de 1999 na Divisão de Fertilização Assistida da Clínica DIASON, foram incluídos no presente estudo. Todos os casais forneceram o termo de consentimento para a realização dos procedimentos em cada ciclo de tratamento. Nos primeiros 149 ciclos de tratamento, a realização ou não da transferência de “prova” era determinada de acordo com o dia no qual ocorria a aspiração folicular: a) dias pares, a transferência de “prova” não era realizada (70 ciclos); b) dias ímpares: a transferência de “prova” era realizada (79 ciclos). Após a análise estatística destes ciclos de tratamento, verificou-se que as taxas de gestação eram significativamente maiores no grupo com transferência de “prova”, optando-se então por realizar a transferência de “prova” em todos os ciclos

subseqüentes (150 ciclos) de FIVETE. Os ciclos foram divididos em: grupo A- 70 ciclos de 66 pacientes sem transferência de “prova” previa à transferência real de embriões e; grupo B- 229 ciclos de 182 pacientes com transferência de “prova” realizada imediatamente antes da aspiração folicular com o objetivo de mapear o canal cervical e estabelecer a melhor estratégia a ser utilizada na transferência real. Casais com fator masculino de infertilidade foram tratados exclusivamente com a injeção intra-citoplasmática de espermatozóide (ICSI). A idade das pacientes e duração da infertilidade foram de $33,9 \pm 3,1$ e $4,8 \pm 1,8$ anos e, $33,4 \pm 4,0$ e $4,9 \pm 3,0$ anos (média \pm erro médio padrão) para os grupos A e B, respectivamente, não se observando diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O índice de massa corpórea [IMC= peso (kg)/(altura (m))²] foi de $23,8 \pm 3,0$ e $23,1 \pm 2,3$ (média \pm erro médio padrão) para os grupos A e B, respectivamente (p=0.879).

Protocolo Clínico: Todas as pacientes incluídas no estudo foram submetidas ao protocolo longo de hiperestimulação ovariana controlada (análogo do GnRH, gonadotrofinas). O acetato de leuprolida (Lupron, Abbott) foi administrado por via subcutânea, na dose de 1,0 mg por dia a partir do 21º dia do ciclo menstrual até a dessensibilização hipofisária (menstruação; E2 < 40 pg/ml; ausência de cistos ovarianos na ultra-sonografia transvaginal basal) e na dose de 0,25 mg por dia durante a estimulação ovariana, até o dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG). O hormônio foliculo estimulante (FSH) purificado (Metrodin HP, Serono) ou recombinante (Puregon, Organon; Gonal F, Serono) e a gonadotrofina de mulher menopausada (hMG) (Pergonal, Serono; Menogon, Ferring) foram administrados por via subcutânea e intramuscular nas doses de 150 UI/dia e 150 UI/dia, respectivamente, do 1º ao 5º dia do ciclo. A partir do 6º dia do ciclo interrompeu-se a administração do FSH purificado/recombinante e a dose do hMG foi individualizada de acordo com a resposta ovulatória, determinada através da ultra-sonografia transvaginal e níveis séricos de E2. O hCG (Profasi 10.000UI, Serono; Pregnyl 10.000 UI, Organon) foi administrado quando pelo menos dois folículos atingiram um diâmetro médio ≥ 17 mm e o nível sérico de E2 > 500 pg/mL.

Fertilização *in vitro*: A aspiração folicular foi realizada com o auxílio da ultra-sonografia transvaginal cerca de 35 a 36 horas após a administração do hCG, utilizando-se o propofol (Diprivan, Zeneca) nas doses de 2,5 mg/kg e de 0,8 mg/kg (a cada 10 minutos) para a indução e manutenção da anestesia, respectivamente, segundo protocolo previamente descrito (Perin *et al.*, 1996). Administrou-se cloridrato de doxiciclina 100 mg a cada 12 horas e prednisona 15 mg/dia rotineiramente durante 4 dias a partir da aspiração folicular. Os oócitos foram inseminados (fertilização “convencional”) ou injetados (ICSI), segundo técnicas previamente descritas (Perin&Maluf, 1999), de acordo com os parâmetros seminais (concentração espermática < 5×10^6 /ml, e/ou motilidade < 30%, e/ou morfologia estrita < 4% formas normais). A fertilização foi confirmada pela presença de dois pró-núcleos. Cerca de 42 a 48 horas após a aspiração folicular, identificou-se a clivagem dos pré-embriões, seu grau foi determinado através do sistema de classificação de Veeck (1991) e, os embriões que apresentavam o

melhor grau de classificação e de divisão celular foram selecionados para a transferência.

Transferência de Embriões:

1- Transferência de “Prova”

Imediatamente antes da aspiração folicular, a transferência de “prova” (TEp) foi realizada pelo mesmo ginecologista responsável pela transferência real, utilizando-se o cateter Tefcat (Cook OB/GYN, EUA) em todos os casos, com os seguintes objetivos: *a*) mapear o canal cervical; *b*) avaliar a passagem do cateter através do orifício interno do colo uterino; *c*) determinar o comprimento da cavidade uterina; *d*) estabelecer o grau de dificuldade do procedimento (fácil/difícil); *e*) determinar a curvatura adequada da cânula de transferência e; *f*) planejar a estratégia da transferência real de embriões. A transferência de “prova” foi classificada como fácil quando não se verificou dificuldade na introdução do cateter através do orifício interno do colo uterino para o interior da cavidade endometrial e o procedimento não excedeu um minuto de duração. A utilização da pinça de Pozzi para auxiliar no procedimento não mudou necessariamente o seu grau de dificuldade. Os casos nos quais houve uma dificuldade grande para o posicionamento adequado do cateter na cavidade endometrial, com duração prolongada do procedimento (acima de um minuto) e a necessidade de se realizar tração excessiva do colo uterino com a pinça de Pozzi, utilizar um guia metálico para a passagem da cânula de transferência ou mesmo de se realizar dilatação cervical, foram classificados como transferência difícil.

2- Transferência Real

Todas as transferências embrionárias foram realizadas cerca de 42 a 48 horas após a aspiração folicular pelo mesmo ginecologista (MM). No grupo A, o cateter Tefcat (Cook OB/GYN, EUA) foi utilizado em todos os ciclos. A escolha do cateter para a transferência real de embriões (TEr) no grupo B foi determinada de acordo com o resultado da transferência de “prova”, sendo os cateteres Tefcat (Cook, EUA) e T.D.T (Prodimed, França) utilizados em 217 e 12 ciclos, respectivamente. A colocação de um número máximo de quatro embriões no cateter de transferência seguiu o mesmo protocolo em todos os casos: *a*) aspiração de meio de crescimento em uma seringa de tuberculina (Terumo, Japão) adaptada ao cateter de transferência; *b*) aspiração de 10 µl de ar no interior do cateter e; *c*) aspiração dos embriões selecionados para o interior do cateter em 30 µl de meio de crescimento.

As pacientes foram orientadas para esvaziar completamente a bexiga e colocadas em posição ginecológica. A exocérvix foi exposta com um espéculo de Collins descartável não lubrificado e lavada com uma gaze estéril embebida em meio de crescimento equilibrado a 37 °C, sendo o excesso de muco cervical removido com uma gaze seca. No caso de utilização do cateter Tefcat (Cook OB/GYN, EUA), a sua curvatu-

ra foi moldada de acordo com o resultado da transferência de “prova” (quando realizada), imediatamente antes da transferência real e o cateter de transferência contendo os embriões foi cuidadosamente inserido através do canal cervical e orifício interno do colo uterino sendo avançado até que a sua ponta estivesse localizada a cerca de 0,5 cm da região fúndica da cavidade endometrial. No caso de utilização do cateter T.D.T. (Prodimed, França), a cânula guia externa foi posicionada na região ístmica da cavidade endometrial após a sua inserção através do canal cervical. Neste momento, o cateter contendo os embriões foi cuidadosamente introduzido no interior da cânula guia externa e foi posicionado na mesma região descrita para o cateter Tefcat (Cook OB/GYN, EUA). Os embriões foram injetados no interior da cavidade endometrial e os cateteres mantidos nesta posição por cerca de um minuto, sendo então removidos e enviados para o laboratório para a checagem de embrião(ões) retido(s) e da presença/ausência de muco cervical e/ou sangue em suas pontas. A tração do lábio anterior do colo uterino, utilizando-se uma pinça de Pozzi, foi realizada quando necessário, com o objetivo de reduzir o ângulo cérvico-uterino, facilitando deste modo a passagem do cateter de transferência através do orifício interno do colo uterino. Todas as pacientes permaneceram em repouso na mesa de transferência por duas horas. O grau de dificuldade da transferência real (fácil/difícil) foi estabelecido em cada caso pelo ginecologista.

Fase Lútea : A fase lútea de todos os ciclos de FIVETE foi suplementada com progesterona micronizada (Utrogestan, Besins Iscovesco; França) e progesterona gel (Crinone 8%, Wyeth-Ayerst; EUA), nas doses de 400 mg/dia e um aplicador, via vaginal, ao dia, respectivamente, sendo iniciadas a partir do dia da aspiração folicular e mantidas até a avaliação do status gestacional. A dosagem sérica quantitativa de beta-hCG foi realizada 12 dias após a transferência dos embriões. A gestação foi definida como clínica nos casos de gestação tópica com atividade cardíaca embrionária documentada através da ultra-sonografia transvaginal, de gestação ectópica ou de identificação de vilos coriários no exame patológico do produto do abortamento. As gestações químicas foram excluídas do presente estudo.

Análise Estatística: A análise estatística dos dados foi realizada através dos testes *t* de Student para duas amostras independentes, análise de variância (ANOVA), teste de Fisher e do qui-quadrado com correção de Yates (tabela de contingência), utilizando-se o software de análise estatística NCSS 2000 (NCSS™, USA). Em todas as análises, *p*<0.05 foi considerado significativo.

Resultados

Não se observou diferença significativa entre os dois grupos com relação às variáveis demográficas (Tabela I). A duração da estimulação ovariana foi similar nos dois grupos: 10,5±1,2 e 10,5±1,1 (média±erro médio padrão) dias para os grupos A e B, respectivamente. Os números médios de ampo-

las de FSH/hMG utilizadas nos grupos A e B foram $9,0 \pm 7,9/26,8 \pm 9,5$ e $8,3 \pm 5,2/24,6 \pm 8,7$, respectivamente, não revelando diferença significativa entre os dois grupos. A espessura endometrial e os níveis séricos de estradiol (E2) e de progesterona (P) no dia da administração do hCG foram de $10,8 \pm 2,4$ mm, $2.366,2 \pm 355,4$ pg/ml e $1,05 \pm 0,5$ ng/ml para o grupo A e de $11,5 \pm 2,0$ mm, $2.026,8 \pm 373,2$ pg/ml e $0,82 \pm 0,3$ ng/ml para o grupo B, respectivamente.

A Tabela II mostra os resultados laboratoriais dos ciclos de FIVETE nos grupos A e B. O número médio de oócitos recuperados e de oócitos MII inseminados foi de $11,4 \pm 5,6$ e $8,4 \pm 3,7$ para o grupo A e de $11,2 \pm 6,3$ e $8,4 \pm 4,2$ para o grupo B, não mostrando diferença entre os grupos. As taxas de fertilização e de clivagem embrionária dos grupos A e B foram de 51,3% (304/592) e 93,1% (283/304) e de 67,6% (1.296/1.918) e 90,2% (1.169/1.296), respectivamente, não revelando diferença entre os grupos. O grau embrionário médio ($1,99 \pm 0,8$ e $1,90 \pm 0,7$; grupos A e B, respectivamente) foi similar para os dois grupos.

Tabela II. Comparação dos resultados laboratoriais em ciclos de fertilização *in vitro* no grupo de pacientes sem (grupo A) e com (grupo B) transferência de “prova” prévia à transferência embrionária real.

	Grupo A		Grupo B		P
	N	%	N	%	
Oócitos recuperados	796 (11,4±5,6)	—	2.933 (11,2±6,3)	—	0.989
Oócitos inseminados	592 (8,4±3,7)	74,4	1.918 (8,4±4,2)	65,4	0.993
Oócitos fertilizados (2 PN)	304 (4,3±2,4)	51,3	1.296 (5,7±3,6)	67,6	0.843
Embriões clivados	283 (4,0±2,3)	93,1	1.169 (5,1±3,5)	90,2	0.863
Grau embrionário*	$1,99 \pm 0,8$	—	$1,90 \pm 0,7$	—	0.941

(Média±Erro Médio Padrão)

* Classificação de Veeck

A dificuldade encontrada na transferência embrionária, de acordo com a classificação da ginecologista, foi observada em 18/70 (25,7%) ciclos do grupo A e no grupo B em 42/229 (18,3%) e 14/229 (6,1%) ciclos, para as transferências de “prova” e real, respectivamente, não revelando diferença ($p=0.358$) quando os ciclos do grupo A e os ciclos de transferência de “prova” do grupo B foram comparados. Contudo, uma redução significativa da incidência de dificuldade foi observada quando os ciclos de transferência real do grupo B foram comparados àqueles do grupo A e de transferência de “prova” do grupo B ($p=0.000$; $p=0.000$, respectivamente) (Tabela III). A prevalência da dificuldade para a realização da transferência embrionária com a cânula de Tefcat (Cook OB/GYN, EUA) na população estudada foi de 20,1% (60/299).

A correlação entre a transferência de “prova” e a transferência real nos ciclos de fertilização *in vitro* do grupo B pode ser observada na Tabela IV. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativo e positivo (teorema de Bayes) da transferência de “prova” como ferramenta diagnóstica para a previsão da presença ou ausência de dificuldade na transferência embrionária real foram: 64,3%, 96,7%, 83,3% e 91,5%, respectivamente.

Tabela I. Dados demográficos das pacientes (média±EMP)^a

	Grupo A	Grupo B
Pacientes	66	182
Ciclos com transferência	70	229
Idade (anos)	$33,9 \pm 3,1$	$33,4 \pm 4,0$
Duração da infertilidade (anos)	$4,8 \pm 1,8$	$4,9 \pm 3,0$
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	$23,8 \pm 3,0$	$23,1 \pm 2,3$
Indução da ovulação (dias)	$10,5 \pm 1,2$	$10,5 \pm 1,1$
FSH 75 UI (ampolas)	$9,0 \pm 7,9$	$8,3 \pm 5,2$
hMG 75 UI (ampolas)	$26,8 \pm 9,5$	$24,6 \pm 8,7$
Endométrio (mm)*	$10,8 \pm 2,4$	$11,5 \pm 2,0$
E2 (pg/mL)*	$2.366,2 \pm 355,4$	$2.026,8 \pm 373,2$
P (ng/mL)*	$1,05 \pm 0,5$	$0,82 \pm 0,3$

EMP, erro médio padrão

^a NS, não significativo

* No dia da administração do hCG

Tabela III. Comparação da incidência de dificuldade encontrada na transferência embrionária entre os grupos sem (grupo A) e com (grupo B) transferência de “prova” prévia à transferência embrionária real.

Dificuldade	Grupo A ^a	Grupo B		P
		Trf. Prova ^b	Trf. Real ^c	
Ausente	52 (74,3%)	187 (81,7%)	215 (93,9%)	^{a,b} 0.358
Presente	18 (25,7%)	42 (18,3%)	14 (6,1%)	^{a,c} 0.000 ^{b,c} 0.000

Tabela IV. Correlação entre a transferência de “prova” e a transferência embrionária real no grupo B.

Dificuldade	Transferência Real	
	Presente	Ausente
Transferência de Prova	9	7
	5	208

Sensibilidade: 64,3 %

Especificidade: 96,7 %

Valor Preditivo Positivo: 83,3 %

Valor Preditivo Negativo: 91,5 %

A transferência de “prova” possibilitou a identificação e correção do fator de dificuldade na transferência real em 33/42 (78,6%) ciclos de tratamento do grupo B. As manobras utilizadas para esta correção incluíram o aumento discreto da angulação do cateter de transferência (n=5), a troca do cateter de transferência (n=12) e/ou redução do ângulo cérvico-uterino através da tração do colo uterino com uma pinça de Pozzi (n=16) na transferência embrionária real. Por outro lado, a transferência embrionária real foi difícil em 5/187 (2,7%) ciclos previamente classificados como fáceis na transferência de “prova”.

No grupo A, as manobras utilizadas para a realização da transferência embrionária dos casos com dificuldade incluíram a tração do colo uterino com uma pinça de Pozzi e a dilatação do orifício interno com histerômetro (n=9), a tração do colo uterino com uma pinça de Pozzi e a introdução de guia metálico no canal cervical (n=6) e, a tração do colo uterino com uma pinça de Pozzi, dilatação do orifício interno com histerômetro e a introdução de guia metálico no canal cervical (n=3). Nos casos de transferência real difícil do grupo B, as manobras utilizadas para a realização do procedimento incluíram a tração do colo uterino com uma pinça de Pozzi e a dilatação do orifício interno com histerômetro (n=7), a tração do colo uterino com uma pinça de Pozzi e a introdução de guia metálico no canal cervical (n=3) e, a tração do colo uterino com uma pinça de Pozzi, dilatação do orifício interno com histerômetro e a introdução de guia metálico no canal cervical (n=4).

A análise da ponta do cateter após a realização da transferência embrionária no grupo A revelou a ausência e a presença de sangue e/ou muco cervical em 40 (76,9%) e 12 (23,1%) ciclos com transferência fácil e em 2 (11,1%) e 16 (88,9%) ciclos com transferência difícil, respectivamente, observando-se uma incidência significativamente maior (p=0.000) de sangue e/ou muco cervical na ponta dos cateteres de ciclos com transferência difícil. No grupo B, verificou-se a ausência e a presença de sangue e/ou muco em 161 (70,3%) e 68 (29,7%) ciclos com transferência fácil e em 1 (7,1%) e 13 (92,9%) ciclos com transferência difícil, respectivamente, observando-se uma incidência significativamente maior (p=0.000) de sangue e/ou muco cervical na ponta dos cateteres de ciclos com transferência difícil.

Os resultados clínicos dos ciclos de FIVETE são apresentados na Tabela V. O número médio de embriões transferidos por ciclo não revelou diferença entre os dois grupos (3,6±0,2 e 3,5±0,1; grupos A e B, respectivamente). A taxa de implantação / embrião transferido foi significativamente maior (p=0.007) no grupo B (18,9 %) quando comparada àquela do grupo A (10,2 %). As taxas de gestação clínica / transferência e de “bebê em casa” / paciente foram de 20,0 % (14/70) e 18,2% (12/66) para o grupo A e de 41,5 % (95/229) e 44,5 % (81/182) para o grupo B, mostrando uma diferença significativa entre os grupos (p= 0.03; p=0.01, respectivamente). A taxa de abortamento espontâneo foi similar nos dois grupos (14,3 % e 14,7 %, para os grupos A e B, respectivamente).

Tabela V. Comparação dos resultados clínicos em ciclos de fertilização *in vitro* no grupo de pacientes sem (grupo A) e com (grupo B) transferência de “prova” prévia à transferência embrionária real.

	Grupo A		Grupo B		P
	N	%	N	%	
Embriões transferidos	3,6±0,2	—	3,5±0,1	—	0.703
Implantação/embrião transferido	26/254	10,2	154/814	18,9	0.007
Gestação clínica/transferência	14/70	20,0	95/229	41,5	0.03
Abortamento espontâneo	2/14	14,3	14/95	14,7	0.717
“Bebê em casa”/paciente	12/66	18,2	81/182	44,5	0.01
Média±Erro Médio Padrão					

A Tabela VI compara as taxas de gestação de acordo com a ausência ou presença de dificuldade verificada na transferência embrionária real, dos grupos A e B. Apesar de não demonstrar diferença estatisticamente significativa, as taxas de gestação foram menores nos ciclos com transferência difícil (5,5 % e 14,3 %, grupos A e B, respectivamente), quando comparadas àquelas de ciclos com transferência fácil (25,0 % e 43,2 %, grupos A e B, respectivamente).

Discussão

As taxas de sucesso em ciclos de FIVETE dependem diretamente das características clínico-laboratoriais dos casais e do grau de proficiência da clínica na qual o tratamento é realizado. O primeiro fator não pode ser alterado e o segundo pode ser subdividido em duas categorias: procedimentos

Tabela VI. Comparação das taxas de gestação, de acordo com a ausência ou presença de dificuldade na transferência embrionária real, entre os grupos de pacientes sem (grupo A) e com (grupo B) transferência de “prova” prévia à transferência embrionária real.

Dificuldade	Grupo A			Grupo B			P
	N	G	%	N	G	%	
Ausente	52	13	25.0	215	93	43.2	NS
Presente	18	1	5.5	14	2	14.3	NS
Total	70	14	20.0	229	95	41.5	0.03

NS, não significativo

laboratoriais e clínicos. Os procedimentos laboratoriais apresentaram nos últimos anos uma melhora acentuada tanto nas técnicas de inseminação como nas de cultivo de gametas/embriões. Com relação aos procedimentos clínicos, o papel do especialista em reprodução humana fica limitado à determina-

ção do regime de hiperestimulação ovariana controlada, à aspiração folicular e à transferência embrionária. A incorporação de novas drogas aos esquemas terapêuticos utilizados para a indução da ovulação em ciclos de FIVETE possibilitou taxas de recuperação de oócitos maduros entre 60-90% e uma redução significativa das taxas de cancelamento dos ciclos de tratamento. Contudo, apesar da transferência embrionária representar a última etapa decisiva para a obtenção da gestação após a realização de um ciclo de FIVETE, sendo por vezes responsável pelo seu sucesso ou falha, pouca atenção tendo sido dada a esta etapa.

O objetivo da transferência embrionária consiste em colocar embriões de boa qualidade no interior da cavidade endometrial de maneira confiável e mais atraumática possível (cateter de transferência sem qualquer vestígio de muco ou sangue em sua superfície externa). Considerando-se que a colocação dos embriões no interior da cavidade endometrial é realizada preferencialmente através do colo uterino na maioria dos programas de FIVETE, admite-se que dificuldades técnicas ocorram em algumas pacientes com alterações anatômicas do canal cervical e que a experiência do especialista também tenha um papel importante no sucesso do procedimento. Leeton *et al.* (1982) definiram transferência difícil como aquela que requer longos períodos de manipulação para a passagem do cateter através da cérvix e demonstraram que a gestação só ocorreu quando embriões morfológicamente normais foram colocados sem dificuldade na cavidade endometrial. Em seu estudo, Wood *et al.* (1985) analisaram 867 transferências de embriões e classificaram 28 como muito difíceis e 11 como impossíveis. Somente uma (3,6%) das 28 transferências classificadas como muito difíceis resultou em gestação. O estudo de Mansour *et al.* (1990) demonstrou que transferências embrionárias difíceis determinavam taxas significativamente menores de implantação e de gestação (1,0% e 4,0%, respectivamente) quando comparadas àquelas de transferências fáceis (6,7% e 20,4%, respectivamente) e que a retenção embrionária no cateter de transferência causaria um efeito negativo sobre o resultado do ciclo de FIVETE. Visser *et al.* (1993) relataram uma queda da taxa de gestação de 20,3% para 3,0% quando um ou mais embriões ficaram retidos no cateter após a transferência. Karande *et al.* (1999) e Hearn-Stokes *et al.* (2000) observaram que as taxas de implantação variavam significativamente entre os médicos que realizavam as transferências embrionárias, atribuindo um “fator médico” sobre os resultados irregulares dos ciclos de FIVETE em uma determinada clínica.

A dificuldade da passagem do cateter contendo os embriões para o interior da cavidade endometrial pode ocorrer em 3 pontos distintos: no colo uterino, em seus orifícios externo e interno e, no corpo uterino, na própria cavidade endometrial. A dificuldade de passagem do cateter através do orifício externo é raramente encontrada, a menos que a paciente tenha sido submetida a uma cirurgia prévia (p.ex: conização/amputação do colo uterino). Por outro lado, o orifício interno do colo uterino representa o local que oferece dificuldade de maneira mais freqüente para a realização do procedimento. Neste ponto, a dificuldade pode estar relacionada a dois fatores: 1) a própria passagem através do orifício interno e; 2) a angulação existente entre o canal cervical e a cavidade endometrial. A presença de um canal cervical estreito e tortuoso em algumas pacientes pode determi-

nar a retenção do cateter de transferência nas dobras do endotélio cervical, tornando extremamente difícil o seu posicionamento no interior da cavidade uterina. Paralelamente, a mudança da curvatura cérvico-uterina, devido à alteração da distensão vesical ou por efeito do aumento ovariano resultante de hiperestímulo, também pode dificultar a transferência embrionária. Provavelmente, a tentativa de vencer esta angulação, utilizando-se um cateter maleável, estaria associada à dificuldade encontrada no procedimento. Finalmente, pode observar-se a dificuldade no interior da cavidade endometrial devido a uma patologia uterina (p.ex: sinéquia, mioma submucoso), que seria facilmente identificada em investigação prévia da paciente.

Objetivando reduzir a taxa de dificuldade encontrada na transferência embrionária e, conseqüentemente, o seu resultado desfavorável sobre as taxas de gestação em ciclos de FIVETE, várias clínicas de fertilização assistida adotaram a transferência de “prova” como procedimento rotineiro anteriormente à transferência real (Mansour *et al.*, 1990; Knutzen *et al.*, 1992; Sharif *et al.*, 1995). Em seu estudo, Mansour *et al.* (1990) dividiram de maneira randomizada controlada 335 pacientes selecionadas para FIVETE em dois grupos de acordo com a realização (grupo A) ou não (grupo B) de transferência de “prova” previamente ao ciclo de tratamento. Os autores observaram dificuldade na transferência embrionária em 50 (29,8%) casos no grupo B e em nenhum caso do grupo A. Adicionalmente, as taxas de gestação e de implantação no grupo A (22,8% e 7,2%) foram significativamente maiores do que aquelas do grupo B (13,1% e 4,3%). A menor taxa de gestação verificada no grupo B foi atribuída à dificuldade encontrada na transferência dos embriões. Com base nestes resultados, os autores preconizam a realização da transferência de “prova” com o objetivo de individualizar a escolha do tipo de cateter utilizado na transferência real e obter os melhores resultados para cada paciente.

No presente estudo, a prevalência da dificuldade para a realização da transferência embrionária com a cânula de Tefcat (Cook OB/GYN, EUA) na população estudada foi de 20,1%, em acordo com o resultado obtido por Mansour *et al.* (1990). Por outro lado, a transferência de “prova” possibilitou a identificação e a correção de fatores de dificuldade que poderiam interferir negativamente na transferência real de 33 ciclos de FIVETE, reduzindo deste modo a prevalência da dificuldade para 6,1%. As intervenções utilizadas como resultado da transferência de “prova” foram uma modificação discreta da angulação do cateter de transferência (n=5), a troca do cateter de transferência (n=12) e/ou a redução do ângulo cérvico-uterino através da tração do colo uterino com uma pinça de Pozzi (n=16). A redução da prevalência da dificuldade verificada na transferência real, no grupo de pacientes submetidas à transferência de “prova”, foi refletida através do aumento significativo das taxas de gestação clínica/transferência (41,5%) e de implantação/embrião transferido (18,9%) neste grupo.

Os elevados valores preditivos positivo (83,3%) e negativo (91,5%) da transferência de “prova” utilizando-se o cateter Tefcat (Cook OB/GYN, USA) neste estudo, tornam este procedimento uma ferramenta útil, apesar do aumento de custo que esta etapa acrescentaria ao ciclo de tratamento, para a previsão e prevenção da dificuldade, através da adoção de medidas que corrigiriam esta dificuldade antes da transferência real dos embriões, evitando deste modo os efeitos desfa-

voráveis que uma transferência difícil poderia exercer sobre o ciclo de FIVETE. A elevada especificidade do procedimento (96,7%), refletindo o grupo de pacientes com transferência de “prova” e real sem dificuldade, teria o efeito de reforço positivo tanto para o ginecologista responsável pelo procedimento como para a paciente reduzindo o grau de ansiedade com relação à transferência embrionária real.

Por outro lado, o alto índice de falso negativo (35,7%) do presente estudo poderia estar associado ao fato de que a transferência de “prova” foi realizada no dia da aspiração folicular e não no dia da transferência real. Como o útero é uma estrutura móvel, é possível que o seu eixo longitudinal e o ângulo cérvico-uterino sejam diferentes daqueles observados no dia da transferência de “prova”, quer por uma alteração do volume ou posição do(s) ovário(s), quer por uma diferença no grau de repleção vesical, apesar de todas as pacientes terem sido orientadas para esvaziar completamente a bexiga antes dos dois procedimentos, dificultando a progressão do cateter de transferência no canal cervical e através do orifício interno do colo uterino. Deste modo, a mudança da realização da transferência de “prova” para momentos antes da realização da transferência real dos embriões poderia contribuir para a redução do índice de falso negativo melhorando a sensibilidade do procedimento. Em seu estudo, Sharif *et al.* (1995) realizaram a transferência de “prova” imediatamente antes da transferência embrionária real em 113 ciclos de FIVETE, verificando que cada transferência real representou a reprodução exata de sua respectiva transferência de prova, refletindo uma concordância de 100,0% entre os dois procedimentos. As taxas de gestação clínica/transferência (41,5%) e de implantação embrionária / embrião transferido (20,6%) relatadas afastam o temor de que a transferência de “prova”, realizada momentos antes da transferência real, pudesse determinar um trauma endometrial, com conseqüente redução da taxa de gestação.

Vários autores demonstraram que dificuldades técnicas encontradas no momento da transferência embrionária reduzem de maneira significativa as taxas de implantação e de gestação clínica (Leeton *et al.*, 1982; Mansour *et al.*, 1990; Visser *et al.*, 1993). No presente estudo, as taxas de gestação foram menores nos ciclos com transferência classificada como difícil (5,5 % e 14,3 %, grupos A e B, respectivamente), do que aquelas verificadas nos ciclos com transferência fácil (25,0 % e 43,2 %, grupos A e B, respectivamente), apesar de não se observar diferença estatisticamente significativa, provavelmente devido à amostra pequena de ciclos com transferência difícil. Em oposição, Tur-Kaspa *et al.* (1998), analisando prospectivamente 854 ciclos consecutivos, não observaram diferença nas taxas de gestação quando compararam ciclos com transferência fácil (23,3 %) àqueles com diferentes graus de dificuldade requerendo manipulação uterina excessiva (aumento de força para a realização do procedimento, tração cervical e/ou trauma) (23,6 %), dilatação cervical (23,8 %) ou tentativas múltiplas de transferência (embriões retidos no cateter) (29,6 %). Contudo, estes autores não avaliaram o efeito da contaminação da ponta do cateter de transferência com muco e/ou sangue sobre as taxas de gestação nos diferentes grupos estudados.

Vários autores discutiram o papel dos contaminantes do cateter durante a transferência de embriões e, embora não se tenha provado de maneira conclusiva que níveis limitados de

contaminantes causem uma redução das taxas de gestação, a maioria dos autores concorda que a contaminação do cateter de transferência com sangue e/ou muco cervical deve ser evitada sempre que possível. A manipulação uterina excessiva, presente nos casos de transferência difícil, estaria associada a três fatores: a) o trauma endometrial causado pelo instrumento utilizado na dilatação do orifício interno do colo uterino poderia determinar um sangramento local e, os embriões presos em um coágulo sanguíneo não estabeleceriam contato com a superfície endometrial; b) a ponta do guia metálico utilizado para vencer a resistência do canal cervical poderia levar muco e/ou sangue para o interior da cavidade endometrial, separando deste modo os embriões da superfície endometrial e, por conseguinte, prejudicando o processo de implantação e; c) uma reação endometrial à lesão provocada pelo instrumento utilizado na dilatação do orifício interno do colo uterino e/ou guia metálico poderia causar uma refratariedade à implantação embrionária. Estes três fatores poderiam explicar as taxas reduzidas de gestação verificadas nos ciclos com transferência embrionária difícil do presente estudo, uma vez que a taxa de contaminação da ponta do cateter de transferência com sangue e/ou muco cervical foi significativamente maior nestes ciclos do que aquela verificada em ciclos com transferência fácil, tanto do grupo A como B.

Em conclusão, o presente estudo sugere que a transferência de “prova” representa uma ferramenta diagnóstica confiável não somente antecipando prováveis dificuldades que poderiam ser encontradas na transferência embrionária real, mas também fornecendo informações importantes para evitar estas dificuldades. Uma vez encontrada a dificuldade para a realização do procedimento na transferência de “prova”, esta permite a definição da estratégia mais apropriada para a transferência embrionária real através da escolha do melhor cateter de transferência, da correção do ângulo cérvico-uterino e do mapeamento do canal cervical e cavidade uterina (direção e distância de inserção do cateter), reduzindo deste modo a possibilidade de uma transferência inesperadamente difícil e, conseqüentemente, aumentando as chances de uma implantação bem sucedida e de gestação para cada paciente.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the predictive value of mock embryo transfer (mET) performed immediately before transvaginal follicle aspiration and its influence on the outcome of real embryo transfers (rET) in a human *in vitro* fertilization (IVF) program.

INTERVENTION: Mock embryo transfer performed immediately before transvaginal follicle aspiration.

MATERIALS AND METHODS: The IVF outcome of 70 cycles (group A) without previous mET was compared to that of 229 cycles (group B) in which mET was performed immediately before the oocyte retrieval to map the cervical canal and establish the best strategy for rET. All rET in group A and mET in group B were performed with the same catheter (Tefcat – Cook, USA). In group B, rET were performed with Tefcat catheter (Cook, USA) and T.D.T. catheter (Prodimed, France) in 217 and 12 cycles, respectively.

RESULTS: The mean(\pm SEM) number of embryos transferred was similar in both groups (3.63 \pm 0.21 and 3.54 \pm 0.14; groups A and B, respectively). Difficulty in embryo transfer was present in 18/70 (25.7%) cycles in group A, in 42/229 (18.3%) cycles of mET and in 14/229 (6.1%) cycles of rET in group B, revealing no difference ($p=0.358$) when group A and mET in group B were compared, but a significant decrease in the incidence of difficulty in rET when compared to that in mET and in group A ($p=0.000$; $p=0.000$, respectively). The prevalence of difficult ET in this population was 20.1% (60/299). The sensibility, specificity, negative and positive predictive values were: 64.3%, 96.7%, 83.3% and 91.5%, respectively. In group B, mET allowed the identification and correction of difficult rET in 33/42 (78.6%) cycles, by modifying the catheter angulation ($n=5$), by changing the rET catheter ($n=12$) or by reducing the uterocervical angle with a tenaculum ($n=16$). Conversely, ET was difficult in 5/187 (2.7%) cycles previously classified as easy in mET. Implantation rate/embryo transferred was significantly higher ($p=0.007$) in group B (18.9%) when compared to that in group A (10.2%). The clinical pregnancy rate/transfer was significantly lower ($p<0.03$) in group A (20.0%, 14/70), when compared to that in group B (41.5%, 95/229).

CONCLUSION: The present study suggests that mock embryo transfer performed immediately before transvaginal follicular aspiration represents a reliable screening tool not only to predict difficult ETs but also providing information to overcome that difficulty. It allows the establishment of the most appropriate strategy of rET through the determination of the most suitable transfer catheter, the correction of the uterocervical angle and the cervical canal and uterine cavity mapping (direction and distance of the catheter insertion), increasing, therefore, the chances of successful implantation.

UNITERMS: Embryo Transfer; In Vitro Fertilization; Infertility

Referências Bibliográficas

- Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I.** Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet* 1993;10:31.
- Arny M, Quagliarello J.** Semen quality before and after processing by a swim-up method: relationship to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1987;48:643.
- Dawson KJ, Conaghan J, Oстера GR, Winston RML, Hardy K.** Delaying transfer to the third day post-insemination, to select non-arrested embryos, increases development to the fetal heart stage. *Hum Reprod* 1995;10:177.
- Gardner DK, Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, Schoolcraft WB.** Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril* 1998;69:84.
- Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars, JH.** Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;74:80.
- Karande VC, Morris R, Chapman C, Rinehart J, Gleicher N.**

Impact of the "physician factor" on pregnancy rates in a large assisted reproductive technology program: do too many cooks spoil the broth? *Fertil Steril* 1999;71:1001.

- Knutzen V, McNamee PI, Stratton CJ, Huang TT, Sher G, Soto-Albors C.** Mock embryo transfer in early luteal phase, the cycle before *in vitro* fertilization and embryo transfer: a descriptive study. *Fertil Steril* 1992;57:156.
- Leeton J, Trounson A, Jessup D, Wood C.** The technique for human embryo transfer. *Fertil Steril* 1982;38:156.
- Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI.** Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:678.
- Nabi A, Awonuga A, Birch H, Barlow S, Stewart B.** Multiple attempts at embryo transfer: does this affect in-vitro fertilization treatment outcome? *Hum Reprod* 1997; 12:1188.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC.** Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17.
- Pazdzioro S, Tulchinsky D.** Modified hysterosalpingography catheter for embryo transfer and intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1993;10:308.
- Perin PM, Maluf M, Neves PA, Perin D.** Efeitos da anestesia endovenosa total com alfentanil e/ou propofol utilizada para a aspiração folicular dirigida por ultra-sonografia transvaginal sobre os óocitos humanos em ciclos de fertilização *in vitro* e transferência de embriões. *Reprod Climat* 1996;11:192.
- Perin PM, Maluf M.** Influência de dois cateteres de transferência de embriões sobre as taxas de gestação em um programa de fertilização *in vitro* humana. *Reprod Climat* 1999;14:81.
- Sharif K, Afnan M, Lenton W.** Mock embryo transfer with the full bladder immediately before the real transfer for in-vitro fertilization treatment: the Birmingham experience of 113 cases. *Hum Reprod*, 1995;10:1715.
- Speirs AL.** The changing face of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1390.
- Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D, Levron J, Shulman A, Dor J.** Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect in-vitro fertilization pregnancy rates or outcome. *Hum Reprod* 1998;13:2452.
- Veeck LL.** Typical morphology of the human oocyte and conceptus. In: Brown CL, editor. Atlas of the human oocyte and early conceptus, volume 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991:1.
- Visser DS, Fourie FLER, Kruger HF.** Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1993;10:37.
- Wisanto A, Janssens R, Deschacht J, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC.** Performance of different embryo transfer catheters in a human in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1989;52:79.
- Wood C, McMaster R, Rennie G, Trounson A, Leeton J.** Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1985;43:245.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 03/10/2000

Aprovado em: 12/03/2001

Crítérios clínicos e laboratoriais mínimos para diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos

Minimal clinical and laboratorial criterions for polycystic ovarian disease diagnosis

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

RESUMO:

OBJETIVOS: Avaliar as características clínicas e laboratoriais das pacientes portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos, segundo critérios da Conferência de Consenso (1990).

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Em 78 pacientes com SOP, foram avaliados idade, padrão menstrual, queixa principal, antecedentes pessoais e familiares, acne, hirsutismo, acantose nigricans, galactorréia, IMC, a relação cintura / quadril e LH, FSH, PRL, T3, T4, TSH, T, S-DHEA, 17OHP, glicemia e insulina de jejum e ultra-sonografia pélvica ou transvaginal.

RESULTADOS: Cerca de 75% das pacientes tinham entre 21 aos 34 anos. As principais queixas foram irregularidade menstrual (85,9%) e infertilidade (23%). O padrão menstrual mais freqüente foi a oligomenorréia (50%), seguida da amenorréia (41%). O sinal mais freqüente foi a obesidade, acantose nigricans e hirsutismo (47,2%, 39,7% e 38,5%, respectivamente). A maioria das pacientes tinha distribuição de gordura tipo androgênica (68,2%). Pode-se observar uma correlação positiva entre os níveis de testosterona e insulina jejum ($r=0,86$, $p<0,001$).

CONCLUSÕES: Os principais achados foram a oligomenorréia, obesidade e distribuição de gordura tipo androgênica. Os níveis médios de testosterona e insulina plasmáticos estiveram nos limites superiores de normalidade, com uma correlação positiva entre eles. Nenhum sinal ou sintoma, além da irregularidade menstrual e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, estiveram presentes na totalidade das pacientes estudadas.

UNITERMOS: Ovários policísticos; Anovulação crônica hiperandrogênica

Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) tem sido alvo de investigações e controvérsias há mais de 5 décadas. Apesar disso, uma descrição completa de sua etiologia e patogênese continua indefinida, devido, entre outras razões, ao largo espectro de sinais, sintomas, alterações laboratoriais e anatomo-patológicas encontradas na SOP (Guzick, 1998). Com base na diversidade clínica e indefinição do quadro etiológico, outros nomes tem sido propostos, como anovulação crônica por retrocontrole impróprio (Rebar, 1984) ou anovulação crônica hiperandrogênica (Lobo, 1984).

À luz dos conhecimentos atuais, aceita-se que a SOP represente um quadro final de múltiplas anormalidades endócrinas, envolvendo diferentes setores do organismo num círculo vicioso que se auto-perpetua.

Em 1990, durante a conferência de consenso do Instituto Nacional da Saúde e do Instituto da Saúde da Criança e do Desenvolvimento Humano dos EUA, a definição dos crité-

rios diagnósticos da SOP incluíram a irregularidade menstrual e o excesso de androgênio, clínico e/ou laboratorial (Zawadzki & Dunaif, 1992). A resistência à insulina e hiperinsulinemia, níveis elevados da relação LH/FSH e imagem ultra-sonográfica de microcistos ovarianos não foram considerados imprescindíveis para o diagnóstico (Guzick, 1998).

Apesar do consenso, foi observado um baixo grau de concordância entre os debatedores. Nenhum critério diagnóstico foi considerado, ao mesmo tempo, por mais de 64% dos 58 participantes da conferência de consenso (Guzick, 1998).

Portanto, o objetivo do presente trabalho foi de avaliar as características clínicas e laboratoriais mais freqüentes das pacientes portadoras da SOP, definida com base nos critérios mínimos estabelecidos pela conferência de consenso.

Metodologia

Foram analisadas 78 pacientes portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica da Disciplina de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas, Maternidade da Encruzilhada, no período de março de 1998 a junho de 1999.

Os critérios diagnósticos da Síndrome dos Ovários

Instituição: Disciplina de Tocoginecologia
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade de Pernambuco
Recife PE
Endereço para Correspondência:
Rua Bruno maia 217/ 1001 – Graças
Cep: 52011-110 – Recife – PE
Fone 0(xx)81 221-2017

Policísticos, foram:

- **anovulação crônica**, traduzida por alterações menstruais habituais tipo oligomenorréia ou amenorréia (intercaladas ou não por períodos de hemorragia disfuncional), associadas ou não a níveis de LH superior a 20 mU/ml, e/ou relação LH/FSH superior a 2,0, e,

- **hiperandrogenismo**, traduzido por pelo menos uma das manifestações clínicas do excesso de androgênios, como, hirsutismo, acne, alopecia androgenética, e/ou níveis séricos de testosterona total superiores a 80 ng/dl.

Foram avaliados dados da história clínica (faixa etária, padrão menstrual, queixa principal, antecedentes pessoais e familiares), dados do exame físico (acne, hirsutismo, acantose nigricans, galactorréia, obesidade, avaliada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), e distribuição da gordura corporal, avaliada pela relação cintura / quadril) e exames complementares como dosagens hormonais (LH, FSH, LH/FSH, Prolactina (PRL), T3, T4, TSH, Testosterona Total (T), Sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), 17 alfa hidroxiprogesterona (17OHP), glicemia de jejum, insulina de jejum e ultra-sonografia pélvica ou transvaginal.

O IMC foi calculado dividindo-se o peso corporal (Kg) pela altura (m) ao quadrado (Keys *et al.*, 1972). Considerou-se obesidade quando o IMC > 30 kg/m² (Kopelman, 1994). A relação entre cintura e quadril (C/Q) foi calculada dividindo-se a menor circunferência entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca (cm) pela maior circunferência medida sobre os grandes trocanteres (cm), segundo a Organização Mundial de Saúde, 1988. Considerou-se a distribuição de gordura corporal como ginecóide quando a C/Q < 0,8 e androgênica quando C/Q ≥ 0,8 (Kooy & Seidell, 1993).

Os hormônios LH, FSH, PRL e TSH foram dosados pelo método fluoroimunométrico, T3 e T4 pelo método de fluoroimunoensaio, S-DHEA, T, 17OHP e insulina jejum pela técnica de radioimunoensaio, glicemia jejum pelo método enzimático de glicose oxidase. A faixa de normalidade para cada um deles está descrita a seguir: LH (4-20 mU/ml), FSH (4-20 um/ml), PRL (4-25 ng/ml), T (20-80 ng/dl), S-DHEA (até 400 mcg/dl), 17OHP (até 300 ng/dl), glicemia (70-110mg/dl), insulina jejum (2,5-25mU/L), T3 (70-200 ng/dl), T4 (5,3-12 mcg/dl), TSH (0,5-4,2mU/ml).

Os exames ultra-sonográficos foram realizados, sempre que possível pelo mesmo ultra-sonografista, num aparelho Aloka SSD 500.

Os resultados serão apresentados em gráficos e tabelas. Na análise estatística foram utilizadas médias, desvios e porcentagens e, para o estudo de correlação entre duas variáveis, o coeficiente de correlação de Spearman (*rs*). Considerou-se um nível de significância estatística de 5%.

Resultados

A média de idade das pacientes estudadas foi de 25,4 ± 4,2 anos. A idade média da menarca foi de 12,8 ± 1,6 anos. Cerca de 75% das pacientes encontravam-se na faixa dos 21 aos 34 anos (Tabela I).

Tabela I: Distribuição das pacientes com SOP, de acordo com a faixa etária

Faixa etária (anos)	No.	%
15 - 20	4	5,1
20 -25	28	35,9
25 -30	31	39,7
30 -35	14	18,0
≥ 35	1	1,3
Total	78	100,0

Dentre as principais queixas apresentadas pelas pacientes está a irregularidade menstrual (85,9%), seguida da infertilidade (23%) (Tabela II).

Tabela II: Distribuição das pacientes com SOP, de acordo com as queixas.

Queixas*	No.	%
Irregularidade menstrual	67	85,9
Infertilidade	18	23,0
Aumento pelos	15	19,2
Aumento peso	14	18,0
Acne	1	1,3

* algumas pacientes referiram mais de uma queixa

Analisando-se a Tabela III, pode-se observar que o padrão menstrual referido pelas pacientes com mais frequência foi a oligomenorréia (50%), seguida da amenorréia (41%). Apenas 5% das pacientes eram eumenorréicas.

Tabela III: Distribuição das pacientes com SOP, de acordo com o padrão menstrual

Padrão menstrual	No.	%
Eumenorréicos	4	5,1
Oligomenorréicos	37	50,0
Amenorréicos	32	41,0
Hipermenorrágicos	19	24,3

* algumas pacientes referiram mais de um padrão menstrual

Analisando os antecedentes pessoais, observamos que apenas 1,3% das pacientes referiam diabetes melitus e 3,8% referiam hipertensão arterial. No entanto, ao analisarmos os antecedentes familiares observamos que a incidência de diabetes melitus foi de 37,2%. A SOP apareceu em 6,4% dos antecedentes familiares.

Os principais sinais observados durante o exame clínico das pacientes estão apresentados na Tabela IV. Destes, o sinal mais frequentemente visto foi a obesidade (47,2%), seguida pela acantose nigricans e hirsutismo (39,7% e 38,5%, respectivamente)

Tabela IV: Distribuição das pacientes com SOP, de acordo com os sinais observados no exame clínico.

Sinais *	No.	%
Obesidade	35	47,2
Acantose nigricans	31	39,7
Hirsutismo	30	38,5
Acne	5	6,4
Galactorréia	4	5,1
Sem alterações	8	10,3

* algumas pacientes apresentaram mais de um sinal

O padrão de distribuição da gordura corporal, classificada em androgênica e ginecóide e, estimada através da relação das medidas da cintura e quadril (C/Q), conforme descrito na metodologia, está apresentada na Tabela V. Pode-se observar que a maioria das pacientes deste estudo tinham distribuição de gordura tipo androgênica (68,2%).

Tabela V: Distribuição das pacientes com SOP, de acordo com o padrão de distribuição da gordura corporal.

Relação C/Q	No.	%
< 0,8	22	31,8
≥ 0,8	47	68,2
Total*	69	100,0

* 9 pacientes não tinham este dado

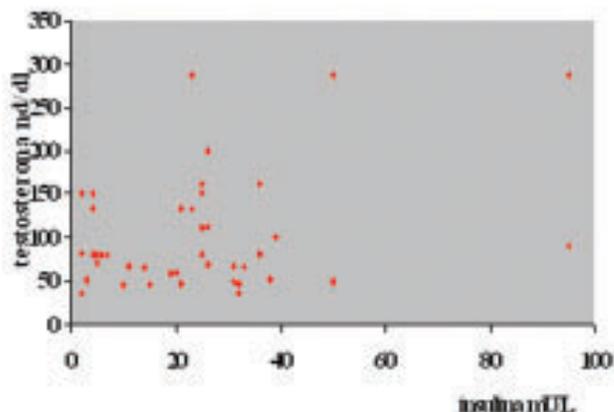
A Tabela VI mostra os níveis plasmáticos das gonadotrofinas, prolactina, hormônios tireoideanos e androgênicos das pacientes portadoras da SOP (X= média, SD=desvio padrão, Vmin=valor mínimo, Vmax=valor máximo).

Tabela VI: Níveis hormonais plasmáticos das pacientes portadoras da SOP

Hormônios	Média	Desvio	Val.mínimo	Val.máximo
LH (mU/ml)	11,2	6,3	2,8	31,0
FSH (um/ml)	10,5	6,4	2,1	35,0
LH/FSH	1,4	0,7	0,9	3,9
PRL (ng/ml)	16,7	8,4	2,1	41,0
T3 (ng/dl)	139,0	29,0	72,0	209,0
T4 mcg/dl)	8,8	1,6	3,4	12,6
TSH (um/ml)	2,3	2,1	0,1	12,4
Testosterona (ng/dl)*	93,4	50,8	18,6	287,0
S-DHEA (mcg/dl)***	258,0	116,0	21,0	767,0
17OHP (ng/dl)****	281,0	105,0	46,0	390,0
Glicemia jejum (mg/dl)	79,0	12,8	47,0	118,0
Insulina jejum (mU/l)**	23,0	20,8	2,0	95,0

* em 67 pacientes ** em 51 pacientes *** em 32 pacientes
**** em 17 pacientes

Analisando a figura 1, pode-se observar uma correlação entre os níveis de testosterona de jejum e os níveis de insulina de jejum, com um coeficiente de correlação de Spearman de 0,86, o que foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

**Figura 1:** Correlação entre os níveis de insulina de jejum e testosterona total

A Tabela VII mostra as características ultra-sonográficas dos ovários das pacientes estudadas. Ovários aumentados de volume e/ou policísticos foram observados em 62,3% dos casos.

Tabela VII: Distribuição das pacientes de acordo com as características ultra-sonográficas dos ovários das pacientes portadoras da SOP.

Ultra-som dos ovários	No.	%
Aumento	1	1,9
Policísticos	16	30,2
Aumento+policísticos	16	30,2
Normais	20	37,7
Total	53*	100,0

*25 pacientes não tinham esse dado

Discussão

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), conhecida também como Anovulação Crônica Hiperandrogênica, é uma das enfermidades endócrinas mais comuns, com características clínicas e bioquímicas bastante heterogêneas. Os critérios diagnósticos da SOP adotados neste estudo foram baseados no consenso do Instituto Nacional da Saúde e do Instituto da Saúde da Criança e do Desenvolvimento Humano realizado nos Estados Unidos, em 1990. Definiu-se como critérios diagnósticos a anovulação crônica e o hiperandrogenismo (Zawadzki & Dunaif, 1992).

Como hiperandrogenismo foram consideradas as manifestações clínicas evidentes de excesso de atividade androgênica, como o hirsutismo, acne, ou alopecia e/ou níveis plasmáticos elevados de androgênicos, como a testosterona ou androstenediona. A anovulação crônica, por sua vez, foi definida como perturbações menstruais tipo oligomenorréia, amenorréia, ou sangramento uterino

disfuncional, associadas ou não ao aumento dos níveis de LH, e/ou uma relação LH/FSH >2 .

Cerca de dois terços das pacientes tinham entre 21 e 34 anos, o que reforça o fato da SOP ser um distúrbio endócrino de mulheres em idade reprodutiva (Koivunen *et al*, 1999).

Segundo Guzick (1998), as maiores razões pelas quais as portadoras da SOP procuram avaliação médica são os distúrbios menstruais (80%), infertilidade (74%) e hirsutismo (69%). As principais queixas das pacientes neste estudo foram os distúrbios menstruais, em 86% dos casos, concordantes com os dados encontrados na literatura, a infertilidade em 23% e o hirsutismo em 19%. A baixa incidência da infertilidade, quando comparada com a observada por outros autores (Goldzieher & Green, 1963), pode ser explicada pelo fato da infertilidade ter sido abordada apenas como uma queixa referida pela paciente, sem ter sido empregada a propedêutica necessária para confirmá-la em outras que não manifestavam desejo de engravidar, além do fato do grupo ser heterogêneo em relação a atividade sexual, ou seja, havia pacientes virgens no grupo estudado. Somado a isso, há o fato de que, embora a SOP seja caracterizada tipicamente por oligoovulação, em alguns momentos pode ocorrer a ovulação e conseqüente concepção espontâneas (Guzick, 1998). Já em relação ao aumento de pelos sua incidência foi inferior no nosso estudo, quando comparado aos dados da literatura (Goldzieher & Green, 1963), tanto como queixa principal (19%), quanto como sinal ao exame físico (38,5%). É interessante destacar que essa manifestação clínica pode, de fato, ser variável de acordo com o grupo estudado, já que a hiperandrogenemia pode estar presente sem qualquer expressão clínica em virtude das diferenças individuais na sensibilidade dos órgãos alvo dos androgênios (Dunaif, 1995).

O padrão menstrual mais freqüentemente observado em nosso estudo foi a oligomenorréia (50%), seguida pela amenorréia (41%). Apenas 5% das pacientes eram eumenorréicas, no momento da admissão, mas foram incluídas no estudo por referirem ciclos menstruais irregulares prévios, com eventuais períodos de regularidade. Há controvérsias na literatura se pacientes com ovários policísticos, hiperandrogenismo e menstruações regulares devam ser consideradas como portadoras da SOP. Elas não se encaixam na definição clássica, mas inegavelmente elas possuem vários aspectos em comum, sobretudo se ressaltarmos o que foi citado anteriormente, ou seja, eventualmente podem ocorrer ciclos ovulatórios espontâneos nas portadoras da síndrome.

A obesidade tem sido observada em 30-50% das pacientes portadoras da SOP (Dewailly, 1997), e esteve presente em 60% dos primeiros casos descritos por Stein & Leventhal, em 1935. Em nossa casuística, 47% das pacientes eram obesas. A causa da obesidade associada aos ovários policísticos permanece pouco clara. Geralmente as pacientes com SOP referem dificuldade em perder peso apenas com dieta ou exercício físico, o que sugere a possibilidade de um metabolismo *mais lento* nessas pacientes (Taylor, 1998). A termogênese pós-prandial, um componente do gasto energético diário parece estar diminuído nestas pacientes, o que contribui para a tendência ao ganho de peso (Robinson *et al*, 1992). Por outro lado, a obesidade tem sido responsabilizada pelo surgimento da anovulação crônica hiperandrogênica, já que o excesso de gordura corporal produz, por conversão periférica, um aumento dos níveis de estrona, uma diminuição dos níveis da SHBG, e uma resistência periférica a insulina, e hiperinsulinemia compensatória que resulta em

hiperandrogenismo ovariano (Frank, 1995).

Além do aumento absoluto do Índice de massa corporal, nas pacientes portadoras da SOP, o padrão de distribuição da gordura corporal é freqüentemente do tipo androgênica ou abdominal, ou seja, com predomínio de tecido adiposo no tronco, ao invés de no quadril, como é o padrão feminino, aumentando a relação cintura / quadril (Bringer *et al*, 1993). Em nosso estudo, 67% das pacientes apresentavam distribuição tipo androgênica, ou seja, uma relação cintura/quadril superior a 0,8. Este tipo de distribuição de gordura corporal tem sido observado mesmo em pacientes com índice de massa corporal normal e parece estar associado a um aumento da resistência periférica a insulina, que compensatoriamente provoca um estado de hiperinsulinemia (Pasquali *et al*, 1994). A insulina é, reconhecidamente, um hormônio estimulador da produção de androgênios ovarianos (Dunaif, 1995), que por sua vez, pode influenciar a distribuição de gordura corporal (Vague, 1956). A acantose nigricans, uma manifestação dermatológica, atualmente reconhecida como um marcador não específico da resistência periférica à insulina moderada a severa (Dunaif, 1992), apareceu em 40% das pacientes avaliadas neste estudo.

Analisando os níveis hormonais plasmáticos das pacientes estudadas, observamos que os níveis médios da testosterona plasmática e da insulina de jejum estavam ligeiramente aumentadas ou, pelo menos no limite superior da normalidade. Analisando a correlação entre os níveis de testosterona e insulina observou-se uma correlação estatisticamente significativa, entre estes dois hormônios. Essa correlação pode reforçar a hipótese de trabalhos anteriores (Barbieri *et al*, 1988; Dunaif, 1995), de que a insulina pode estimular as células da teca, aumentando a produção androgênica pelos ovários.

Os níveis basais médios das gonadotrofinas, LH e FSH, e a média da relação LH/FSH, das pacientes estudadas, mostraram valores dentro dos limites da normalidade. Os níveis plasmáticos basais das gonadotrofinas, assim como os valores da relação LH/FSH, embora sejam considerados importantes critérios diagnósticos da SOP, podem apresentar um amplo espectro de variação, de forma que níveis normais não excluem o estado anovulatório, desde que os ciclos menstruais mostrem um padrão sugestivo de anovulação (Zawadzki & Dunaif, 1992). Além disso, são descritas anormalidades apenas na pulsatilidade ou na atividade biológica das gonadotrofinas (Rebar, 1984), o que pode explicar os níveis normais desses hormônios em pacientes com a clínica da SOP.

Cerca de 62% das pacientes tinham, à ultra-sonografia, ovários aumentados de volume e/ou com aspectos de microcistos distribuídos na periferia do ovário. Yen (1986) descreveu ovários aumentados bilateralmente em 70 a 80% dos casos. Trabalhos recentes, principalmente após a ultra-sonografia transvaginal têm mostrado uma concordância de até 90% dos achados ultra-sonográficos com os achados clínicos e hormonais da SOP (Resener *et al*, 1992).

Outros autores, entretanto, demonstraram que não existe uma correlação do volume ovariano com os níveis de LH, com a produção de testosterona ou com a duração dos sintomas, sugerindo que o tamanho do ovário não indica severidade da SOP (Gadir *et al*, 1991).

De acordo com nossos resultados, nenhum sinal clínico ou laboratorial esteve presente na totalidade dos casos, embora mereçam destaques, pela frequência com que apare-

ceram, a obesidade, a acantose nigricans e a distribuição de gordura corporal tipo androgênica. Entretanto, a tentativa de ampliar os critérios diagnósticos da SOP além dos que foram recomendados na conferência de consenso, poderia subestimar os casos da anovulação crônica hiperandrogênica, que no cenário atual é vista como um distúrbio hormonal da mulher jovem, com potenciais conseqüências metabólicas e cardiovasculares em longo prazo, persistentes até a pós-menopausa (Bachmann, 1998, Cibula *et al*, 2000).

Conclusões

1. As principais queixas foram os distúrbios menstruais, principalmente tipo oligomenorréia, e a infertilidade.
2. A obesidade foi o achado mais freqüente ao exame físico, seguido pela acantose nigricans .
3. O padrão de distribuição de gordura corporal foi tipo androgênico na maioria das pacientes.
4. Observou-se uma correlação positiva entre insulina de jejum e testosterona plasmática
5. Nenhum sinal ou sintoma, além da irregularidade menstrual e hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, estiveram presentes na totalidade das pacientes estudadas.

ABSTRACT

OBJECTIVES: This paper objectives to evaluate clinical and hormonal profiles of women with polycystic ovarian syndrome (PCOS), as defined by Consensus Conference (1990).

PATIENTS AND METHODS: We evaluated in 78 PCOS patients age, menstrual cycles, main complaint, personal and familiar antecedents, acne, hirsutism, acanthosis nigricans, galactorrhea, BMI, waist-hip ratio, hormonal profiles and ultrasonographic criteria of PCOS.

RESULTS: The chief complaints were menstrual irregularity (85,9%), mainly oligo-menorrhea, and infertility (23%). The more frequent clinical signal was obesity (47,2%) and the majority of patients had an androgenic pattern of obesity (68,2%). It was observed a positive correlation between testosterone and insulin levels ($r=0,86$, $p<0,001$).

CONCLUSIONS: The main signals and simptoms were oligomenorrhea, obesity and abdominal pattern of obesity. The testosterone and insulin levels were within the normality range, with a positive correlation between testosterone and insulin levels. No signals or simptoms were present in all patients studied.

UNITERMS: Polycystic Ovarian Syndrome; Hiperandrogenic anovulation

Referências Bibliográficas

- Bachmann G.** Polycystic Ovarian Syndrome: Metabolic challenges and new treatment options. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179(6):87-8
- Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ.** The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50:197-212

- Bringer J, Lefebvre P, Boulet F et al.** Body composition and regional fat distribution in polycystic ovarian syndrome. Relationship to hormonal and metabolic profiles. *Annals of the New York Academy of Science* 1993; 687:115-123
- Cibula D; Cífková R; Fanta M; Poledne R; Zivny J; Skibová J:** Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2000;15:785-9
- Dewailly D.** Definition and significance of polycystic ovaries. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11(2):349-368
- Dunaif A.** Insulin resistance and hyperandrogenism. *Endocrinologist* 1992; 2:248-60
- Dunaif A.** Hyperandrogenic anovulation- A unique disorder of insulin action associated with a increased risk of non-insulin-dependen diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98 (suppl 1A): 33S-39S
- Frank S.** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853-61
- Gadir AA, Khatim MS, Mowafi RS.** Polycystic ovaries: do these represent a specific endocrinopathy? *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:300-5
- Goldzieher JW, Green JÁ.** Clinical and Biochemical features of Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14:631-53
- Guzick D.** Polycystic ovary syndrome: Symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am J Obstet Gynaecol* 1998; 179 (suppl 2):S89-93
- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N.** Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25:329
- Koivunen R, Laatikainen T, Tomás C et al.** The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:137-141
- Kooy K, Seidell JC.** Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes* 1993; 17:187
- Kopelman PG.** Investigation of obesity. *Clin Endocrinol* 1994; 41:703
- Pasquali R, Casimirri F, Venturoli D.** Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994; 6:706-13
- Rebar RW.** Gonadotrophin secretion in polycystic ovary disease. *Sem. Reprod. Endocrinol* 1984; 2:223-9
- Resener EV, Bailão LA, Reis RM et al.** Achados da ultra-sonografia endovaginal na Síndrome dos ovários policísticos. *Medicina* 1992; 25(1):21-2
- Robinson S, Chan SP, Spacey S et al.** Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol* 1992; 36:537-43
- Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-191
- Taylor AE.** Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (suppl 2):S94-100
- Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:20-34
- Yen SSC.** Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: Yen, SSC; Jaffe, RB eds.: *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia, WB.Sauders, 1986, 441-99
- Zawedzki JK, Dunaif A.** Diagnostic criteria for Polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif, a; Givens, JR, Haseltine, FP, Merrian, GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992 , p.377-84

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 27/10/2000

Aprovado em: 10/04/2001

Reprodução & Climatério - v. 16, nº 2, 2001

Prevalência dos fatores de risco para doença coronariana em mulheres no climatério atendidas na MEJC

Prevalence risk factors for coronary disease in climateric women attended in MEJC.

Maria da Guia de Medeiros Garcia, Maria Goretti. F. Carvalho, Mychelle de Medeiros Garcia

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar a prevalência de fatores de risco para doença coronariana em pacientes do ambulatório de climatério da Maternidade Escola Januário Cicco

MATERIAL E PACIENTES: Estudo descritivo com aplicação de um questionário avaliando: tabagismo, exercícios físicos, nível de escolaridade e renda individual mensal. Clinicamente foram avaliados: níveis tensionais, Índice de Massa Corporal e solicitados exames de glicemia, colesterol total e triglicerídeos.

RESULTADOS: Foram avaliadas 157 pacientes. A faixa etária predominante foi entre 45-55 anos (72,6%); 33 pacientes (21%) apresentaram diagnóstico de obesidade e 71 pacientes (45,3%) sobrepeso; 95 pacientes (60,5%) não praticavam exercícios físicos; 128 pacientes (81,5%) não referiam tabagismo; 72 pacientes (45,8%) eram hipertensas; 16 pacientes (10,1%) eram diabéticas; 52 pacientes (33,1%), apresentaram colesterol acima de 240mg/dl e 58 pacientes (36,9%) níveis entre 200 e 240mg/dl; 27 pacientes (17,2%) apresentaram triglicerídeos acima de 200mg/dl; 96 pacientes (61,2%) não concluíram o primeiro grau e apenas 70 pacientes (44,5%) tinham atividade remunerada.

COMENTÁRIOS: Os dados epidemiológicos mostram que neste grupo de pacientes alguns fatores de risco para doenças coronarianas como obesidade, sobrepeso, falta de atividade física, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, baixa escolaridade e nível econômico estiveram presentes com elevada frequência.

UNITERMOS- Climatério; Doença Coronariana; Fatores de risco

Introdução

Segundo a OMS, a aterosclerose resulta de uma combinação variada de alterações da íntima das artérias que consiste no acúmulo focal de lípidos, carboidratos, sangue e seus produtos, tecido fibroso e depósito de cálcio associado a alterações da camada média. Os depósitos ocorrem principalmente nos grandes troncos arteriais e seus principais ramos: aorta, ilíacas, coronárias, carótidas e femoral superficial.

As doenças ateroscleróticas constituem a principal causa de morte e invalidez em todo o mundo. Em que pese a gravidade deste problema de saúde pública e o ônus para as nações, há provas consistentes de que estas doenças podem ser prevenidas e sua progressão retardada ou mesmo revertida parcialmente (Oliveira e Silva, 1999).

Classificam-se os fatores de risco para aterosclerose em: **Fatores endógenos** – idade, sexo, hereditariedade; **Fatores exógenos** - dieta, fumo, sedentarismo; **Fatores mistos**- obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, diabete mellitus (DM), fatores psicossociais. Embora estes fatores de risco sejam largamente conhecidos, é importante ressaltar que apenas estes fatores, não conseguem explicar totalmente a variação na incidência da doença coronariana entre e dentro de países. A idéia de que a doença coronariana também esteja relacio-

nada a uma infecção é atrativa e futuras pesquisas devem ser realizadas para nos proporcionar relação temporal e causal entre infecções e doença vascular aterosclerótica (Carvalho *et al*, 1996).

O principal fator de risco para a aterosclerose é sem dúvida o envelhecimento, pois este determina alterações morfológicas e funcionais na parede arterial, que modificam suas propriedades, facilitando a aterogênese (Lerario, 1998). Este processo é comum a homens e mulheres e embora as mulheres apresentem menor prevalência dessa afecção em grupo etário mais jovem a partir da menopausa esta prevalência vai se igualando ao homem.

As evidências têm mostrado que o hipoestrogenismo está fortemente implicado na etiologia da aterosclerose acarretando diminuição do fluxo sanguíneo tecidual, devido à redução da luz do vaso, através da formação da placa do ateroma e por alterar a vasoatividade arterial (vasoespasmos) ocasionando diminuição do fluxo sanguíneo (Haidar *et al*, 1999). Das complicações da aterosclerose a coronariopatia é uma das principais causas de óbito principalmente nos países desenvolvidos (Mansur *et al*, 1998).

A HAS é uma enfermidade de origem multifatorial decorrente da interação de vários fatores surgidos principalmente devido às modificações nos hábitos de vida e constitui um grande fator de risco não só para doença arterial coronariana como também para insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico (Porto *et al*, 1999). No estudo de Framingham pacientes com HAS apresentaram aumento de duas vezes o risco de doença arterial coronária e sete vezes o de doença cérebro vascular (Lourenço, 1996)

As lipoproteínas são representadas pelos compostos de lipídeos: colesterol, triglicerídeos, fosfolipídeos e apo-proteínas. Os estudos clínicos têm demonstrado que à medida

Instituição: Maternidade Escola Januário Cicco- Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Endereço: Rua Francisco de Souza Matoso, 1876 – Candelária
Fone 234 – 5351 –982 0708

que ocorre aumento, principalmente da fração LDL colesterol, elevam-se às taxas de mortalidade cardiovascular (Passareli *et al*, 1997). As alterações no metabolismo do colesterol, incluindo-se aqui a oxidação da fração LDL, responsabilizam-se por aproximadamente 10% da fisiopatologia de doenças cardiovasculares (Haidar *et al*, 1999).

A hipertrigliceridemia está diretamente relacionada à redução da atividade da lipase lipoprotéica, enzima responsável pela hidrólise dos triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol (Lerario, 1998). Os triglicerídeos elevam-se significativamente com o envelhecimento em ambos os sexos e alguns estudos evidenciam que mulheres idosas com níveis elevados de triglicerídeos têm maior prevalência de doença coronariana, mesmo afastados outros fatores de risco (Carvalho *et al*, 1996).

Define-se a obesidade como o excesso de gordura corporal relacionada à massa magra, constituindo-se um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares. De modo geral, a mulher na pré-menopausa tem distribuição periférica da gordura, enquanto na pós-menopausa esta distribuição é predominantemente central levando a um aumento dos triglicerídeos (Oliveira e Silva, 1999). Quando o Índice de Massa Corporal (IMC) é maior que 30Kg/m², têm-se maior incidência de fatores co-mórbidos como HAS, dislipidemia, hiperinsulinemia, DM e resistência à insulina (Bynn & Speroff, 1999).

O DM constitui um dos importantes problemas de saúde em praticamente todo o mundo especialmente em países em desenvolvimento (Cardoso *et al*, 1999). Existe um aumento de mortalidade por doença coronariana em torno de duas a três vezes no homem e quatro a seis vezes na mulher em paciente com DM, comparando com pessoas com tolerância normal a glicose. De acordo com a intensidade e o tempo de exposição à hiperglicemia, ocorrem lesões estruturais no endotélio vascular de pequenos e grandes vasos e no tecido nervoso que levam a alterações funcionais de diferentes órgãos e tecidos (Bynn & Speroff, 1999). Após a menopausa, há um aumento de tolerância à glicose e resistência a insulina, alterando o metabolismo dos carboidratos, com aumento da aterogênese (Lerario, 1998).

Todos os estudos são conclusivos em provarem que o hábito de fumar é um fator de risco para doença arterial coronariana, existindo uma relação linear entre o número de cigarros fumados e a incidência da mesma (Oliveira e Silva, 1999). O monóxido de carbono (e a hipóxia a ele relacionada) e os efeitos da nicotina sobre o ritmo cardíaco, ácidos graxos livres, lipoproteínas e coagulação do sangue podem contribuir para a aceleração da aterosclerose e as mortes súbitas de base cardíaca (Jaffe, 1991).

O exercício físico tem um efeito positivo e mensurável sobre a expectativa de vida, influenciando diversas causas de mortalidade e morbidade, entre as quais se sobressaem as afecções cardiovasculares. De fato, a atividade física combate a obesidade, melhora o perfil lipídico, aumenta a sensibilidade à insulina e reduz os níveis da pressão arterial sistêmica (Carvalho *et al*, 1996).

Objetivos

Avaliar a prevalência de fatores de risco para doença arterial coronariana: Idade; Menopausa; Obesidade; Tabagismo; Hipertensão Arterial Sistêmica; Sedentarismo; Dislipidemia; Diabete Mellitus; Nível de Escolaridade e Atividade Laboral.

Pacientes e Métodos

Realizou-se uma pesquisa descritiva nas dependências do ambulatório de Climatério da MEJC-UFRN, sendo a população constituída de pacientes, com pelo menos 01 consulta neste ambulatório, no período de 01 a 31 de março de 2000. Neste grupo de pacientes apenas 42 % estavam iniciando o uso de TRH enquanto 58% estavam em propeidêutica complementar para início da TRH. Foram atendidas 157 pacientes e aplicado um questionário individual.

A aferição dos níveis pressóricos foi realizada com aparelho aneróide Tycos, realizando-se no mínimo duas medidas separadas por 2 minutos e com a paciente em posição sentada. Foram consideradas hipertensas as pacientes que já apresentavam diagnóstico anterior de HAS e aquelas cujos níveis tensionais sistólicos foram maior ou igual a 140mmHg e diastólicos maior ou igual a 90mmHg (Oliveira e Silva, 1999).

O peso foi aferido em uma balança de regulação manual da marca Filizola, estando a paciente com vestimenta apropriada e sem calçados. A obesidade foi definida pelo índice de massa corporal (IMC= peso/altura²), sendo considerado normal IMC entre 20 e 24,9kg/m², sobrepeso entre 25 e 29,9 kg/m² e obesidade maior que 29,9kg/m². A altura foi aferida com a régua da mesma balança.

Na análise do perfil lipídico, realizaram-se dosagens de colesterol e triglicerídeos, colhidas pela manhã, com 12 horas de jejum e por meio de punção venosa, coletadas no laboratório da MEJC/UFRN e usando-se o método colorimétrico. Foram considerados normais valores de colesterol de até 200mg/dl, limítrofes de 201 até 240mg/dl e aumentados acima de 240mg/dl. Foram considerados níveis desejáveis de triglicerídeos até 160mg/dl, limítrofes entre 161 e 300mg/dl e aumentados acima de 300mg/dl.

O sangue para dosagem da glicose plasmática foi coletado nas mesmas condições citadas anteriormente para colesterol e triglicerídeos. Utilizou-se a dosagem enzimática específica no aparelho semi-automático RA-50 Chemistry Analyzer, através do método glicose GOD-ANA. Foram consideradas diabéticas as pacientes que já apresentavam este diagnóstico e pacientes cujas glicemias mostraram valor acima de 126mg/dl em pelo menos duas aferições (*American Diabetes Association*, 1997).

Para avaliação da atividade física foram consideradas como nível de atividade satisfatório, a realização desta atividade pelo menos 3 vezes na semana e por um período mínimo de 30 min.

Resultados

Foram avaliadas 157 pacientes. A análise das variáveis, mostrou um grupo de pacientes com: faixa etária predominante entre 45 e 55 anos (72,6%), 18,5% entre 56 e 62 anos e 8,9% até 44 anos (Figura 1). O tabagismo esteve presente em 18,4% das pacientes, e a atividade física foi satisfatória em apenas 39,4% das pacientes, enquanto 60,5% não realizavam esta atividade. Quanto a escolaridade 61,2% das pacientes não conseguiram terminar o primeiro grau, 19,7% eram analfabetas e 11,4% tinham o segundo grau incompleto. Analisando-se a atividade laboral remunerada encontrou-se que 44,5% das pacientes tinham esta atividade sendo que destas 8,2% já se encontravam aposentadas enquanto 55,4% não exerciam atividade remune-

rada. Das pacientes com atividade remunerada 60% recebiam, até 01 salário mínimo, 27,1% recebiam entre 02 e 03 salários mínimos e apenas 12% mais de 03 salários mínimos. O IMC apresentou-se normal em 53 pacientes (33,7%), pacientes com características de sobrepeso 71 (45,3%) e com diagnóstico de obesidade 33 pacientes (21%) (Figura 2). Quanto aos níveis pressóricos 85 pacientes (54,1%) apresentaram níveis pressóricos normais enquanto 72 pacientes (45,8%) apresentaram o diagnóstico de HAS. A presença de DM neste grupo de pacientes foi de 10,1%. Quando se avaliou os níveis de colesterol total encontrou-se que 30% das pacientes apresentaram níveis abaixo de 200mg/dl, 36,9% entre 200 e 240mg/dl e 33,1% acima de 240 mg/dl. A avaliação dos triglicérides mostrou níveis de até 199mg/dl em 82,8% das pacientes, enquanto em 17,2% estiveram entre 200 e 500mg/dl.

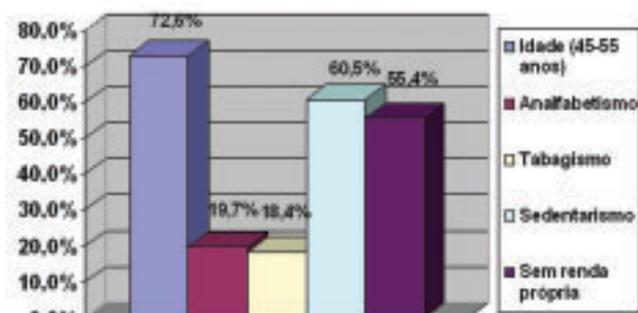


Figura 01- Fatores demográficos e hábitos de vida das pacientes avaliadas no estudo

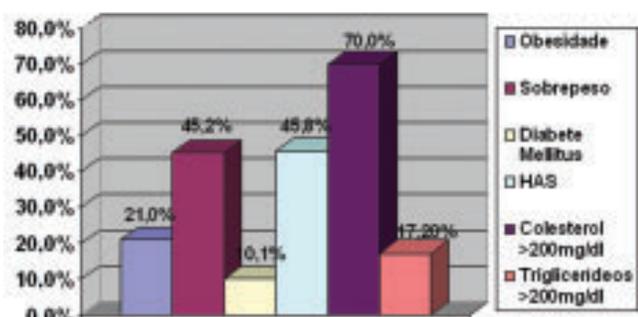


Figura 02- Fatores morbidos e perfil lipídico das pacientes avaliadas no estudo

Discussão

As estatísticas têm mostrado o aumento da expectativa de vida da população e paralelamente ao aumento desta longevidade, importantes problemas de saúde têm sido diagnosticados como a HAS, doença coronariana, DM, artrose, dislipidemias e mal de Alzheimer. O impacto destas doenças como problema de saúde pública decorre não apenas do seu quadro clínico como também, pelas alterações funcionais em diferentes órgãos e sistemas, resultantes dos descontroles metabólicos, complicações crônicas, levando a deterioração da qualidade de vida.

Dentre os fatores de risco para doença aterosclerótica como: sexo, idade, sedentarismo, obesidade, tabagismo, HAS, DM, dislipidemias, não podemos esquecer que há evidências mostrando que o nível sócio econômico e a escolaridade podem exercer influências significativas nesta doença (Horn & Greenland, 1998).

A idade das pacientes avaliadas neste estudo variou de 35 a 62 anos, com predomínio na faixa etária de 45-55 anos (72,6%). A faixa etária de predomínio no estudo já era esperada, visto que o ambulatório de Climatério da MEJC atende preferencialmente à pacientes na faixa etária de 45 a 60 anos e pacientes submetidas a histerectomias em qualquer idade. Esta preferência decorre de ser nesta faixa etária onde ocorre o predomínio da sintomatologia do climatério, razão maior da busca de atendimento. O estudo de Framingham evidenciou que 1,5% das mulheres e 2,0% dos homens idosos desenvolvem coronariopatia a cada ano constituindo assim um fator importante para morte e invalidez (Lourenço, 1996). A literatura mostra menor prevalência da doença coronariana na pré-menopausa e aumento na pós-menopausa provavelmente decorrente da ação protetora do estrogênio. Esta ação protetora relaciona-se com a melhoria do perfil lipídico, estabilidade do metabolismo da glicose/insulina, redução do fibrinogênio sérico e a ação direta do estrogênio na parede vascular (Bynn & Speroff, 1999). Um recente estudo, HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), causou preocupação nos meios médicos, nas usuárias de terapia de reposição hormonal (TRH) e candidatas a usuárias, quando mostrou seus resultados. Os pesquisadores analisaram o uso da TRH em um grupo seletivo de pacientes já com doença coronariana prévia e idade superior a 60 anos. Este estudo mostrou neste grupo de pacientes, que a TRH combinada (estrogênio/progesterona) elevou a incidência de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), nos primeiros meses de uso e a partir do segundo ano de uso resultou na diminuição da incidência destes eventos, sem no entanto ter significação estatística. Os autores concluíram que a TRH combinada contínua não reduz o risco para doença coronariana em mulheres na pós-menopausa com doença coronariana prévia. Diante destes fatos, acreditamos que os cuidados com as pacientes no climatério devem ser intensificados logo no início desta fase.

A relação entre as doenças cardiovasculares e a obesidade tem sido objeto de considerável controvérsia e alguns estudos têm sugerido esta associação, porém poucos têm demonstrado um efeito independente (Carrao *et al*, 1990). No *Nurse's Health Study*, observou-se que mulheres com peso 30% acima do considerado ideal apresentaram risco de 3,3 vezes maior de doença coronariana e IAM de que aquelas com peso ideal, mesmo após serem eliminados outros fatores de risco (Manson *et al*, 1990). Neste estudo, encontrou-se 71 pacientes (45,3%) com sobrepeso e 33 pacientes (21%) classificadas como obesas. O gradativo aumento de peso levando à obesidade em boa parte das mulheres no climatério é considerada uma desordem complexa onde parecem estar envolvidos fatores genéticos, estresse e suas conseqüências hormonais, envolvimento de opióides endógenos na regulação do comportamento alimentar e consumo excessivo de lipídeos. Por outro lado, a taxa metabólica em repouso após os 18 anos diminui cerca de 25% a cada década, sendo que um indivíduo com 30 anos, ganhará peso inevitavelmente a menos que haja mudança no padrão das calorias ou exista um elevado nível de prática de exercícios (Andrade, 1998). Se a mulher no climatério apresenta uma taxa metabólica menor e a isto se soma a diminuição da atividade física e a ingestão maior de alimentos, a soma destes fatores leva ao aparecimento da obesidade (Bynn & Speroff, 1999).

Muitos estudos comprovaram a relação inversa entre a atividade física e doença arterial coronariana. O risco de

IAM em pessoas fisicamente ativas é de 45% menor em relação a pessoas sedentárias. A prática contínua de exercícios físicos proporciona diversas alterações fisiológicas benéficas para o sistema cardiovascular, como diminuição da frequência cardíaca, redução benéfica da pressão arterial, redução do LDL colesterol, manutenção do peso normal (Kwiterovich, 1993). O exercício também auxilia no controle glicêmico em pacientes com DM tipo II, melhorando a sensibilidade à insulina. Nos nossos dados encontramos 62 pacientes (39,5%) que realizavam exercícios físicos e 95 pacientes (60,5%), referiram sedentarismo. Os principais argumentos para a falta de prática dos mesmos foram: falta de tempo pelo grande número de afazeres domésticos e do trabalho fora de casa, residência em lugar perigoso para assaltos, falta de companhia e falta de motivação. Acreditamos que campanhas esclarecedoras devam ser implementadas para uma maior motivação aliada ao prazer de movimentar o próprio corpo.

O hábito de fumar tem ceifado prematuramente algumas vidas quer seja por problemas relacionados ao aparecimento de câncer ou por contribuir para o aparecimento de complicações cardiovasculares. Embora o papel do tabagismo na epidemiologia das doenças cardiovasculares não esteja totalmente documentado, o impacto do fumo na doença coronariana de pacientes hipertensos é bem documentado (Porto *et al*, 1999). Alguns estudos também têm mostrado que a nicotina interfere com a metabolização dos estrógenos e que mulheres fumantes têm antecipação da menopausa de até 2 anos (Bynn & Speroff, 1999). Neste estudo encontramos 29 pacientes (18,4%) tabagistas. Não encontramos trabalhos para compararmos a prevalência do tabagismo apenas nesta faixa etária.

A HAS é uma condição clínica de natureza multifatorial produto da resistência vascular pelo débito cardíaco e identificada com importante fator de risco isolado para coronariopatia e acidente vascular cerebral, além de poder levar a insuficiência cardíaca e renal (Porto *et al*, 1999). Dados do NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*), indicam que os homens têm maior prevalência da HAS (33%) que as mulheres (22%) e que é mais comum nos homens até os 50 anos, invertendo-se após essa idade. No nosso estudo encontramos 72 pacientes (45,8%), com diagnóstico de HAS. Comparando estes resultados com os dados da literatura, encontramos uma prevalência maior no grupo de pacientes por nós avaliadas. Uma das possíveis explicações para este fato é que este ambulatório é de referência e para ele são encaminhadas pacientes já com fatores de risco estabelecidos e que buscam atendimento para uma abordagem especializada dos referidos fatores. Outro dado que chama a atenção é que mais ou menos 50% das pacientes não fazem uso correto da medicação anti-hipertensiva e os motivos mais comuns foram: falta de condições financeiras para comprar a medicação, falta da medicação nos postos de saúde, não gostarem de usar medicação diariamente e abandono sem causa determinada. Concluímos que novas estratégias deverão ser tomadas visando uma adesão melhor das pacientes às orientações fornecidas pelo programa.

A DM apesar de conhecida desde a antiguidade, sua etiopatogenia ainda não está completamente esclarecida (Cardoso, 1999). O DM tipo II anteriormente chamado de DM do adulto, por ocorrer predominantemente em indivíduos após a quarta década de vida, é a forma mais freqüente desta doença.

Clinicamente é comum a sua associação com a obesidade e apresenta graus diferentes de alterações na insulina que varia desde intolerância à glicose, resistência à insulina até a forma dependente da insulina que exige uso terapêutico de insulina exógena. Fatores como gestação, cirurgias, uso de drogas, infecções cirurgias, e obesidade podem contribuir para a evolução mais rápida do aparecimento de formas clínicas (Lerario, 1998). As complicações cardiocirculatórias representam a causa de mortalidade e morbidade entre pacientes diabéticos principalmente se estes apresentam outros fatores de risco. Os resultados do nosso estudo mostraram que 16 pacientes eram diabéticas (10,1%) e que 31 pacientes (19,7%) apresentaram glicemias em torno de 100 a 125mg/dl. De acordo com dados obtidos do Estudo Brasileiro de Prevalência de Diabete realizado em 1999 em 9 capitais brasileiras, evidenciou-se prevalência do DM em 7,6% da população entre 30 e 69 anos, sendo este índice aumentado para 17,4% quando se agrupou pacientes na faixa etária de 60-69 anos (Lerario, 1998). Gostaríamos de enfatizar que diagnosticamos apenas uma paciente diabética pois as outras 15 pacientes já sabiam serem diabéticas.

Diversos estudos populacionais prospectivos têm demonstrado inequívoca associação entre a incidência de doença coronariana e concentração total dos lipídeos plasmáticos particularmente do LDL colesterol. Estes mesmos estudos têm revelado a existência de correlação inversa, ainda mais evidente entre doença coronariana e concentrações séricas de HDL colesterol, sugerindo papel antiaterogênico a estas lipoproteínas pela capacidade de remover o colesterol das artérias periféricas e transportar de volta ao fígado a fim de ser excretado na bile (Passarelli *et al*, 1997). Conclusões de vários trabalhos mostraram que a aterosclerose se desenvolve precocemente com dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados e colesterol e que a redução dos níveis de LDL-colesterol estabiliza placa aterosclerótica, diminui o vasoespasmo facilitando a cicatrização endotelial (Oliveira e Silva, 1999). Níveis de colesterol menor que 200mg/dl estão associados a um risco menor de ocorrência de aterosclerose, sendo que uma redução do HDL, que na mulher deve ser em torno de 55mg/dl, de 10mg/dl aumenta o risco de doença coronariana em cerca de 40-50% (Oliveira e Silva, 1999). Na avaliação do nosso grupo de pacientes encontrou-se 52 pacientes (33,1%) com níveis de colesterol total acima de 240mg/dl e 58 pacientes (36,9%) com colesterol total entre 201 e 239mg/dl. Nas outras 47 pacientes (30%) o colesterol total se apresentou nos níveis desejáveis abaixo de 200mg/dl. Sabe-se que os níveis estrogênicos têm relação direta com os níveis de colesterol principalmente com aumento do HDL, por ação sobre as células hepáticas e também por bloquear a transformação do VLDL em LDL colesterol. Quando os valores de estradiol caem, desaparecem estas duas ações levando a uma diminuição do HDL colesterol e aumento do LDL colesterol, com isto propiciando meios para o aparecimento da aterosclerose (Haidar *et al*, 1999).

Sabe-se que a hipertrigliceridemia está diretamente relacionada à redução da atividade da lipase lipoproteica, enzima responsável pela hidrólise dos triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol, cuja ação está diretamente relacionada aos níveis circulantes de insulina (Cardoso *et al*, 1998). A dificuldade em se demonstrar que a hipertrigliceridemia é fator de risco independente da aterosclerose deve-se a heterogeneidade de suas partículas ricas em triglicerídeos. Segundo a Sociedade Euro-

péia de Aterosclerose os níveis de triglicérides são considerados normais até 199mg/dl, entre 200 -500 mg/dl são considerados de elevação moderada e acima de 500mg/dl são considerados graves (Moriguchi & Bodanese, 1997). Neste estudo encontrou-se 7 pacientes (4,4%) com níveis de triglicérides acima de 300mg/dl, 20 pacientes (12,7%) com níveis entre 200 e 300mg/dl, enquanto em 130 pacientes (82,8%) os triglicérides estavam abaixo de 200mg/dl. Embora a relação entre triglicérides e doença coronariana ainda seja controversa, se somados a outros fatores de risco certamente contribuirão para um aumento do agravamento da doença.

Aos fatores de risco diretamente relacionados com o aparecimento da doença coronariana devem-se somar os fatores sociais que influenciam a saúde da mulher tais como situação matrimonial, doméstica, educacional, ocupacional e renda financeira, que conjuntamente poderão promover, prevenir e produzir pessoas mais saudáveis. Mulheres que apenas se dedicaram ao lar muitas vezes chegam à menopausa sem rendimentos próprios, às vezes separada do companheiro, com dificuldades em conseguir uma vaga no mercado de trabalho e com problemas financeiros o que contribui para a deterioração da saúde. No nosso trabalho encontramos 31 pacientes (19,7%) analfabetas e 96 pacientes (61,2%) com o primeiro grau incompleto, sendo que destas 65% só fizeram até a quarta série. Certamente que este ambulatório por ser público deve atender pessoas de uma classe social menos favorecida, o que coincide com o baixo nível de escolaridade e isto certamente reflete nas condições de adequação das pacientes a prática dos cuidados com a saúde. Encontrou-se 87 pacientes (55,4%) que não apresentavam ganhos financeiros, enquanto 13 pacientes (8,2%) já se encontravam aposentadas com renda de 01 salário mínimo. As 57 pacientes restantes (36,6%) apresentavam ganhos financeiros, sendo que destas (60%) recebiam até 01 salário mínimo. Mulheres climatéricas, com baixo nível de escolaridade, com pouca experiência em trabalhos fora do lar, com baixa remuneração financeira certamente têm dificuldades em adotarem estratégias preventivas para a melhoria das condições de saúde.

ABSTRACT

PURPOSE: to evaluate the prevalence of the risk factors for coronary disease in patients from the climacteric ambulatory of the Januário Cicco Maternity School.

PATIENTS AND METHODS: Descriptive study with application of an individual questionnaire with questions about tabagism, body exercise, scholar level, monthly individual gains. Lately were verified the blood pressure, body mass index and glycemia, total cholesterol and tryglicerides.

RESULTS: We evaluated 157 patients. The predominant age group was between 45 to 55 years old (72,6%); 33 patients (21%) showed obesity diagnosis and 71 patients (45,3%) overweight; 95 patients (60,5%) didn't practice body exercises; 128 patients (81,5%) didn't report tabagism; 72 patients (45,8%) had hypertension; 16 patients (10,1%) were diabetic; 52 patients (33,1%) showed cholesterol above mg/dl 58 patients (36,9%) level between 200 and 240 mg/dl; 27 patients (17,2%) showed tryglicerides above 200 mg/dl; 96 patients (61,2%) didn't finish elementary school and only 70

patients (44,5%) had professional remunerated activity.

COMMENTARY: the epidemiological data show that in this group of patients some risk factors for coronary diseases such as obesity and overweight, the absence of body exercise, high blood pressure, dyslipidaemia, low scholarchip and economic level were present in a high frequency.

UNITERMS: Climacteric; coronary disease; risk factors

Referências Bibliográficas

- American Diabetes Association.** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-204.
- Andrade SAF, Andrade CV.** Obesidade esse grande "Iceberg" *JBM* 1998;75:65-78.
- Bynn LR, Speroff L.** Climatério 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter 1999. p.58-67
- Cardoso GP, Dantas ACH, Saldanha FC.** Diabete mellitus e resistência a insulina. *JBM* 1999;76:61-68.
- Carvalho ET, Alencar YMG, Libermar S.** Fatores de risco de aterosclerose na mulher após menopausa. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1996; 66:37-48.
- Corrao JM, Becker RC, Ockene IS, Hamilton GA.** Coronary heart disease risk factors in women. *Cardiology* 1990;77: 8-24.
- Fernandes CE.** Estudo HERS- Análise crítica e perspectivas. *Saúde Femina* 1999; 4:120-28.
- Haidar MA, Baracat EC, Bonduki CE.** TRH e Risco Cardiovascular. *Hipertensão* 1999; 2:76-9.
- Horn LV, Greenland P.** A prevenção da Doença Arterial Coronariana é um Problema Pediátrico. *JAMA* 1998;2:425-6, versão brasileira
- Jaffe JH.** Dependências a Drogas e uso abusivo de Drogas. In: As bases farmacológicas de terapêutica. Goldman e Gilman. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1991. p.344-76
- Kwiterovich PO.** Prevetion of coronary didease starting in childhood: what risk factors should be identified and treated? *Curr Science* 1993; 4:611-30.
- Lerario AC.** Diabete Mellitus: Aspectos Epidemiológicos. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998; 8:885-91.
- Lourenço RA.** Hipertensão Arterial na terceira idade. *ARS Cvrandi* 1996;29:36-42.
- Manson JE, Colditz GA, StampferMJ.** A ProspectiveStudy of Obesity and risk of Coronary Heart disease in Women. *N Engl J Med* 1990; 322:822-9
- Mansur AP, Ramires JA, Aldrighi JM.** Doença cardiovascular em mulheres. Uma epidemia silenciosa. *Gynaecia* 1998; 4:3-6.
- Moriguchi EH, Bodanese LC.** Dislipidemias. *Rev Bras Med* 1997; 54:22-31
- Oliveira JJ, Silva RS.** Fatores de risco da doença arterial coronariana. *ARS Cvrandi* 1999; 32:29-40
- Passareli M, Carvalho AJE, Quintão ECR.** Lipoproteínas de alta densidade (HDL) e o papel do transporte reverso do colesterol na aterosclerose. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1997; 41:111-16.
- Porto CC, Araujo DG, Kluthcouski JMC, Correia ARG.** Hipertensão arterial sistêmica-Hábitos de vida e fatores correlatos. *JBM* 1999; 76:35-48.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 21/11/2000
Aprovado em: 20/03/2001

Anúncio

Anúncio

Efeito de hormônios sexuais femininos sobre sintomatologia depressiva no climatério

Effect of sexual hormones on depressive symptomatology in the climaterium

Rilva Lopes de Sousa¹, Rosália Gouveia Filizola¹,
Eduardo Sérgio Soares Sousa², João Leonardo Ribeiro de Moraes¹

RESUMO

RETROSPECTIVA: Segundo hipótese neuro-hormonal, os estrogênios provocam efeitos positivos sobre o humor, enquanto que a adição de progesterona impede essa ação psicológica em mulheres climatéricas.

OBJETIVOS: (1) verificar se o efeito da reposição estrogênica é superior ao uso de placebo na redução de sintomas depressivos e, (2) avaliar se há diferença nessa resposta entre o uso isolado de estrogênios e o esquema combinado com progesterona.

MÉTODOS: seguiu-se modelo experimental, randomizado e placebo-controlado, aplicando o Questionário de Auto-avaliação da Escala de Hamilton para Depressão (QAEH-D) na linha de base e no pós-tratamento (8^a e 16^a semanas).

RESULTADOS: os escores do QAEH-D do grupo experimental diminuíram significativamente ($P=0,006$) na 8^a semana, porém nessa primeira avaliação houve resposta comparável no grupo controle ($P=0,002$). O alívio sintomático manteve-se na 16^a semana, com diminuição adicional dos sintomas ($P=0,006$) apenas no grupo experimental e diferença significativa entre-grupos ($P=0,002$). Não houve diferença entre as respostas ao uso de estrogênios isolados e o esquema combinado na 8^a ($P=0,11$) nem na 16^a ($P=0,14$) semanas.

CONCLUSÕES: Esses dados sustentam a hipótese do efeito positivo dos estrogênios sobre o humor de mulheres sem transtorno depressivo maior, não interferindo nesse efeito a adição de pequena dose de progestogênio, embora os resultados também denotem um marcante efeito placebo da reposição hormonal a curto prazo.

UNITERMOS. Terapia de Reposição Hormonal; Estrogênios; Progesterona; Depressão; Climatério.

Introdução

Descobertas das Neurociências na década passada elucidaram uma variedade de mecanismos neuroquímicos no que concerne às influências dos estrogênios sobre certas áreas do cérebro (Arpels, 1996; Halbreich, 1997; Sherwin, 1997). Considera-se que os estrogênios apresentam efeitos positivos sobre o humor em virtude da suposta ação desses hormônios sobre neurotransmissores cerebrais e neurônios que sintetizam opióides endógenos.

O interesse pelas possíveis propriedades psicoativas dos estrogênios tem focalizado recentemente a hipótese de que a reposição desses hormônios em doses convencionalmente utilizadas pode melhorar o humor e aumentar a sensação de bem-estar em mulheres não-deprimidas ou com transtornos depressivos menores. Além disso, tem sido discutido um menor efeito (ou a ausência de efeitos positivos) da reposição estrogênica sobre sintomas depressivos quando se emprega o

esquema combinado (estrogênios associados a progestogênios).

Com base nessas hipóteses, o presente estudo tem como objetivos verificar se o efeito da reposição estrogênica é superior ao uso de placebo na redução de sintomas depressivos por mulheres no climatério, bem como determinar se há diferença na ocorrência desses sintomas entre mulheres que recebem reposição estrogênica isolada e mulheres que recebem esquema combinado estrogênios-progesterona.

Pacientes e Métodos

A pesquisa foi realizada segundo um modelo experimental, prospectivo, placebo-controlado, simples-cego e randomizado, com comparação de grupos paralelos. Foram incluídas 60 pacientes atendidas no ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), em João Pessoa - Paraíba. As pacientes forneceram livremente seu consentimento por escrito para participação no estudo, cujo protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HULW/UFPB.

Os critérios de inclusão foram idade entre 45 e 60 anos, amenorréia secundária de pelo menos um ano e níveis séricos de hormônio folículo-estimulante acima de 20 UI/mL (Saletu *et*

1-Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal da Paraíba
2-Departamento Materno Infantil, Universidade Federal da Paraíba
Endereço para correspondência:
Rilva Lopes de Sousa
Rua Isidro Gomes, 435 – Tambaú
58039-160 – João Pessoa – PB
e-mail: rilvalopes@bol.com.br

al, 1995). Foram excluídas as pacientes com as seguintes condições: uso de tratamento psicofarmacológico durante o mês precedente, pacientes com transtorno depressivo maior ou transtorno bipolar, história compatível com síndrome mental orgânica, distúrbio psicótico, anti-social e esquizotípico, ou transtorno de personalidade limítrofe grave, de acordo com os critérios da Classificação Internacional de Doenças - 10ª Edição (Organização Mundial da Saúde, 1993); pacientes com contra-indicações ao tratamento hormonal; pacientes não-histerectomizadas com resposta positiva ao teste da progesterona; e pacientes em uso de terapia hormonal nos últimos dois meses.

O instrumento de pesquisa foi o Questionário de Auto-avaliação da Escala de Hamilton para Depressão (QAEH-D), aplicada através de entrevistas individuais. As pacientes que obtiveram escores altos, ou seja, que atingiram ponto de corte maior ou igual a dez pontos através da administração do QAEH-D, foram consideradas potencialmente deprimidas, sendo submetidas a exame psiquiátrico para descartar a possibilidade dos distúrbios psiquiátricos referidos nos critérios de exclusão. O ponto de corte adotado para o QAEH-D baseou-se em estudos de validação do instrumento no Brasil (Carvalho et al, 1993; Moraes, 1996). As pacientes que não apresentaram contra-indicações à reposição hormonal foram designadas aleatoriamente para dois grupos (grupo I, experimental; grupo II, controle), iniciando-se o tratamento. Para as mulheres do grupo I, foram iniciados dois tipos distintos de reposição hormonal (subgrupo A: estrogênios isolados contínuos; subgrupo B: esquema combinado contínuo), considerando-se o antecedente de histerectomia (estrogênios equinos conjugados - 0,625 mg, via oral) ou a presença do útero (estrogênios na mesma dosagem anterior, associados a acetato de medroxiprogesterona - 2,5 mg, via oral). Após o início do tratamento foram feitas duas avaliações com aplicação pós-teste do QAEH-D (8ª e 16ª semanas).

A variável independente do estudo foi o uso de reposição hormonal e a variável dependente, sintomatologia depressiva, definida operacionalmente pelo somatório das pontuações obtidas nos 18 itens do QAEH-D. A análise de eficácia terapêutica foi baseada na comparação entre os grupos separados através do teste U de Mann-Whitney, complementado pelo teste de Wilcoxon, nos grupos pareados.

Para avaliar as diferenças de porcentagem de mudança (categorizadas em “resposta satisfatória” e “resposta não-satisfatória”) entre os dois grupos após o tratamento, foi também aplicada a prova do qui-quadrado. Foi considerada resposta satisfatória à intervenção a redução no escore do QAEH-D nas avaliações pós-tratamento em 50% ou mais (Δ) em relação à linha de base (QAEH-D pré-tratamento), conforme critério adotado em estudo prévio sobre o problema (Saletu et al, 1995). Os dois grupos (I e II) também foram comparados entre si em relação à homogeneidade dos escores do QAEH-D na linha de base através do teste de Mann-Whitney.

A probabilidade de significância (P) adotada em todos os procedimentos estatísticos foi de 5%. Todas as análises estatísticas foram feitas com o uso do Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS, Chicago), versão 5 para Windows (Bryman & Cramer, 1990).

Resultados

Das 60 pacientes randomizadas com intenção de tratamento, 47 (78,3%) completaram o estudo. Da amostra final, 26 pacientes constituíram o grupo I e 21, o grupo II. No grupo I, 15 mulheres receberam estrogênios isolados (subgrupo A) e 11 receberam esquema combinado (subgrupo B).

Os escores observados na amostra variaram entre um e 19 pontos, com mediana de 7 e média de 7,57 ($\pm 4,11$). Onze pacientes atingiram o ponto de corte, porém as mesmas apresentavam episódios depressivos leves com ou sem sintomas somáticos, excluindo-se a presença de doença psiquiátrica grave através de exame mental realizado por psiquiatra. Não foi observada diferença estatística entre os escores dos grupos I e II, nem dos subgrupos A e B, na linha de base.

Comparando-se os grupos relacionados, observou-se que a mediana dos escores do QAEH-D do grupo I (mulheres que receberam reposição hormonal) diminuiu significativamente ($P=0,006$) na 8ª semana, em relação à linha de base, como está demonstrado na tabela I. No entanto, também foi observada uma redução significativa do escore mediano do QAEH-D no grupo-controle ($P=0,002$).

Tabela I - Estatística descritiva e inferencial dos escores do QAEH-D antes do início do tratamento e na 8ª semana de tratamento no grupo experimental (n=26) e de controle (n=21)

GRUPO	QAEH-D		Teste de Wilcoxon		
	Basal (1)	8ª semana (1)	Valor de Z (2)	Valor de P	gl (3)
GRUPO I	M=8,0 (1-17) $\bar{X}=7,65 \pm 3,98$	M=5,0 (1-14) $\bar{X}=5,84 \pm 3,56$	-2,72	0,002	24
GRUPO II	M=7,0 (1-19) $\bar{X}=7,47 \pm 4,35$	M=5,0 (1-14) $\bar{X}=5,42 \pm 3,32$	-2,98	0,006	19

(1): Pontuações apresentadas em mediana, valores mínimo e máximo, médias e desvios-padrão; (2): valor crítico do teste; (3): graus de liberdade.

Observou-se também que a redução dos escores medianos manteve-se na avaliação feita na 16ª semana de trata-

mento em comparação com a medida feita na 8ª semana, havendo, inclusive um aparente efeito adicional na resposta

($P=0,006$) no grupo I. No entanto, no grupo II (controle), o escore observado na 16ª semana não diferiu de modo estatisticamente significativo da resposta encontrada na avaliação anterior. Neste grupo, as pacientes até chegaram a apresentar

um aumento nas suas pontuações, expressas pelo seu valor mediano na 16ª semana, embora essa alteração não tenha alcançado significação do ponto de vista estatístico ($P=0,93$), como pode ser visto na tabela II.

Tabela II - Estatística descritiva e inferencial dos escores do QAEH-D na 8ª e na 16ª semanas de tratamento no grupo I (experimental) e II (controle)

GRUPO	QAEH-D		Teste de Wilcoxon		
	8ª semana (1)	16ª semana (1)	Valor de Z (2)	Valor de P	gl (3)
GRUPO I	M=5,0 (1-14) $\bar{X}=5,84 \pm 3,56$	M=3,0 (0-10) $\bar{X}=4,0 \pm 2,37$	-2,70	0,006	24
GRUPO II	M=5,0 (1-14) $\bar{X}=5,42 \pm 3,32$	M=4,0 (1-18) $\bar{X}=5,85 \pm 3,82$	-0,07	0,93	19

(1): Pontuações apresentadas em mediana, valores mínimo e máximo, médias e desvios-padrão; (2): valor crítico do teste estatístico; (3): graus de liberdade.

Complementando-se a comparação com a análise dos grupos independentes, e observando os dados de acordo com o critério adotado previamente para definição operacional de melhora sintomática significativa (50% ou mais de redução dos escores basais do QAEH-D), constata-se que a proporção de mulheres que atingiu esse nível de melhora na 8ª semana de trata-

mento foi praticamente a mesma nos dois grupos ($P=0,24$). Só na 16ª semana, detecta-se a diferença entre os grupos: 15 mulheres do grupo I (57,7%) apresentaram melhora, enquanto que no grupo II, apenas três (14,3%) tinham apresentado tal resposta. Essa diferença (presença ou ausência de melhora) foi estatisticamente significativa ($P=0,002$), como mostra a tabela III.

Tabela III- Estatística descritiva e inferencial da redução nos escores do QAEH-D na 8ª e na 16ª semanas de tratamento em relação à linha de base nos grupos I e II

Variáveis	Redução percentual nos escores		Teste de Mann-Whitney		
	GRUPO I	GRUPO II	Valor de U	P	gl (2)
QAEH-D	M=21,30 (0-87,5)	M= 19,11 (0-83,5)	220	0,24	45
8ª semana (1)	$\bar{X}= 25,99$ ($\pm 25,17$)	$\bar{X}=20,17$ ($\pm 22,63$)			
QAEH-D	M= 50 (0-100)	M=16,60 (0-85,7)	148	0,006	45
16ª semana (1)	$\bar{X}=45,08$ ($\pm 26,58$)	$\bar{X}=25,97$ ($\pm 22,90$)			

(1): Mediana, valores mínimo e máximo, médias e desvios-padrão da redução (percentual) dos escores do QAEH-D pós-tratamento em relação à linha de base; (2): graus de liberdade.

A análise dos dados apresentados na figura 1 demonstra que não houve diferença nas respostas obtidas pelas mulheres que receberam estrogênios isolados em comparação com o subgrupo que recebeu progestogênio combinado aos estrogênios, observando-se que a redução percentual nos escores pós-tratamento, tanto na 8ª ($P=0,11$) quanto na 16ª semana ($P=0,14$), foram semelhantes em relação à linha de base.

Discussão

Os dados relativos à hipótese do estudo sustentam a premissa de que os estrogênios possuem uma ação positiva sobre o humor de mulheres climatéricas sem transtorno depressivo maior, não interferindo de modo evidente nesse efeito a adição de pequena dose de progestogênio. No entanto, os resultados reforçam também o relato existente na literatura de

que a reposição hormonal associa-se freqüentemente a um marcante efeito placebo em curto prazo em relação aos sintomas depressivos. Esses resultados coincidem com os dados relatados por Karlberg *et al.* (1995), que relataram esse efeito inespecífico inicial do uso de estrogênios. Nesse sentido, Bernik & Vieira Filho (1999) recomendam que a tentativa de reposição hormonal para o tratamento de sintomas psicológicos da síndrome climatérica se estenda por mais de quatro semanas, a fim de se detectarem efeitos psicológicos mais consistentes.

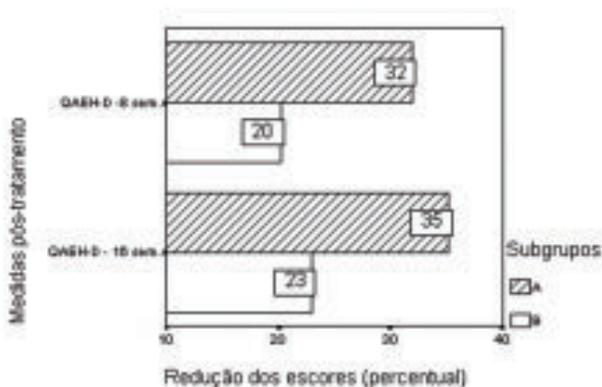


Figura 1- Redução dos escores (percentual expresso em mediana) do QAEH-D nos dois subgrupos experimentais (estrogênios isolados, A; estrogênios combinados a progestogênio, B) na 8ª e na 16ª semanas de tratamento.

Os primeiros autores a demonstrar o presumível efeito antidepressivo através de estudos experimentais foram Schneider *et al.* (1977), citados por Appolinário *et al.* (1995). Estudos posteriores (Klaiber *et al.*, 1997; Sherwin, 1997; Beck *et al.*, 1998) também obtiveram resultados semelhantes, embora ainda existam autores (Rose, 1985; Iatrakis *et al.*, 1986; Hunter, 1990) com posições contrárias à existência desse presumível efeito psicoativo dos estrogênios. Payer (1991) constata a controvérsia que existe em torno dessa propriedade dos hormônios sexuais femininos, afirmando que ainda não se estabeleceu com certeza esse efeito terapêutico.

Conforme Fernandes *et al.* (1999), especula-se que em condições normais os estrogênios promovem uma maior captação celular do precursor da serotonina (triptofano), uma maior ativação das enzimas responsáveis pela síntese de serotonina e uma maior inibição das enzimas relacionadas com a sua degradação, em particular a monoaminoxidase (MAO). Segundo Coope (1981), as catecolaminas também teriam sua atividade seletivamente aumentada através do efeito estrogênico sobre a enzima tirosina-hidroxilase.

Genazzani & Petraglia (1989) foram os primeiros a relacionar a redução dos níveis estrogênicos com o comprometimento do sistema opioide endógeno e o seu efeito sobre o humor de mulheres no climatério. De acordo com Silva de Sá (1999), a reposição de estrogênios deve aumentar a concentração plasmática de β -endorfina, melhorando, assim, as queixas depressivas, através desse mecanismo. Também relacionado a esse mecanismo neurofisiológico, pode-se explicar igualmente o efeito hormonal em curto prazo, semelhante ao efeito do placebo, sobre as queixas depressivas no presente estudo. Há relatos de uma notável resposta placebo dos vários sintomas climatéricos, incluindo os de natureza depressiva, nos estudos que lidam com tratamento hormonal (Whitehead *et al.*, 1993;

Speroff, 1995).

Saletu *et al.* (1995) também observaram que os efeitos da reposição estrogênica não foram superiores aos do placebo em ensaio clínico de 12 semanas com mulheres no climatério. No entanto, uma diferença que traz uma grande implicação na análise de eficácia e comparabilidade com o presente estudo é o fato de que no ensaio desses autores todas as mulheres eram portadoras de transtorno depressivo maior. Os resultados obtidos na 8ª semana de tratamento também são corroborados por pesquisadores que usaram escalas standardizadas para manifestações depressivas, com conclusões semelhantes, ou seja, de que os estrogênios têm mesmo um efeito placebo significativo a curto prazo (Campbell, 1976; Thompson & Oswald, 1977). Na verdade, são imputados poderosos efeitos ao placebo, que é considerado responsável por cerca de 30% a 40% da eficácia de vários medicamentos usados em ensaios clínicos, tanto para transtornos psiquiátricos quanto para desordens predominantemente somáticas, em especial aquelas que envolvem respostas consideradas subjetivas (Benson & Friedman, 1996; Straus & Cavanah, 1996).

Os resultados do presente ensaio não mostraram efeito negativo da adição de progestogênio aos estrogênios, corroborando os achados de Scherwin (1990) e de Coutinho *et al.* (1994), que utilizaram a adição de progesterona natural. Miranda & Miranda (1994) afirmam que os efeitos adversos sobre a esfera psicológica são menores com o uso de progestogênios similares à progesterona natural, como é o caso do acetato de medroxiprogesterona usado no presente estudo. Além de provavelmente haver um menor efeito psicológico negativo com o uso de progesterona natural, supõe-se também que a baixa relação estrogênio-progesterona, bem como a alta dosagem do progestogênio (quando este é usado isoladamente), são os fatores que devem exercer um efeito adverso sobre a energia e o humor das pacientes, não havendo provavelmente um efeito negativo relevante da progesterona por si só. Em concordância com essa hipótese, Halbreich (1997) preconiza a diminuição da dose de progesterona para que os para-efeitos psicológicos desse hormônio sejam minimizados ou evitados.

ABSTRACT

BACKGROUND: According to neurohormonal hypothesis, estrogens provoke positive effects on mood, while the progesterone addition impedes this beneficial effect in climacteric women.

OBJECTIVE: (1) to study if the effect of the estrogenic replacement is better than placebo use in the reduction of the depressive symptoms and, (2) to evaluate if there is difference in this response between the isolated use of estrogen and the combined scheme with progesterone.

METHODS: design experimental, randomized and placebo-controlled, evaluating the response by the Self-evaluation Questionnaire according to Hamilton Scale for Depression (SAQHS-D) in the baseline and in the post-treatment (8th and 16th weeks).

RESULTS: the scores of SAQHS-D of the experimental group decreased in a significant way ($P=0,006$) in the 8th week, but in

this first evaluation there was a similar response in the control group ($P=0,002$). The symptomatic relief maintained in the 16th week, with additional decrease in the symptoms ($P=0,006$) only in the experimental group and significant difference between-groups ($P=0,002$). There wasn't difference between the responses of isolated estrogens use and the combined scheme in the 8th ($P=0,11$) and the 16th ($P=0,14$) week.

CONCLUSIONS: this dates supports the hypothesis of the positive effect of the estrogens on mood of women without major depressive disorder. The progesterone addition does not interfere in this effect, although the dates also indicates a marked placebo effect placebo of the hormonal replacement therapy in a short time.

UNITERMS: Hormonal Replacement Therapy; Estrogens; Progesterone; Depression; Climaterium.

Referências Bibliografia

- Appolinário J, Coutinho, W, Póvoa, L. et al.** Terapia hormonal e os sintomas psíquicos na menopausa. *J Bras Psiq*, 1995; 44:169-176.
- Arpels JC.** The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause: a hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med* 1996; 41:633-639.
- Beck, P, Munk-Jensen N, Obel EB et al.** Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychotherapy & Psychosomatic*, 1998;67:259-265.
- Benson H, Friedman R.** Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "remembered wellness". *Ann Rev Med* 1996;47:193-199.
- Bernik MA, Vieira Filho AHG.** Depressão na mulher. *Rev Bras Med* 1998;55:771-780.
- Bryman A, Cramer D.** Análise de dados em ciências sociais. Introdução às técnicas usando o SPSS. Oeiras: Celta, 1990, cap. 7: Análise bivariada: identificar associações entre variáveis.
- Campbell S.** The management of the menopause and postmenopausal years, Lancaster: MTP, 1976, cap. 8: Double-blind psychometric studies on the effects of natural oestrogens on postmenopausal women.
- Carvalho T, Lima M, Azevedo R et al.** Tradução do inglês para o português do Questionário de Auto-avaliação da Escala de Hamilton para Depressão. *J Bras Psiq* 1993; 42:255-260.
- Coope J.** Is oestrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? *J Royal Coll Gen Pract* 1981; 31:134-140.
- Coutinho W, Appolinário J, Póvoa L, Meireles R.** Terapia hormonal e os sintomas psíquicos na menopausa, parte 2- estudo duplo cego dos efeitos da progesterona natural sobre os sintomas psíquicos da menopausa. *J Bras Psiq* 1995; 44: 223-229.
- Fernandes CE, Wehba S, Melo NR. et al.** Doença de Alzheimer. A influência dos esteróides sexuais. In: FERNANDES, C. E, MELO, N. R, WEHBA, S. Climatério feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Lemos, 1999.
- Genazzani AR, Petraglia F.** Opioid control of luteinizing hormone secretion in humans. *J Ster Bioch* 1989;3:751-761.
- Halbreich U.** Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology*, 1997;48:16-20.
- Hunter M.** Psychological and somatic experience of the menopause: a prospective study. *Psychos Med* 1990; 52:357-367.
- Iatrakis G, Haronis GS, Kourkoubas A et al.** Psychosomatic symptoms of postmenopausal hormonal treatment. *Psychotherapy Psychosomatics* 1986;46: 3.
- Karlberg J, Mattsson L, Wiklung D.** A quality of life perspective on who benefits from estradiol replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:367-372.
- Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W et al.** Relationships of serum estradiol levels, menopausal duration, and mood during hormonal replacement therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 1997;22:549-558.
- Miranda G, Miranda S.** Alterações do humor relacionadas às variações hormonais. *Psiquiatria Biológica*, 1994;2:15-19.
- Moraes JLR.** Depressão no Hospital Geral: frequência de pacientes deprimidos na clientela de internos do Hospital Universitário Lauro Wanderley. Dissertação de Mestrado (Neuropsiquiatria) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1996.
- Organização Mundial da Saúde.** Classificação dos Transtornos mentais e de Comportamento da CID-10 - *Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas*. Coord. Org. Mundial de Saúde. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- Payer L.** The menopause in various cultures. In: BURGER, H, BOULET, M. A portrait of the menopause. New Jersey: The Parthenon Publishing Group, 1991, cap. 1, p. 3-15.
- Rose RM.** Psychoendocrinology. In: WILSON, J.D, FOSTER, D. W. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1985.
- Saletu B, Brandstätter N, Metka M. et al.** Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal, and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology*, 1995;112:321-329.
- Sherwin B.** Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology*, 1997; 48(suppl):21-26.
- Sherwin BB.** The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990;72:336-343.
- Silva De Sá MF, Ferriani RA, Santos E et al..** Estrogênios e o sistema nervoso central. In: FERNANDES, C. E, MELO, N. R, WEHBA, S. Climatério feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Lemos, 1999.
- Speroff L.** Climatério. In: SPEROFF, L, GLASS, R, KASE, N. Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade, São Paulo: Manole, 1995.
- Straus JL, Cavanaugh SA.** Placebo effects: issues for clinical practice in psychiatry and medicine. *Psychosomatics*, 1996;37:315-326.
- Thompson J, Oswald I.** Effect of estrogen replacement on the sleep, mood and anxiety of menopausal women. *Br Med J*, 1977;2:137-139.
- Whitehead MI, Whitcroft SIJ, Hillard TC.** Consequences of estrogen deficiency. An atlas of the menopause (Encyclopedia of Visual Medicine series), New York: The Parthenon Publishing Group, 1993.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 12/12/2000

Aprovado em: 10/04/2001

Avaliação clínica do uso do dispositivo intra-uterino T-Cu 200B em adolescentes

Evaluation of the intrauterine device T-Cu 200 B in adolescents

Gizelda Nogueira de Oliveira Ribeiro¹, Juan Díaz^{1,2}, Luis Bahamondes¹

RESUMO

OBJETIVOS: O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho do DIU T-Cu 200B em adolescentes que tinham tido pelo menos um filho, comparado com mulheres com dez anos a mais de idade.

MATERIAL E MÉTODOS: O grupo de estudo foi de 1.248 mulheres que receberam um DIU T-Cu 200B e que tinham menos de 20 anos no momento da inserção. Para os grupos de controle, cada adolescente foi comparada com uma mulher com dez anos a mais de idade e com uma mulher com 10 anos a mais de idade e mesma paridade (995 casos). Ambos os grupos foram acompanhados até quatro anos depois da inserção.

RESULTADOS: Gravidez, expulsão e extração por dor e/ou hemorragia foram significativamente mais frequentes no grupo de mulheres mais jovens e a taxa de continuação foi mais baixa no mesmo grupo. As taxas de extração por infecção foram de 2/100 mulheres em ambos os grupos.

CONCLUSÕES: As adolescentes usuárias do DIU T-Cu 200B tiveram taxas de gravidez maiores e mais expulsões e extrações que as mulheres com dez anos a mais de idade e com mesma paridade. Assim, sugere-se que o DIU T-Cu 200B não deve ser contra-indicado em mulheres com menos de 20 anos que já tiveram pelo menos um filho, desde que o processo de seleção, a técnica de inserção e o acompanhamento sejam adequados.

UNITERMOS: Dispositivo intra-uterino, adolescentes.

Introdução

A frequência com que as adolescentes têm vida sexual é mais alta que em décadas anteriores. O conhecimento praticamente generalizado entre homens e mulheres dos métodos contraceptivos poderia ser uma das variáveis que contribuíram para o início da queda da fecundidade. Entre os métodos algumas vezes usados, os mais citados são o anticoncepcional combinado oral e a esterilização feminina (BEMFAM,1997).

Na Disciplina de Obstetrícia da Universidade Estadual de Campinas, constatou-se que, entre as adolescentes puérperas, 92,7% conheciam pelo menos um método anticoncepcional, mas apenas 11,5% os utilizaram alguma vez antes da gravidez (Pinto e Silva *et al*, 1980). Com relação ao DIU, a realidade é diferente. O conhecimento é muito baixo entre as adolescentes brasileiras, mesmo entre as residentes em áreas urbanas. Assim, das jovens que conheciam o DIU, 40% não sabiam como adquiri-lo (Henriques *et al*, 1986).

Estudos sobre o desempenho do DIU, têm mostrado

que o risco de infecção pélvica é maior em mulheres mais jovens, o que poderia levar a um risco de esterilidade tubária futura (Kessel,1989; Ory,1978). Por esta razão, na maioria dos serviços de anticoncepção o DIU está praticamente contra-indicado em mulheres com menos de 20 anos, especialmente se estas são nulíparas e solteiras. A justificativa seria pelo risco de infecção, que potencialmente poderia levar a uma esterilidade futura, o qual seria maior que os benefícios contraceptivos do método. Embora o DIU não ofereça nenhuma proteção contra DST, ele é um método seguro numa relação monogâmica mútua. Adolescentes podem ter um risco maior de DIP, mas isto, provavelmente, está relacionado com um aumento da atividade sexual e com múltiplos parceiros. O risco está no comportamento sexual e não na idade ou paridade (Bromham, 1993).

Muitos fatores interferem nos resultados de uso do DIU. Dentre estes, além do tipo de dispositivo, encontram-se a idade e a paridade da usuária. A mulher múltipara e com maior idade teria menores taxas de gravidez, expulsão e outras complicações (WHO,1987).

Pelas razões expostas, a comunidade médica tem sido relutante em incluir o DIU como uma opção para adolescentes nulíparas, restrição que tem sido ampliada para as adolescentes em geral, mesmo que possuam união estável e já tenham tido filhos.

O DIU em adolescentes nulíparas tem um desempenho pior do que nas mulheres adultas, o que o torna pouco recomendável neste grupo. Porém, não existem subsídios

1. Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

2. The Population Council, Escritório no Brasil

Endereço para correspondência

Dr. Luis Bahamondes

Caixa Postal 6181

13081-970 Campinas, SP

Tel: (019) 3289-2856

científicos que sustentem a prática clínica bastante difundida de contra-indicar o DIU em mulheres abaixo de 20 anos, que já tenham tido uma gravidez (Díaz *et al*, 1993).

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho clínico do DIU T-Cu 200B em adolescentes que já tiveram filhos em comparação com dois grupos de controle de mulheres adultas que tinham dez anos a mais, pareadas e não pareadas pelo número de filhos.

Casística e Métodos

Para o grupo de estudo foram selecionadas 1.248 mulheres que tiveram uma primeira inserção do DIU T-Cu 200B no período de maio de 1979 a março de 1988 com menos de 20 anos completos no momento da inserção, e que tinham pelo menos um parto vaginal ou por cesárea. Estes dados encontravam-se em um banco de dados de usuárias de DIU mantido na UNICAMP com mais de 16.000 casos. Do mesmo banco de dados obtiveram-se os dados das mulheres para controle. Constituíram-se dois grupos de controle. Selecionouse a primeira mulher que tinha inserido um DIU após cada adolescente e que tinha 10 anos a mais, por ordem cronológica de inserção (1248 controles). O segundo grupo de controle foi obtido selecionando-se a primeira mulher que seguia a cada adolescente, que tinha dez anos a mais de idade, no momento da inserção, e que tinha a mesma paridade.

Foi utilizado como critério de inclusão que as mulheres tivessem pelo menos um filho e mantendo atividade sexual, sem referir passado de DIP desde a última gestação ou gravidez ectópica. Os critérios de exclusão para o uso de DIU foram gravidez ou suspeita de gravidez, infecção pélvica aguda ou subaguda, malformações uterinas congênitas ou adquiridas, neoplasia ginecológica e sangramento genital de etiologia desconhecida. Os retornos às clínicas foram realizados com um e 12 meses após a inserção, durante o primeiro ano de uso e a cada 12 meses nos anos seguintes.

Análise estatística

Para a análise estatística, cada adolescente (Grupo A) foi comparada com uma mulher com dez anos a mais no momento da inserção (Grupo B). Numa segunda análise, cada adolescente (Grupo C) foi comparada com uma mulher que tinha dez anos a mais no momento da inserção e com a mesma paridade que cada adolescente (Grupo D).

O desempenho clínico foi avaliado pelo método de tabela de vida, seguindo o método de Kaplan Meier. Foram calculadas as taxas brutas acumuladas por 100 mulheres, tanto de continuação quanto de descontinuação por várias causas até quatro anos de uso. As diferenças observadas nas taxas de eventos e as taxas de continuação foram testadas para definir a sua significação estatística. Utilizaram-se dois métodos: intervalo de confiança das taxas brutas de eventos e

teste do Qui-Quadrado para tabela de vida com o método "Log Rank" modificado (Azen, 1997).

Resultados

A distribuição por idade das 1.248 adolescentes do grupo de estudo mostrou que quase três quartos delas apresentavam 18 e 19 anos (73,1%) e que 49 mulheres (3,9%) apresentavam idade igual ou inferior a 15 anos. A usuária mais jovem tinha 12 anos (Tabela I).

Tabela I. Distribuição por idade das adolescentes (1.248 casos)

IDADE	N	%
12	1	0,1
13	5	0,4
14	5	0,4
15	38	3,0
16	112	9,0
17	175	14,0
18	373	29,9
19	539	43,2
Total	1.248	100

A taxa acumulada de gravidez nas adolescentes foi aproximadamente três vezes maior do que nas adultas, ao longo de todo o estudo, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$). De forma semelhante, as taxas de expulsão e de extração por sangramento/dor também foram maiores nas adolescentes ($p < 0,05$). Entretanto, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em relação às taxas acumuladas de remoção por infecção, não chegando a 2/100 mulheres, ao fim dos quatro anos de observação. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às taxas acumuladas de remoção por outras causas médicas, as quais foram baixas até o quarto ano de estudo. A taxa total de extrações por causas médicas foi duas vezes maior nas adolescentes, desde o primeiro ano de uso.

Quando se analisaram as causas de descontinuação por razões pessoais, deve-se destacar que o desejo de nova gravidez foi significativamente maior no grupo de adolescentes durante os quatro anos ($p < 0,01$). Isto também se observou nas outras causas pessoais, mas tendo significação estatística somente no quarto ano ($p < 0,05$). Quando considerado o total de causas pessoais, estas remoções foram significativamente maiores nas adolescentes que nas adultas ao longo dos quatro anos ($p < 0,01$), influenciados pelo desejo de nova gravidez. A taxa de continuação foi significativamente maior no grupo de mulheres adultas a partir do primeiro ano, devido ao maior número de encerramentos por razões médicas e pessoais entre

as adolescentes ($p < 0,01$). (Tabela II).

Tabela II. Taxas brutas acumuladas de descontinuação por gravidez e expulsão até quatro anos de uso (1.248 casos por grupo)

CAUSAS	ANOS DE USO							
	1		2		3		4	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Gravidez	2,50+	0,9	5,7+	1,8	7,5+	3,0	10,1+	3,0
Expulsão	8,21+	3,4	9,9+	4,3	11,3+	4,7	12,3+	5,1
Sangramento/dor	5,4+	2,9	9,4*	6,2	14,7,+	7,3	16,5+	9,0
Infecção	0,6	0,3	1,2	0,8	1,6	1,0	1,6	1,8
Outras causas médicas	0,7	0,5	1,9	0,9	2,5	1,3	5,2	2,4
Total causas médicas	16,5+	7,8	25,4+	13,3	32,8+	16,3	38,6+	19,7
Deseja filho	4,0*	2,1	13,0+	5,3	22,9+	9,5	33,6+	13,4
Outras pessoais	5,5	4,3	11,3	8,6	16,2	13,5	28,7*	22,5
Total causa pessoal	9,3*	6,3	22,8+	13,4	35,4+	21,7	52,7+	32,9
Taxa de continuação	75,8+	86,4	57,6+	75,1	43,4+	65,5	29,1+	53,9
Perda de Seguimento	25,6	25,8	44,9	42,9	59,9	56,6	69,4	65,3
Anos/mulher	938	992	1.486	1.649	1.788	2.084	1.954	2.374

A = Adolescentes B = Adultas (+) $p < 0,01$ (+) $p < 0,01$ (*) $p < 0,05$

Quando as adolescentes foram pareadas por idade (mulheres com dez anos a mais) e paridade com as adultas, pôde-se observar que mais da metade (66,9%) apresentavam 18 e 19 anos. Quanto à paridade, 93% tinham paridade 1 e 2. Das mulheres adolescentes, 59% tinham tido um parto e 7% três ou mais (Tabela III).

Ao analisarem-se as taxas de descontinuação por razões médicas, a gravidez e expulsão foram significativamente maiores no grupo de adolescentes do que nas adultas até o quarto ano ($p < 0,01$) e similares às obtidas quando os grupos não foram pareados por paridade. As taxas de descontinuação por sangramento/dor foram significativamente maiores no grupo de adolescentes do que nas adultas até o quarto ano ($p < 0,01$) e similares às obtidas quando os grupos não foram pareados por paridade. Já as remoções por infecção não mostraram diferenças significativas. As taxas de descontinuação por outras causas médicas foram significativamente maiores no grupo de adolescentes do que nas adultas ($p < 0,01$). A taxa total acumulada de encerramentos por causas médicas foi significativamente maior nas adolescentes desde o primeiro ano. Ao analisarem-se as remoções por razões pessoais, deve-se salientar que somente houve diferenças estatisticamente significativas no quarto ano, no total de causas pessoais ($p < 0,01$). A taxa de continuação foi estatisticamente maior no grupo de mulheres adultas ($p < 0,01$) (Tabela IV).

Tabela III. Distribuição da idade e paridade das adolescentes (995 casos)

Idade	Paridade					%
	1	2	3	4	5	
12	-	1	-	-	-	0,1
13	2	2	1	-	-	0,5
14	5	-	-	-	-	0,5
15	34	4	-	-	-	3,8
16	82	21	2	2	-	10,8
17	134	36	2	1	-	17,4
18	168	96	16	2	-	28,3
19	167	175	40	1	1	38,6
Total	592	334	61	6	2	100,0

Discussão

O conceito de que as adolescentes não devem usar DIU porque os riscos da sua utilização seriam muito maiores que os benefícios decorrentes do seu uso parte de que a maioria dos estudos analisa o fator idade sem isolar o efeito da paridade, que também poderia exercer influência importante. Isso pode ser válido para as adolescentes que nunca engravidaram ou tiveram filhos. Neste grupo, vários estudos têm mostrado que os riscos aumentam de maneira significativa

se comparados aos riscos de mulheres com mais de 20 anos de

idade que já tiveram filhos (Graham & Simcock, 1982).

Tabela IV. Taxas brutas acumuladas de descontinuação por razões médicas até quatro anos de uso (995 casos)

CAUSAS	ANOS DE USO							
	1		2		3		4	
	C	D	C	D	C	D	C	D
Gravidez	2,5*	1,0	5,9+	2,8	7,9+	3,1	10,8+	3,5
Expulsão	7,2+	4,2	8,9+	5,0	10,3+	5,8	11,4+	5,8
Sangramento/dor	4,9*	2,4	8,5*	5,9	14,5+	7,6	16,5+	8,7
Infecção	0,7	0,3	1,3	0,4	1,8	0,3	1,8	1,4
Outras causas médicas	0,6	1,2	1,5	1,2	2,2	1,8	5,2	2,2
Total causas médicas	15,2+	8,8	23,8+	14,4	32,1+	17,5	38,6+	20,0
Deseja filho	3,6	4,3	12,6	11,6	22,3	18,1	32,1	23,0
Outras pessoais	4,7	3,5	10,0	7,4	15,1	11,2	25,0	17,5
Total causa pessoal	8,1	7,6	21,3	18,1	34,0	27,3	49,1+	36,5
Taxa de continuação	78,0+	84,3	60,0+	70,1	44,7+	60,00	31,3+	50,8
Perda de Seguimento	22,7	23,8	39,1	36,9	52,4	46,9	61,2	52,3
Anos/mulher	764	790	1.224	1.296	1.479	1.622	1.622	1.855

C = Adolescentes D = Adultas (+) p < 0,01 (*) p < 0,05

A grande maioria dos profissionais que trabalham em planejamento familiar acredita que o risco de infecção em adolescentes nulíparas é maior do que em adultas com o uso do DIU. Isto se baseia, fundamentalmente, na opinião, mais ou menos generalizada, de que as adolescentes têm uma vida sexual mais ativa e com troca freqüente de parceiros. Isso não tem sido comprovado, pelo menos em países em desenvolvimento, mas continua se repetindo, inclusive em ambientes acadêmicos (Kulig *et al*, 1980; Ory, 1978; Spence *et al*, 1990).

De todas as maneiras, ainda se o risco de contrair uma infecção nas adolescentes não fosse maior, as conseqüências de uma DIP nestes casos poderiam ser mais graves do que nas múltíparas. É, então, completamente compreensível que o risco potencial de esterilidade tubária por uma infecção seja um fator maior para a contra-indicação do uso de DIU em nulíparas do que em múltíparas (Spence *et al*, 1990).

Aceitando que o DIU não seja uma boa indicação para as adolescentes nulíparas, o objetivo deste estudo foi esclarecer se o DIU é apropriado para adolescentes que já tenham tido filhos. Controlando por paridade, a análise dos resultados mostrou que, a eficácia do DIU T-Cu 200B no grupo de adolescentes - ainda que menor que nas mulheres com dez anos a mais de idade - foi alta e muito parecida com os resultados publicados por outros autores (Kulig *et al*, 1980). A taxa acumulada de gravidez de 10,8/100 mulheres aos quatro anos de uso representa um risco médio de 2,7/100 mulheres por ano de uso. Esta eficácia é muito alta, comparada com a de qualquer outro tipo de anticoncepcional em uso por mulheres jovens (Sivin & Stern, 1979).

A possível explicação para esse fato é que mulheres

mais jovens têm maior número de ciclos ovulatórios e também maior freqüência sexual, o que causaria a maior taxa de gravidez. Isto tem sido mostrado com mulheres submetidas a tratamentos de esterilidade. Entretanto, isto não tem sido sempre vinculado à freqüência sexual, já que, mulheres submetidas à inseminação com sêmen de doador, as mais jovens têm engravidado com maior freqüência (Schwartz & Mayaux, 1982; Stovall *et al*, 1991). Também nos casos de fertilização *in vitro*, as mulheres de maior idade engravidam menos que as mais jovens (Society for Assisted Reproductive Technology, 1992).

Os métodos de barreira e comportamentais, por exemplo, que seriam uma opção muito boa para as adolescentes pela sua quase ausência de riscos, apresentam taxas de gravidez, bem mais altas que as obtidas neste estudo, quando utilizados por mulheres com menos de 20 anos de idade. Inclusive o anticoncepcional oral combinado, considerado de alta eficácia, apresenta, segundo os inquéritos de população, uma taxa de gravidez mais alta em uso rotineiro, e ainda mais alta em mulheres com menos de 20 anos (Moreno & Goldman, 1991).

A maior taxa de expulsão, estatisticamente significativa desde o primeiro ano de uso, também tem sido observada em estudos prévios. Não há dúvida de que a expulsão é uma das causas que limita a aceitabilidade do método nesta faixa etária, mas não representa um risco de saúde importante quando é diagnosticada oportunamente. Considera-se que a expulsão parcial ou total, não diagnosticada, seja responsável por uma parcela muito grande, aproximadamente 30%, das gravidezes acidentais com DIU (Luukkainen *et al*, 1983).

A maior taxa de expulsões observada no grupo de adolescentes, quando elas não foram pareadas por paridade, poderia ser explicado em razão deste grupo apresentar menos

gravidezes e partos do que o grupo de adultas. Entretanto, esta suposição não pode ser sustentada, já que, quando as adolescentes foram pareadas com adultas com a mesma paridade, a taxa de expulsão continuou significativamente maior nas adolescentes. Estes dados sugerem que o fator idade é mais importante que a paridade na determinação da taxa de expulsão.

As remoções por problemas menstruais, especialmente o sangramento aumentado, constituíram a principal causa médica de descontinuação de uso nestes casos. Neste estudo a taxa de extração do DIU por sangramento foi significativamente mais alta nas adolescentes do que nas adultas desde o primeiro ano de uso, o que coincide com a de outros autores (Hagenfeldt, 1987). Estes resultados permitiriam supor que as mulheres jovens têm uma tolerância menor às alterações menstruais e, conseqüentemente, decidem pela extração com maior frequência do que as mulheres adultas, embora estas apresentem as mesmas alterações.

Tem sido descrito que mulheres que limitam a gestação têm taxas de continuação mais altas do que aquelas que apenas a espaçam usando métodos reversíveis (Trussel & Kost, 1987). Isto levaria a especular se, mulheres que apenas desejam espaçar suas gestações, quando aparecem sintomas indesejáveis como transtornos do ciclo, solicitam retirar o DIU e optam por uma nova gravidez com maior facilidade. Contudo, isso seria válido quando se comparam adolescentes e adultas sem parear por paridade, já que no grupo de adolescentes as retiradas de DIU por desejo de nova gravidez foram significativamente maiores que nas adultas. Mas, não foi válido quando os grupos foram pareados por paridade, já que as remoções por desejo de gravidez foram estatisticamente similares. Por isso, poder-se-ia concluir simplesmente que as mulheres mais jovens toleram menos que as adultas os problemas menstruais decorrentes do uso do DIU.

A taxa de extração do DIU por infecção foi muito baixa em ambos os grupos, não alcançando 2/100 mulheres acumulada em quatro anos. Este achado parece contradizer os estudos que referem que o uso do DIU aumenta o risco de DIP (Graham & Simcock, 1982). Nossa interpretação é de que o risco agregado de infecção pelo DIU é muito baixo quando a seleção das usuárias é adequada e a técnica de inserção é correta. Estes resultados são concordantes com os estudos da Organização Mundial da Saúde, que referem um risco muito baixo de infecção com DIU quando as usuárias são bem selecionadas e a técnica de inserção é correta (WHO, 1987).

Alguns críticos do DIU argumentam que esta baixa incidência de DIP poderia ser, simplesmente, a tradução da incapacidade das clínicas e pesquisadores em diagnosticar estas doenças apropriadamente, e que poderiam existir muitas DIP não diagnosticadas. Se esse argumento fosse válido, deveria existir uma porcentagem alta de esterilidade tubária após o uso do DIU. No entanto, em um estudo conduzido na UNICAMP, onde mulheres estéreis com obstrução tubária foram comparadas com mulheres férteis pareadas por idade, o uso prévio do DIU não se mostrou como um fator de risco para esterilidade tubária (Bahamondes *et al*, 1994).

Deve-se lembrar que a ocorrência de DIP, e

conseqüentemente o risco de obstrução tubária, não dependem do uso do DIU ou da idade das usuárias, mas do número de companheiros sexuais das mulheres. Mulheres com múltiplos companheiros sexuais têm maior risco de adquirir DST, desenvolver DIP e obstrução tubária, e este risco é maior se a mulher tem um DIU colocado; mas, o risco é pelo comportamento sexual e não pelo uso do DIU.

A taxa de continuação de qualquer DIU depende basicamente da motivação e tolerância da usuária. Esta taxa foi significativamente mais alta desde o primeiro ano de uso, no grupo das adultas. No primeiro ano, a diferença foi basicamente provocada pelo maior número de remoções por causas médicas. Nos segundo e terceiro ano, a influência das causas pessoais apresentou um peso relativo praticamente igual às causas médicas e, no quarto ano, houve um predomínio das causas pessoais.

É lógico supor que a proporção de mulheres que não querem mais filhos deve ser maior nas mulheres adultas. Este fator pode contribuir para explicar, ao menos em parte, a diferença nas taxas de continuação.

Estes resultados coincidem com estudos anteriores ao mostrarem que a avaliação dos DIU com cobre em adolescentes não é tão boa quanto no grupo de mulheres com dez anos a mais de idade, sejam pareadas com a mesma paridade ou não (Díaz *et al.*, 1993).

Em conclusão, a taxa acumulada de gravidez nas adolescentes usuárias de DIU TCu-200B foi maior que nas adultas; ao longo de todo o estudo, as taxas de descontinuação por razões médicas foram significativamente maiores no grupo de adolescentes que nas mulheres com dez anos a mais de idade, com exceção das taxas de encerramento por infecção, que foram muito baixas e similares nos dois grupos. A taxa de continuação foi significativamente maior no grupo de mulheres adultas. Entretanto, apesar das taxas de gravidez nas adolescentes terem sido maiores que nas adultas, foram, sem dúvida, menores que as obtidas com outros métodos reversíveis, habitualmente oferecidos para as mulheres nesta faixa etária (Hatcher *et al*, 1992). Em conseqüência, os dados sugerem que o DIU com cobre deve ser oferecido às mulheres com menos de 20 anos, desde que já tenham tido pelo menos um filho. A oferta do DIU deve ser feita, sendo válida para todos os métodos anticoncepcionais, como uma opção entre toda uma variedade de métodos, oferecendo informação completa, verdadeira e imparcial sobre todos os anticoncepcionais disponíveis.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of the study was to evaluate the clinical performance of the T-Cu 200B IUD in adolescents having had at least one child, compared to women ten years older.

MATERIALS AND METHODS: The study group was constituted by 1.248 women who received a T-Cu 200B and

had less than 20 years old at insertion. To constitute the controls groups every adolescent was paired with a woman 10 years older at insertion and with a woman 10 years older with the same parity. Both groups were followed for four years after the insertion.

RESULTS: Pregnancy, expulsion, and removal for bleeding and/or pain were significantly higher in the group of young women and continuation rate was lower in the same group. Rates of removal for infection were 2/100 women in both groups.

CONCLUSIONS: In conclusion users of T-Cu 200B IUD under 20 years old had higher pregnancy rate and more expulsions and removals than women ten years older, with the same priority. It is suggested that Copper IUD should not be contraindicated in women under 20 years old who have had at least one child, provided a good selection procedure is used, the insertion technique is appropriate, and adequate follow-up is available.

UNITERMS: Intrauterine dispositive; Adolescents

Referências Bibliográficas

- Azen S, Roy S, Pike MC, Casagrande J, Mishell Jr DR** - A new procedure for the statistical evaluation of intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol*, 1977; 128:329-35.
- Bahamondes L, Bueno JGR, Hardy E, Vera S, Pimentel E, Ramos M** - Identification of main risk factors for tubal infertility. *Fertil Steril*, 1994; 61:478-82.
- BEMFAM - Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil** - Pesquisa nacional sobre demografia e saúde 1996. Março 1997. 182p.
- Bromham DR** - Intrauterine contraceptive devices - A reappraisal. *Br Med Bull*, 1993; 49:100-23.
- Díaz J, Pinto-Neto AM, Bahamondes L, Díaz M, Espejo Arce X, Castro S** - Performance of the Copper T200 IUD in parous adolescents. *Contraception*, 1993; 48:23-8.
- Graham S, Simcock BW** - A review of the use of intrauterine devices in nulliparous women. *Contraception*, 1982; 26:323-46.
- Hagenfeldt K** - The role of prostaglandins and allied substances in uterine haemostasis. *Contraception*, 1987; 36:23-35.
- Hatcher RA, Quest F, Stuart F** - Contraceptive technology. 15th ed. Inwington, New York, 1992.
- Henriques MH, Silva NV, Singh S, Wulf D** - Adolescentes de hoje, pais de amanhã: Brasil. 1986. 89p.
- Kessel E** - Pelvic inflammatory disease with intrauterine device use: a reassessment. *Fertil Steril*, 1989; 51:1-11.
- Kulig JW, Rauh JL, Burket RL, Cabot HM, Brookman RR** - Experience with the copper 7 intrauterine device in an adolescent population. *Pediatrics*, 1980; 96:746-50.
- Luukkainen T, Allonen H, Nielsen NC, Nygren KG, Pyörälä T** - Five years' experience of intrauterine contraception with the Nova-T and the copper-T-200. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1983; 147:885-92.
- Society For Assisted Reproductive Technology** - In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry. *Fertil Steril*, 1992; 57:15-24.
- Moreno L, Goldman N** - Contraceptive failure rates in developing countries: evidence from the demographic and health surveys. *Int Fam Plann Perspect*, 1991; 17:44-9.
- Ory HW** - A review of the association between intrauterine devices and acute pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med*, 1978; 20:200-4.
- Pinto E Silva JL, Sarmiento RC, Landerer C, Faúndes A** - Gravidez na adolescência. I. Conduta frente à anticoncepção e ao sexo. *J Bras Ginecol*, 1980; 90:283-7.
- Schwartz D, Mayaux MJ** - Female fecundity as a function of age: Results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med*, 1982; 306:404-6.
- Sivin I, Stern J** - Long-Acting, more effective Copper T IUDs: a summary of U.S. Experience, 1970-75. *Stud Fam Plann*, 1979; 10:263-81.
- Spence MR, Adler J, Mclellan R** - Pelvic inflammatory disease in adolescent. *J. Adol Health Care*, 1990; 11:304-9.
- Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, Talbert LM** - The effect of age on female fecundity. *Obstet Gynecol*, 1991; 77:33.
- Trussell J, Kost K** - Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Stud Fam Plann*, 1987; 18:237-83.
- World Health Organization (Who)** - Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. Technical Report. Series, n 753, 1987; Geneva.

Conflito de interesses: não relatado.

Os centros participantes deste estudo e seus pesquisadores principais foram: Universidade Estadual de Campinas, SP, Dr. Juan Díaz; Hospital Maternidade Escola "Vila Nova Cachoeirinha", SP, Dr. Jorge Rubin; Universidade de São Paulo, SP, Dr. Carlos Czeresnia; Escola Paulista de Medicina, SP, Dra. Neusa Vigoritto; Universidade Federal de Pernambuco, PE, Dr. Sabino Pinho Neto; Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, PE, Luís Carlos dos Santos; Maternidade Escola "Assis Chateaubriand", CE, Dra. Sílvia Bomfim; Centro de Estudos e Pesquisas "Clóvis Salgado", MG, Dr. Anthony G. Abranches; Universidade Federal do Paraná, PR, Dr. Rosires de Andrade; Centro de Pesquisas e Assistência Integrada à Mulher e à Criança, RJ, Dr. Hélio Aguinaga; Universidade Estadual de Londrina, PR, Dr. Jurandir Ruzón; Conselho de Assistência à Mulher, PR, Dr. João Fernando Goes.

Recebido em: 30/01/2001

Aprovado em: 03/04/2001

Estudo multicêntrico sobre a eficácia e a tolerabilidade do 17 beta estradiol na forma de gel associado ao acetato de nomegestrel em mulheres na pós-menopausa

Multicentric study on efficacy and tolerability of 17 beta estradiol gel in association with nomegestrel in postmenopausal women

Grupo Multicêntrico*

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar, em mulheres brasileiras, a eficácia e a tolerabilidade de uma nova apresentação do 17 beta estradiol, em forma de gel percutâneo, associado ao acetato de nomegestrel como Terapia de Reposição Hormonal (TRH).

MÉTODOS: Estudo aberto, prospectivo e não comparativo multicêntrico com 235 pacientes ambulatoriais na pós menopausa e com sintomas vasomotores, provenientes de 22 centros brasileiros. A duração do tratamento foi de 90 dias e as pacientes foram avaliadas após tratamento hormonal com gel de 17 beta estradiol (Estreva®), na dose de 1,5 mg ao dia, de aplicação percutânea, e acetato de nomegestrel (Lutenil®), por via oral na dose de 5 mg ao dia, durante 14 dias consecutivos, por cada mês de tratamento.

RESULTADOS: A idade média das 235 pacientes avaliadas foi de 52,5 anos e o IMC médio foi de 25,2 kg/m². As ondas de calor estavam presentes em todas as pacientes no início do estudo e ao final do estudo elas estavam ausentes em 84% dos casos (p<0,0001). Em relação ao Índice Menopausal de Kupperman, houve decréscimo do mesmo de maneira significativa ao longo do tratamento, variando de índice médio 23,7 antes do tratamento para 5,2 ao final. O tratamento foi considerado como ótimo pelos médicos em 82,4% dos casos e bom em 16,7%. A adesão ao tratamento foi acima de 92%. Foram relatados eventos adversos em 16,6% das pacientes durante o tratamento, relacionados ao uso de estrogênio. Em apenas um caso houve relato de prurido e alergia no local da aplicação do gel.

CONCLUSÕES: O uso de um preparado à base de gel para TRH, associado ao uso cíclico de um progestogênio, teve uma boa aceitação por parte de pacientes brasileiras e dos médicos prescritores.

UNITERMOS: Estrogênio percutâneo; Menopausa; Terapia de Reposição Estrogênica; Aderência

Introdução

A redução dos níveis estrogênicos que ocorre após a menopausa está associada a uma grande variedade de condições, que incluem os típicos sintomas climatéricos como os fogachos e instabilidade neuro-vegetativa, assim como os problemas em longo prazo, como a osteoporose e aumento do risco cardiovascular. A terapia de reposição hormonal (TRH) após a menopausa efetivamente alivia os sintomas decorrentes da carência estrogênica, assim como previne a osteoporose e possi-

velmente diminui o risco cardiovascular (Nachtigall *et al*, 1979; Jensen *et al*, 1987; Barrett-Connor & Bush, 1991). Tem se demonstrado também uma melhora na qualidade de vida em mulheres em uso de TRH após a menopausa (Wiklund *et al*, 1992; Zartarian & Colau, 1995).

Os efeitos colaterais da TRH são influenciados pelo tipo e dose de estrogênio empregado, assim como pela rota de administração (Mashchak *et al*, 1982; De Ligneres & Basdevant, 1986). A via oral promove uma conversão considerável do estradiol a estrona, e através da primeira passagem hepática promove alterações metabólicas sobre o substrato de renina, fatores de coagulação e frações do colesterol, que podem ter repercussões clínicas, principalmente em casos de hipertensão arterial e doença tromboembólica.

A forma de administração percutânea oferece uma maneira mais conveniente de reposição hormonal, que evita a primeira passagem hepática e suas conseqüências indesejáveis. Neste caso, a principal forma circulante é o estradiol, com maior potência estrogênica em relação a estrona. Além disso, esta via pode ser mais conveniente, o que pode propiciar uma maior aderência da paciente.

*Autores

Alberto Soares, Alkindar Soares, Almir Antonio Urbanetz, Altamiro Campos, Ângela Maggio da Fonseca, Aroldo Fernandes Camargo, Estephan Moana, Hans Halbe, José Weydson Barros Leal, João Sabino Pinho Neto, José Mendes Aldrighi, Laurival de Lucca, Manoel Moreira Marco Aurélio Albernaz, Marta Finotti, Ricardo Marinho, Roberto Calvo, Roberto Rinaldo, Rosali R. Costa, Rui Alberto Ferriani

Endereço para correspondência:

Rui A. Ferriani, Depto Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP
14049-900 – Ribeirão Preto – SP

O objetivo deste estudo foi avaliar, em mulheres brasileiras, a eficácia e a tolerabilidade de uma nova apresentação do 17 beta estradiol, em forma de gel percutâneo, associado ao acetato de nomegestrel.

Pacientes e Métodos

Desenho, amostra do estudo e critérios de inclusão:

O estudo foi aberto, prospectivo e não comparativo. Foram analisadas 235 pacientes ambulatoriais, provenientes de 22 centros brasileiros, com idade superior a 40 anos, cuja menopausa fisiológica tenha ocorrido há 1 ano ou mais ou, em casos de menopausa cirúrgica (por ooforectomia bilateral), a indicação tenha sido por patologia benigna. Todas as pacientes apresentavam obrigatoriamente o sintoma de fogachos. Foram incluídas apenas aquelas que não apresentassem contra-indicações ao uso de estrogênios, que tivessem os exames de *screening* (mamografia bilateral, ultra-sonografia transvaginal, colpocitologia oncótica) normais e que não tinham feito uso de estrogênios ou progestagênios nos 3 meses que antecederam o início do estudo.

Tratamento e dose:

A duração do tratamento foi de 90 dias e as pacientes foram avaliadas em 5 consultas: uma consulta inicial, na qual foram solicitados exames de *screening* e verificados se as mesmas preenchiam os critérios de inclusão, uma consulta na qual recebiam orientações e a medicação a ser utilizada durante o estudo e mais 3 consultas de avaliação de sintomas, respectivamente, 30, 60 e 90 dias após o início do tratamento.

As pacientes selecionadas receberam tratamento hormonal com gel de 17 beta estradiol (Estreva®), na dose de 1,5 mg ao dia, de aplicação percutânea, durante 90 dias consecutivos. O gel foi aplicado sobre a pele, de preferência no mesmo local, em qualquer região do corpo com exceção das mamas e mucosas. Foi permitido o ajuste da dose para 1 mg, nos casos de sintomas de hiperestrogenismo com 1,5 mg do 17 beta estradiol ao dia ou para 2 mg nos casos de sintomas de hipoestrogenismo, até a terceira visita (dia 60 do tratamento) e a usarem o acetato de nomegestrol (Lutenil®), por via oral na dose de 5 mg ao dia, durante 14 dias consecutivos, por mês de tratamento.

Crítérios que foram avaliados:

- Eficácia, através do índice menopausal de Kupperman, aplicado antes e após os 90 dias de tratamento.
- Melhora do trofismo gênito-urinário, verificados pela história clínica e exame físico.
- Opiniões dos médicos sobre o tratamento, baseada nos critérios primários e secundários, segundo a seguinte escala:
 - Ótimo: se houve desaparecimento total dos fogachos e melhora no índice de Kupperman
 - Bom: se houve melhora parcial dos fogachos e melhora do índice de Kupperman
 - Regular: se houve melhora dos fogachos, mas sem mudan-

ças do índice de Kupperman

- Insatisfatório: se não houve alteração dos fogachos, nem do índice de Kupperman
- Tolerabilidade: através do aparecimento ou não de reações adversas durante o tratamento
- Adesão e aceitação ao tratamento.

Análise estatística:

Foram utilizados testes estatísticos paramétricos e não paramétricos neste estudo. A análise de variância com medidas repetidas foi utilizada para a comparação entre o pré-tratamento e as visitas de controle para as seguintes variáveis: índice de Kupperman, pressão arterial, pulso e peso. O teste de Friedman foi utilizado para as demais variáveis e o teste Qui-quadrado para a análise dos eventos adversos.

Todos os testes foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Características da população:

A idade média das 235 pacientes avaliadas foi de 52,5 anos com variação entre 40 e 73 anos. O índice de massa corporal (IMC) médio foi de 25,2 kg/m², variando entre 17,4 e 30. A idade média da menarca foi de 13,2 anos e 84,3% das mesmas não eram fumantes. A menopausa fisiológica ocorreu em 70% das pacientes. No restante houve menopausa cirúrgica. Já haviam recebido tratamento hormonal prévio nos últimos 2 anos 35,3% das pacientes.

Resposta ao tratamento:

Durante o acompanhamento da evolução da sintomatologia das pacientes, foi utilizado o Índice Menopausal de Kupperman, e em particular a evolução do sintoma fogachos.

As ondas de calor estavam presentes em todas as pacientes no início do estudo e ao final do estudo elas estavam ausentes em 84% dos casos; essa melhora apresentou alta significância estatística já após 30 dias de tratamento (figura 1).

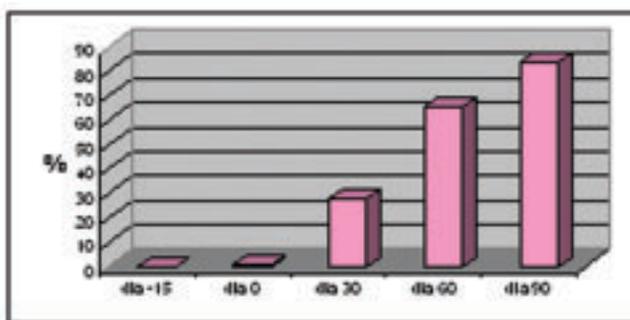


Figura 1 – Porcentagem de pacientes com ausência de fogachos em cada uma das visitas. A partir da visita de 30 dias houve significância em relação ao pré tratamento.

Em relação ao Índice Menopausal de Kupperman, houve decréscimo do mesmo de maneira significativa; a média inicial do índice era de 23,7; diminuindo para 11,3 após 30 dias de tratamento, 6,8 na avaliação após 60 dias de tratamento atingindo 5,2 ao final de 90 dias de tratamento com o gel de 17 beta estradiol (figura 2).

Antes do tratamento, 60% e 67,5% das pacientes avaliadas apresentavam, ao exame ginecológico, respectivamente, atrofia vulvar e de mucosa vaginal. Ao final dos 90 dias de tratamento, apenas 4,4% e 3,4% continuavam apresentando atrofia vulvar ao exame ($p < 0.01$).

Os demais sintomas urogenitais como dispareunia, secura vaginal, cistalgia, polaciúria e incontinência urinária de esforço tiveram melhora estatisticamente significativa após 60 dias de tratamento (Tabela I).

O tratamento com o gel de 17 beta estradiol foi considerado como ótimo pelos médicos em 82,4% dos casos e bom em 16,7%. Em apenas 1 caso (0,5%) o tratamento foi conside-

rado como regular e em outro (0,5%) como insatisfatório (figura 3).

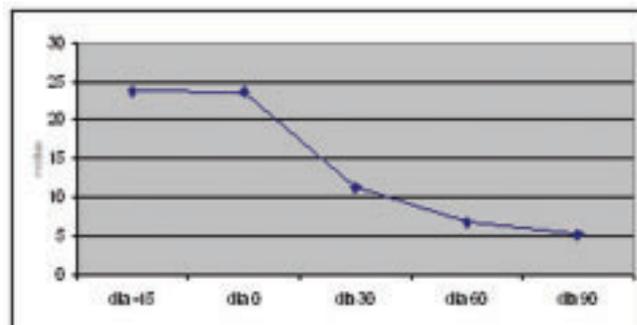


Figura 2- Evolução do Índice Menopausal de Kupperman em cada uma das visitas. A partir da visita de 30 dias houve significância em relação ao pré tratamento.

Tabela I. Sintomas urogenitais apresentados pelas pacientes

Sintomas presentes	Consulta inicial	30 dias após início do tratamento	60 dias após início do tratamento*	90 dias após início do tratamento*
Dispareunia	39,8%	34,8%	21,6%	15,7%
Secura vaginal	69,8%	61,6%	43,3%	35,4%
Cistalgia	15,7%	12,7%	7,6%	5,2%
Polaciúria	22,6%	20,1%	13,8%	9,4%
Incontinência urinária de esforço	21,3%	17,5%	13,4%	12,3%

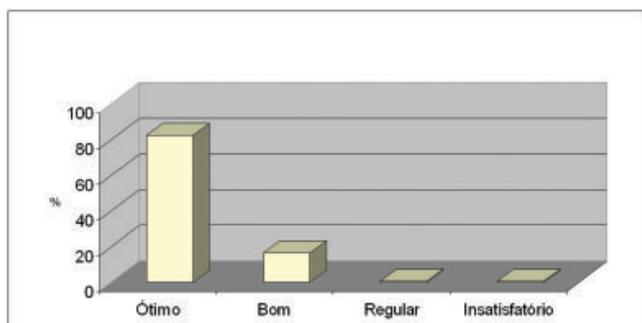


Figura 3- Classificação da opinião médica em relação ao tratamento utilizado

Entre as pacientes que estavam usando a medicação, o tratamento foi seguido sem falhas em mais de 92% das pacientes, sendo que 89,3% das pacientes completaram o estudo proposto.

Eventos adversos:

Foram relatados eventos adversos em 16,6% das pacientes durante o tratamento. A grande maioria deles correspondiam a reações leves e previstas pelo uso da estro-

genioterapia como: mastalgia, sangramento genital inesperado, cefaléia, náuseas. Em apenas um caso houve relato de prurido e alergia no local da aplicação do gel.

Discussão

A reposição hormonal na pós-menopausa é fato hoje aceito pela literatura médica como responsável pela melhoria de qualidade de vida das pacientes. Não há dúvidas sobre a eficácia da TRH sobre os sintomas climatéricos, assim como sobre a prevenção da osteoporose. Entretanto, apesar da demonstração destes efeitos positivos, as mulheres, em geral, se mantêm relutantes em aceitar a TRH e aderir firmemente ao tratamento. Na Alemanha, em torno de 25% das mulheres na pós-menopausa já utilizaram algum esquema de TRH pelo menos uma vez no climatério (Oddens *et al*, 1992). Um estudo espanhol mostrou que a motivação das mulheres em relação a TRH diminuía de 80% após 1 ano para 14% após 5 anos de acompanhamento (Cano, 1995). Em nosso meio esses números são semelhantes, havendo serviços que mostram uma aderência global de apenas 6% após um ano de seguimento (Lima *et al*, 2000).

Os motivos principais de descontinuidade da TRH são

o sangramento vaginal inesperado e as fobias de câncer. Também respondem por motivos que justificam a parada do uso da TRH o desconhecimento dos seus benefícios e a presença de efeitos adversos, como náuseas, indisposições, alterações de pressão arterial, ganho de peso, etc.

Neste sentido, a possibilidade de aumentar a aderência ao tratamento requer um bom argumento médico, e que o tratamento tenha uma comodidade posológica. Quanto mais alternativas puder o médico dispor para implementar a TRH mais fácil será atingir seu objetivo, pois há grande variabilidade de aceitação entre as pacientes.

Assevera Speroff (1999) que a “coisa mais importante que o clínico pode oferecer à mulher na perimenopausa é a informação de que ela necessita para que possa fazer opções terapêuticas”. Em retrospecto de sua experiência de 10 anos com a TRH, Halbert *et al* (1998) afirmam que “a razão mais importante para as pacientes utilizarem a TRH é a recomendação feita por seu médico”. Neste sentido, a opinião favorável dos médicos sobre esquemas de tratamento pode ajudar a influenciar positivamente uma maior aderência ao tratamento.

A via oral ainda é a mais usada das vias em TRH, mas alguns estudos demonstram que muitas pacientes preferem a via transdérmica em relação a outras formas de TRH, especialmente aquelas que tem dificuldades de ingerir medicamentos ou que referem náuseas após uso de estrogênio oral (Miller-Bass & Adashi, 1990).

As formas alternativas mais comuns para a via oral da TRH são as aplicações transdérmicas (Adami *et al*, 1989; Birkhauser & Haenggi, 1994). A TRH por via não oral tem se mostrado efetiva e conveniente, constituindo-se em bom regime alternativo à via oral (Adami *et al*, 1989). Doses menores de estradiol são necessárias, e quando o primeiro passo hepático é evitado, a taxa estradiol/estrone aproxima-se mais daquela de mulheres na pré-menopausa. Os efeitos clínicos sobre os sintomas relativos a deprivação estrogênica são semelhantes aos obtidos com a terapia oral (Holst *et al*, 1983). A terapia não oral diminui os níveis de LDL-colesterol de maneira significativa, mas aparentemente não altera os níveis de HDL-colesterol (Lobo, 1991). Entretanto, tem sido admitido que apenas um terço dos efeitos benéficos dos estrogênios sobre o sistema cardiovascular sejam mediados pelo metabolismo lipídico (Tikkanen, 1996).

Embora o uso de patches cutâneos seja mais freqüente, ambos os regimes não orais de gel transdérmico e patch transdérmico são efetivos em termos de TRH, mas a terapia com gel tende a ser menos irritativa à pele (Hirvonen *et al*, 1997). Ambos métodos, patch e percutâneo, previnem a osteoporose (Hirvonen *et al*, 1997). De fato, observamos uma baixa incidência de efeitos colaterais relacionados ao preparado utilizado, confirmando esses achados de pouca irritabilidade.

Em termos de adesão a compostos, é fundamental que estudos avaliem grupos específicos de pacientes por região, já que a aceitabilidade é variável em função de cultura e clima. Neste sentido, há estudos que demonstram que em regiões mais quentes, o uso de gel tem se mostrado mais aceitável por parte das pacientes do que o uso de patches, pois há eficácia clínica com menos reações alérgicas (Sentrakul *et al*, 1991).

Em nosso meio, em estudo aberto com 50 pacientes por

grupo, foi comparado o efeito de três compostos estrogênicos (gel, patch e oral) (Gonçalves *et al*, 1997). As pacientes que usaram o gel apresentaram melhor tolerância ao medicamento. Em nosso estudo, utilizando um outro tipo de gel (Estreva®), confirmamos a boa aceitação por parte de um grande número de pacientes brasileiras, moradoras de um país tropical.

O gel empregado (Estreva®), quando comparado a outros tipos de géis, na França, mostrou-se capaz de induzir um tempo de secagem superior, o que motivou uma maior taxa de preferência por parte das pacientes por este tipo de gel (Zartarian *et al*, 1996). Esta preferência ocorreu mesmo quando comparado a outros tipos de géis mais modernos (Chevallier *et al*, 2000). Este gel empregado em nosso estudo é apresentado sob a forma de frasco com bomba dosadora, que permite a liberação de doses precisas e reprodutíveis, pois o agente gelificante que constitui o novo carbopol do Estreva permite a obtenção de um gel de viscosidade adequada para espalhar-se com facilidade (Landetin *et al*). Por outro lado, a capacidade do gel de fluidificar-se em contato com eletrólitos cutâneos reforça esta característica, e o escasso poder adesivo do gel permite evitar qualquer sensação pegajosa residual (Landetin *et al*).

Desta forma, preparados a base de gel podem ter vantagens adicionais, principalmente relacionados a aspectos estéticos, pois são invisíveis, sem deixar uma sensação dérmica desagradável, o que pode aumentar a aceitação por parte das pacientes para o uso em longo prazo. Métodos terapêuticos que promovam uma maior aceitabilidade das pacientes ajudam a mantê-las sob TRH, usufruindo assim dos efeitos benéficos desta terapia.

Em conclusão, este estudo aberto com uma grande casuística demonstra que tanto as pacientes quanto os médicos aprovaram o uso de um preparado à base de gel para TRH, associado ao uso cíclico de um progestogênio, com alta comodidade posológica. Esta experiência amplia relatos iniciais com pacientes brasileiras, confirmando esta aceitação com esse tipo de população.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate in Brazilian women the efficacy and tolerability of a new presentation of 17 beta estradiol in the form of skin gel, in combination with nomegestrel acetate as Hormone Replacement Therapy (HRT).

METHODS: A prospective non-comparative multicenter study was conducted on 235 postmenopausal outpatients with vasomotor symptoms from 22 Brazilian centers. The duration of treatment was 90 days and the patients were evaluated after percutaneous hormonal treatment with 17 beta estradiol gel (Estreva®) at the dose of 1.5 mg/day and oral treatment with nomegestrol acetate (Lutenil®) at the dose of 5 mg/day over 14 consecutive days for each month of treatment.

RESULTS: The mean age of the 235 patients tested was 52.5 years and mean BMI was 25 kg/m². Hot flushes were present in all patients at the beginning of the study and were absent in 84% of cases at the end of the study ($p < 0.0001$). The

Menopausal Index of Kupperman was significantly reduced along treatment, with a mean index of 23.7 before treatment and 5.2 at the end of treatment. Treatment was considered excellent by physicians in 82.4% of cases and good in 16.7%. Patient compliance with treatment was above 92%. Adverse events related to estrogen treatment were reported by 16.6% of patients. Pruritus and allergy at the site of gel application occurred in only one case

CONCLUSIONS This open study on a large series of Brazilian women demonstrates that both patients and physicians approved the use of a gel preparation for HRT in combination with the cyclic use of a progestogen, with high posologic convenience.

UNITERMS: Percutaneous estrogen; Menopause; Estrogen replacement therapy; Compliance

Referências Bibliográficas

- Adami S, Suppi R, Bertoldo F.** Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 1989;7:79.
- Barrett Connor E, Bush TL.** Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861
- Birkhauser MH, Haenggi W.** Benefits of different routes of administration. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39(suppl 1):11
- Cano A.** Compliance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in a third level academic centre. *Maturitas* 1995;20:91.
- Chevallier T; Herbrecht F; Micheletti M; Parneix-Spake A; Jouin H; Zartarian M:** Appreciation de l'acceptabilité de deux gels d'estradiol cutané, a la dose de 1,5 mg par jour. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:509
- De Ligneres B, Basdevan A:** Biological effects of estradiol 17 in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1
- Gonçalves RP, Gonçalves Filho RP, Gonçalves D:** TRH comparada: oral, transdérmica gel, transdérmica adesivos. *GO Atual* 1997;6:56
- Halbert DR, Lloyd T; Rollings N; Kowalski W; Mauger E:** HRT usage: a 10 year experience of a solo practitioner. *Maturitas* 1998;1:67.
- Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlstrom T, Rita H, Wilén-Rosenqvist G:** Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(suppl 16):26
- Holst J, Cajander S, Carlstrom K, Damber M-G, Schoultz B:** Percutaneous estrogen therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:49
- Jensen PB, Jensen J, Riis BJ, Rodbro P, Strom V, Christiansen C:** Climacteric symptoms after oral and percutaneous hormone replacement therapy. *Maturitas* 1987;9:207.
- Landetin M, Amsellen E, Derrien F.** Etude galénique complémentaire de gels d'estradiol. Rapport interne GAL 96.001. Laboratoire Theramex, Monaco.
- Lima MFP, Murta EFC, Dair EL, Ruiz AN, De Ângelo AG:** Avaliação da adesão ao tratamento de mulheres climatéricas em hospital universitário. *Reprod Climat* 2000;15:35
- Lobo RA:** Clinical review 27: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:925
- Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, Mishell Jr DR:** Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:511
- Miller-Bass K, Adashi EY:** Current status and future prospects of transdermal estrogen replacement therapy. *Fertil Steril* 1990;53:961
- Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM:** Estrogen replacement therapy I; a 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1979;53:277
- Oddens BJ, Boulet MJ, Lehert P.** Has the climacteric been medicalized? A study on the use of medication for climacteric complaints in four countries. *Maturitas* 1992; 15: 171.
- Sentrakul P, Chompootawee S, Sintupak S, Tasanapradit P, Tunsaringkarn K, Dusitsin N:** Adverse skin reactions to transdermal oestradiol in tropical climate. A comparative study of skin tolerance after using oestradiol patch and gel in Thai postmenopausal women. *Maturitas* 1991;13:151
- Speroff L.** A transição da perimenopausa. Súpula do Simpósio Internacional de Reposição Hormonal. X Congresso Mundial de Reprodução Humana. Salvador, Bahia, 4 a 8 de maio de 1999.
- Tikkanen MJ:** Estrogens, progestins and lipid metabolism. *Maturitas* 1996;23(suppl):S51
- Wiklund I, Berg G., Hammar M., Karlberg J., Lindgren R., Sandin K.** Long term effect of transdermal hormonal therapy on aspects of quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1992; 14:225-36.
- Zartarian M, Colau JC.** Impact of norgestrel acetate on quality of life and lipid parameters in French menopausal women. *Menopause* 1995;2:259-60.
- Zartarian M, Roux I, Cohen-Leber C, Gelas B, Thébault J:** Comparative evaluation of the acceptability of a new estradiol gel TX11323(A) and a reference gel] *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1996;25:451

Conflitos de interesses: Este trabalho teve o patrocínio da Byk do Brasil.

Recebido em: 08/01/2001

Aceito definitivo em 04/03/2001

Insuficiência ovariana prematura - Relato de casos e revisão da literatura

Premature ovarian failure - case reports and literature review

Marco Fábio Prata Lima¹, Luciana de Souza Borges¹, Cristiane Porto Cortez Bittar²

RESUMO

A insuficiência ovariana prematura é entidade clínica de etiologia polimórfica e que envolve uma série de patologias endócrinas, cromossômica-genéticas, imunológicas, infecciosas e metabólicas. O diagnóstico sindrômico se baseia na história e exames clínicos e na verificação dos níveis de gonadotrofinas circulantes. No entanto, o diagnóstico etiológico, nem sempre fácil de ser feito, exige a exclusão de uma grande variedade de doenças que, podem inclusive, envolver risco de vida às pacientes portadoras. Descrevemos neste estudo duas pacientes com diagnóstico de insuficiência ovariana prematura de prováveis causas genéticas que exigiram extensa semiologia. Discutem-se as causas e seus aspectos fisiopatológicos e discorre-se sobre a importância da pesquisa semiótica.

UNITERMOS: Insuficiência Ovariana; Menopausa; Gonadotrofinas.

Introdução

A insuficiência ovariana prematura (IOP) é caracterizada clinicamente por amenorréia hipergonadotrófica associada à deficiência estrogênica em mulheres abaixo dos 40 anos de idade (Hoek *et al*, 1997). É doença heterogênea de patogênese multifatorial, sendo reconhecidas causas cromossômicas, genéticas, enzimáticas, iatrogênicas e infecciosas. Todas estas alterações podem formar a base do desaparecimento precoce dos folículos ovarianos e podem alterar o ovário em qualquer época da vida da mulher, incluindo os períodos pré-puberal, púbere ou reprodutivo (Cameron *et al*, 1998). A IOP foi caracterizada por de Moraes-Ruehsen e Jones em 1967, mas já em 1939 esta entidade já havia sido citada, tendo como base a elevação de gonadotrofinas urinárias, (Hoek *et al*, 1997). As pacientes com IOP são efetivamente inférteis devido à perda da função ovárica. A incidência da IOP na população de mulheres com idade até 40 anos não excede 1%. Elas têm história clínica de menarca em idade normal e ciclos menstruais regulares. Irregularidade menstrual progressiva, amenorréia abrupta ou pós-uso de anticoncepcionais podem dar início ao quadro de IOP. Em alguns casos uma história familiar pode ser relatada. O quadro clínico não difere muito das pacientes com menopausa espontânea, mas parece que os sintomas vasomotores e neuropsíquicos são menos intensos (Zarate *et al*, 1970; Starup *et al*, 1971).

O diagnóstico de IOP associa o quadro clínico a altos

valores de gonadotrofinas (maiores que 40mUI/l) que devem ser repetidos duas a três vezes em período de um ano (Schreiber *et al*, 1978). Esta conduta se deve ao fato de que a IOP pode ter uma evolução flutuante, com oscilação dos valores de gonadotrofinas, permitindo eventualmente ciclos ovulatórios e até gestações (Jeppson *et al*, 1960; Coulam *et al*, 1986).

Kinch *et al* (1965) foram os primeiros a identificar duas variantes histopatológicas da IOP: as formas afolicular e folicular. Na primeira há uma total depleção de folículos concomitantes à perda da função ovariana. Alguns autores acreditam que esta evolução seja eventualmente conseqüente a quadros tardios de disgenesias gonadais e a algumas variantes de hermafroditismo (Coulam *et al*, 1986). Porém, fatores genéticos ou anormalidades cromossômicas parecem ser as principais causas de desenvolvimento inadequado das células germinativas e subseqüente desaparecimento folicular (Singh & Carr, 1966). Na forma folicular, a estrutura do folículo permanece preservada. Nesta forma distinguem-se três sub-categorias fisiopatológicas assim histologicamente divididas: 1. ooforite; 2. ovários com poucos folículos; 3. ovários com vários folículos primordiais, antigamente também conhecida como síndrome dos ovários resistentes (Jones & Moraes-Ruehsen, 1969). Nesta última situação há resistência à ação das gonadotrofinas, especialmente ao FSH, uma vez que mutações a estes receptores já foram descritos (Aittomaki & Lucerna, 1995). No entanto, em alguns casos da forma folicular observa-se que pode haver evolução progressiva para a forma afolicular. Este fato parece ser evidente na blefarofimose, na galactosemia e em alguns tipos de ooforite auto-imune (Towsend & Bodmer, 1989). Há hoje a possibilidade de que a auto-imunidade ovárica seja uma causa de ambas formas de IOP (Hoek *et al*, 1997).

Uma vez que o diagnóstico etiológico desta patologia é usualmente pouco valorizado, exigindo muitas vezes propedêutica armada complexa, apresentamos neste estudo duas pacientes que bem ilustram as variantes da IOP acima descritas.

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

2- Curso de Medicina 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

38010-430 – Uberaba – MG

(34)321-5334 – Fax: (34) 318 5342 – E-mail:marco_fabio@uol.com.br

Apresentação dos Casos

Caso 1

Paciente com 27 anos, branca, solteira, do lar, procedente de Uberaba-MG, queixando-se de ausência de menstruações há 3 anos, e discretos sintomas vasomotores. Referia os seguintes antecedentes ginecológicos: telarca aos 12 anos, menarca aos 13 anos, ciclos menstruais (prévios a amenorréia) eumenorréicos. Era Gesta 0 Para 0. Sua primeira relação sexual fora aos 18 anos. Era fumante (meio maço/dia durante 9 anos), e seu índice de massa corporal era de 28,7%. Seu exame físico ginecológico demonstrava mamas e genitália externa normais e a genitália interna exibia colo lateralizado à esquerda e posteriorizado e presença de mácula rubra. Ao toque evidenciava-se colo uterino impérvio, útero discretamente diminuído, indolor e anexos não palpáveis. Os exames complementares mostravam: LH: 30,7 mUI/ml; FSH: 73,8 mUI/ml; TSH: 1,07 ng/ml; Prolactina: 3,80 ng/ml; ultra-som pélvico mostrava útero com volume de 14 cm³, endométrio com 0,1 cm de espessura, anexo direito com 4,75 cm³ de volume e o esquerdo não visualizado. A videolaparoscopia demonstrou útero de volume normal e ovários poucos diminuídos. Sendo realizada biópsia dos ovários bilateralmente. O resultado anatomopatológico revelou córtex de ovário, apresentando raríssimos folículos primordiais, com oócitos degenerados. O estudo citogenético envolveu a realização de cariótipo, em cultura temporária de linfócitos, sendo compatível com trissomia parcial Xq.

Caso 2

Paciente com 28 anos de idade, branca, casada, natural de Uberaba-MG referiu que há 2 anos estava em amenorréia. Concomitantemente passou a sentir fogachos, irritabilidade, ressecamento vaginal, diminuição da libido, dispaurenia de superfície, fraqueza generalizada e dores musculares, todos de caráter esporádico. Tinha os seguintes antecedentes ginecológicos: pubarca aos 11 anos, telarca aos 11 anos e menarca aos 13 anos. Era Gesta 3 Para 1 C 1 e dois abortos espontâneos. Seu último parto fora há 7 anos. Seu exame ginecológico mostrava mamas e genitália externa normais. A genitália interna não exibia alterações dignas de nota. A ultrasonografia mostrava bexiga normal, útero retroversofletido com volume de 55 cm³, endométrio de 0,5 cm, anexos direito e esquerdo com volume de 7 e 8,5 cm³, respectivamente. Os exames hormonais por radio imunensaio denotavam PRL: 16,70 ng/ml; TSH: 3,31 ng/ml; FSH: 99,65 mUI/ml e LH: 62,41 mUI/ml. A videolaparoscopia mostrou útero normal com ovários diminuídos de volume bilateralmente, de aspecto normal, sendo ainda realizada biópsia ovariana. O anatomopatológico revelou fragmento de parênquima ovariano apresentando um corpo albicans e folículos primordiais. Não foram vistos folículos em desenvolvimento. O estroma não exibia alterações histológicas dignas de nota. O cariótipo era 46XX.

Discussão

Várias são as causas de IOP. Uma vez feito o diagnóstico,

deve-se ter em mente a possibilidade de que a atividade ovariana possa novamente se iniciar (Rebar *et al*, 1982; Nelson *et al*, 1994). Esta aparente transitoriedade da falência ovariana parece que não se relaciona diretamente com os níveis de FSH (Hoek *et al*, 1997). Mehta *et al* (1992) sugeriram, no entanto, que a ultrasonografia transvaginal poderia ser utilizada para se diferenciar aquelas pacientes com fertilidade potencial residual, pela identificação de folículos ovarianos ativos.

Descrevemos neste trabalho duas pacientes com IOP, com quadros clínicos semelhantes, porém com etiologias polimórficas. A primeira tratava-se de uma paciente com forma afolicular de IOP devido a trissomia Xq e a segunda portadora da forma folicular devido a provável mutação do receptor do FSH.

Vários estudos citogenéticos vêm sendo feitos no sentido de aferir anormalidades cromossômicas citogenéticas em pacientes com IOP. Para Zinn *et al* (1993) a porcentagem destas alterações chegaria a 13% dos casos. Mattison *et al* (1984) descreveram cinco famílias em que a associação entre alterações genéticas e IOP era evidente. No entanto, pouco se sabe acerca dos mecanismos cromossômicos que envolvem a IOP. Algumas contribuições da literatura sugerem a existência de síndrome do cromossomo X frágil e anormalidades estruturais deste cromossomo. Nesta variedade podem estar presentes algumas anomalias cromossômicas, entre as quais o mosaicismo (Anasti, 1998). Powel *et al* (1994) identificaram uma paciente com translocação X autossômica balanceada e mostraram que o cromossomo X normal estava em replicação tardia e o cromossomo X translocado em replicação precoce, o que é típico de quadros de cromossomos X autossômicos balanceados. O ponto de clivagem era em Xq. Concluíram, os autores, que a região Xq 13-q26 é extremamente importante para a função ovariana normal. Outras alterações cromossômicas englobam anormalidades do cromossomo X (Anasti *et al*, 1998; Partington *et al*, 1996). Apesar de nosso entendimento acerca dos mecanismos envolvendo anomalias cromossômicas X ser ainda muito vaga, uma criteriosa análise cromossômica é essencial para todas as mulheres com idade inferior a 30 anos com IOP, sendo que naquelas que eventualmente possuam cromossomo Y devam ter suas gônadas removidas (Davis, 1996).

Várias outras condições clínicas podem associar-se a IOP, como as condrodistrofias, as galactosemias, radio e quimioterapias, a questionável falência ovariana pós-histerectomia e anomalias do sistema auto-imune. Estas últimas anomalias são reconhecidas pela falência de várias glândulas endócrinas, especialmente a tireóide, as adrenais e o ovário; caracterizando condição de auto-imunidade poliendócrina, conhecida como síndrome poliendócrina do tipo I (SPE-I) (Weetman 1991). Em quase 40 % das mulheres com IOP e cromossomos normais pode ser demonstrada a presença de auto-anticorpos (Hoek *et al*, 1997). Nestes casos pode ainda ser encontrado concomitantemente uma desregulação de atividade dos linfócitos T, especialmente uma diminuição quantitativa dos linfócitos CD4 e elevação dos CD8 (Nossal, 1987). Outros estudos apontam ainda, de forma pouco consistente, para a presença de anticorpos anti-células esteróides (Betterle *et al*, 1993). Winqvist *et al* (1995) identificaram as enzimas citocromo P450 c21 e P450 scc como os mais importantes auto-antígenos vistos na doença de Addison

e SPE-I. Sabe-se que a doença de Addison está associada a IOP em 10 a 20% dos casos e, como na SPE-I, parece haver autoimunidade contra o citocromo P450 scc encontrados nas células da granulosa. Além destas células também podem ser encontrados auto-anticorpos contra outros locais do folículo ovariano, como a zona pelúcida e os receptores gonadotróficos (Winqvist *et al* 1995). No entanto, evidências mais concretas ainda não existem para se afirmar a real significância destes dados na instalação da IOP.

Conclui-se que, o polimorfismo exagerado visto na IOP justifica propedêutica adequada visando a identificação de fatores que possam a ela se relacionar, uma vez que podem abranger uma vasta gama de anormalidades que podem eventualmente colocar em risco a saúde da mulher. É, pois, fundamental que diante de uma paciente com IOP, as necessidades individuais sejam compreendidas e plenamente satisfeitas.

ABSTRACT

The premature ovarian failure is a disease of polymorphic etiology and is related to several pathologies, including endocrine, genetics, immunology, infections and metabolic causes. The syndromic diagnostic is based in clinical parameter and in the evaluation of the gonadotrophic levels. However, the etiologic diagnostic is not always easy to be done and demands the exclusion of a great number of diseases that could lead to life risk to the patients evolved. We described in this study two patients with premature ovarian failure due to genetic causes that demanded extensive semiology.

UNITERMS: Premature ovarian failure; Menopause; Gonadotrophins.

Referências Bibliográfica

- Aittomaki K, Lucerna JLD-** Mutation in the follicle – stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotrophic ovarian failure. *Cell* 1995;82: 959-68
- Anasti JN.** Premature ovarian failure – an update. *Fertil Steril* 1998;70:1.
- Betterle C, Rossi A, Dalla Dria S.** Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993; 39:35.
- Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, Hughes EG, de Kretserdm, Healy DL.** Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;67:1190.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.** Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604.
- Davis SR.** Premature ovarian failure. *Maturitas* 1996;23:1. *Endocr Rev* 1997;18:107.
- Hoek A , Schoemarey, Drexhage HA.** Premature ovarian failure

and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107.

- Jeppson S, Ljungberg O, Rannevik G.** Hypergonadotropic hypogonadism with preserved fertility: a new syndrome?. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1960;95:388.
- Jones GS, de Moraes-Ruehsen M.** A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:597.
- Kinch RAH, Plunketter, Smout MS, Carr DH.** Primary ovarian failure: a clinicopathological and cytogenetic study. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:630.
- Mattison DR, Evans MI, Schwimmer WB, White BJ, Jensen B, Schulman JD.** Familial premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 1984;36:1341.
- Mehta AE, Matwijiw I, Lyons EA, Faiman C.** Non-invasive diagnosis of resistant ovary syndrome by ultrasonography. *Fertil Steril* 1992;57:56.
- Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM.** Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1470.
- Nossal GIV.** Current concepts: immunology. The basic components of the immune system. *N Engl J Med* 1987;316:1320.
- Partington MW, Moore DY, Turner GM.** Confirmation of early menopause in fragile X carriers. *Am J Med Genet*, 1996;64:370-2.
- Powell DM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, QI AN C, Nelson LM.** Molecular and cytogenetic studies of an X; autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994;52:19.
- Rebar RW, Erickson GF, Yen SSC.** Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982;37:35.
- Schreiber JR, Davajan V, Klefsy AO.** A case of intermittent ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:698.
- Singh RP, Carr DH.** The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369.
- Starup J, Sele V, Henriksen B.** Amenorrhoea associated with increased production of gonadotrophins and morphologically normal ovarian follicular apparatus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1971;66:248-56.
- Townsend A, Bodmer H.** Antigen recognition by class I restricted T lymphocytes. *Am Rev Immunol* 1989;7:601.
- Weetman AP.** Immunogenetics and autoimmunity. In: Weetman AP(ed) *Autoimmune endocrine disease*. Cambridge Reviews in Clinical Immunology. Cambridge University Press, pp39-65, 1991.
- Winqvist O, Gustafsson J, Rorsman F, Karisson FA, Kampe O.** Two different cytochrome p450 enzymes are the adrenal antigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I and Addison's disease. *J Clin Invest* 1995;92:2377.
- Zarate A, Karchmer S, Gomez E, Castelazo-Ayala L.** Premature menopause. A clinical histologic and cytogenetic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:110.
- Zinn AR, Page DC, Fischer EM.** Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet* 1993;9:90.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 12/12/2000

Aprovado em: 05/04/2001

Gravidez em casal HIV sorodiscordante através de purificação do sêmen e técnica de ICSI

Pregnancy in HIV serum discordant couple using semen purification and ICSI

Daniel Faúndes¹, Francisco Fazano², Eliana Amaral³, Carlos A. Petta^{1,3}
Anibal Faúndes^{1,3}, Paulo A. Neves^{1,2}, Mara A. de Lúcio²

RESUMO

Relata-se caso de gravidez, sem contaminação da mulher e do bebê, em casal HIV sorodiscordante (homem HIV positivo) utilizando técnica de purificação de sêmen e ICSI. O sêmen foi capacitado com *Isolate* e submetido a *swim-up*. Uma fração foi analisada por PCR para RNA e DNA viral. Obteve-se fertilização por meio de ICSI e foram transferidos 4 embriões. Gravidez confirmada por Beta-hCG de 112,5 mUI/ml no 10º dia pós-transferência. Ultrasonografia com nove semanas de gestação mostrou feto único. O PCR para HIV da mãe foi negativo, às 11 semanas.

UNITERMOS: HIV; ICSI; gravidez

Introdução

Até recentemente, recomendava-se que casais cuja mulher é soronegativa para o HIV-1, sendo o marido soropositivo, não deveriam ter filhos, mesmo que ambos fossem férteis. Este conceito baseava-se em duas premissas: a mulher e o feto poderiam ser contaminados através do sêmen (Jaffe *et al.*, 1993) e a sobrevida dos portadores deste vírus seria reduzida.

Na atualidade, entretanto, estes conceitos estão mudando. A mortalidade e a morbidade dos portadores do HIV tem diminuído muito, graças ao avanço no tratamento com esquemas multimedicamentosos, oferecendo uma perspectiva de vida prolongada e de boa qualidade (Palella *et al.*, 1998)

O risco de transmissão heterossexual do HIV, por sua vez, está diretamente relacionado à concentração de células infectadas pelo vírus no sêmen (Levy, 1994; Kim *et al.*, 1999), ao número de ocasiões em que a receptora entra em contato com o sêmen (Johnson, 1988) e à presença de lesões genitais ou infecções por outros microorganismos (Levy, 1988).

A transmissão vertical do HIV, por outro lado, é dependente da infecção materna, não ocorrendo quando apenas o homem (pai) é infectado. Entretanto, o coito fecundante pode ser o momento de transmissão da infecção para a mulher e, posteriormente, para o filho do casal. Sabe-se que tanto a transmissão sexual quanto a vertical (mãe-filho) estão diretamente relacionadas à carga de vírus circulante (Royce *et al.*, 1997; Sperling *et al.*, 1996). A infecção recente se associa com maior carga viral, e portanto maior risco de transmissão, mas, por outro lado, a terapia anti-retroviral altamente ativa se mostrou capaz de reduzi-la a níveis entre 0-2% (McGowan *et al.*, 1999). Assim, num casal sorodiscordante, evitando-se a a infecção da mulher estaríamos evitando, também, a infecção do

filho do casal pela via vertical.

Uma forma de se evitar a contaminação da mulher é separar os espermatozoides do restante do líquido seminal. A técnica utilizada baseia-se no conhecimento de que a grande maioria do vírus do HIV no sêmen encontra-se no líquido seminal e nos leucócitos presentes, e que uma separação cuidadosa dos espermatozoides reduziria os níveis de HIV no sêmen em 10.000 vezes (Quayle *et al.*, 1998).

Esta técnica foi utilizada por Semprini *et al.*, que em 1992, publicaram o nascimento das primeiras crianças sadias geradas por casais sorodiscordantes, cujos homens eram soropositivos. As mulheres tinham sido inseminadas artificialmente, utilizando uma fração de espermatozoides móveis obtidos através de lavados seminais. Os mesmos autores publicaram em 1997 um estudo mais extenso, onde referem ter realizado mais de 1000 procedimentos de inseminação artificial, nas mesmas condições, em 350 casais, resultando em aproximadamente 200 nascimentos. Nenhuma criança nasceu com a infecção. Na última publicação destes autores (Semprini *et al.*, 1998), já haviam atingido 1585 inseminações, em 513 mulheres, obtendo 228 gravidezes sem contaminação da mãe ou do filho.

Posteriormente, na Espanha, o grupo de Marina *et al.*, (1998) publicou os resultados de 101 inseminações realizadas em 63 mulheres soronegativas de casais sorodiscordantes. Trinta e sete bebês sadios nasceram como produto destas inseminações. O mesmo grupo publicou o relato do primeiro nascimento de bebê sadio neste tipo de casais, após tratamento de infertilidade por injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI), utilizando a mesma técnica de lavagem de espermatozoides usada para inseminação artificial (Marina *et al.*, 1998). A liberação do sêmen preparado para ser utilizado para ICSI, apenas após confirmar que é HIV negativo no exame por PCR (*polymerase chain reaction*), permite minorar ainda mais os remotos riscos de transmissão no procedimento.

Relatos de literatura mostram que, quando os casais sorodiscordantes não se utilizam de técnicas de reprodução assistida para obter gravidez, as chances da mulher ficar contaminada com o vírus é de aproximadamente 5% (Mandelbrot *et al.*, 1997), apesar que é possível que com os novos trata-

1- Centro de Reprodução Humana de Campinas
2- Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM)/UNICAMP
3- Departamento de Tocoginecologia, FCM-UNICAMP
Endereço para correspondência: Dr. Daniel Faúndes
Centro de Reprodução Humana de Campinas
R. Eduardo Lane, 380. CEP 13075-050 – Campinas – SP
Tel.: 19-3243-1317 / Fax: 19-3243-1317
E-mail: dfaundes@uol.com.br

mentos e homens com carga viral muito baixa, este risco de transmissão esteja bastante diminuído.

As sociedades internacionais de reprodução humana já têm se manifestado sobre esta nova demanda dos casais sorodiscordantes, questionando suas posições anteriores de não oferecerem assistência à reprodução nestes casos. Os dados relatados na literatura parecem suficientes para justificar a utilização de técnicas de reprodução assistida, quando os casais, cujo parceiro masculino é soropositivo, manifestam o legítimo desejo de ter filhos próprios, sem comprometer o futuro dos mesmos e sem elevar o risco de contaminação da mulher.

No Brasil, o princípio geral nº 2 da Resolução 1358/92 do Conselho Federal de Medicina (CFM) estabelece que “As técnicas de Reprodução Assistida podem ser utilizadas desde que exista probabilidade efetiva de sucesso e não se incorra em risco grave de saúde para a paciente ou o possível descendente” (Conselho Federal de Medicina, 1992). Em base a essa Resolução do CFM, o Conselho Regional de Medicina de São Paulo (CREMESP) respondeu a Consulta nº 4.976/97 sobre “se seria ético a realização de exames e procedimentos envolvidos em Reprodução Assistida em mulher HIV positiva”, afirmando que “não dá para sermos solidários com a geração de uma criança talvez HIV positivo e provavelmente órfã de mãe a partir de tenra idade” (Conselho Regional de Medicina de São Paulo, 1998), o que estaria contra o procedimento proposto acima.

Os progressos no tratamento da infecção pelo HIV alcançados nos últimos anos, têm mudado dramaticamente o quadro que justificava as recomendações do CREMESP. Os dados atualmente disponíveis e apresentados sucintamente mais acima, parecem suficientes para justificar a utilização destas técnicas, em casos como o relatado neste trabalho. O aspecto ético, entretanto, exigia nova consulta ao CREMESP.

Relato do caso

O casal formado por MAM, de 38 anos, HIV positivo e ADBM, de 25 anos, HIV negativa, procuraram os nossos serviços para orientação conceitual. MAM fazia uso de terapia HAART (*highly active antiretroviral therapy*) e seus testes mostravam carga viral indetectável por um período que já se prolongava por dois anos. Clinicamente, mantinha-se em perfeito estado de saúde física-mental. Em vista da excelente resposta ao tratamento anti-HIV, o casal tinha uma perspectiva otimista quanto a seu futuro e desejava saber sobre as possibilidades de conseguir uma gravidez, evitando que tanto a mulher como seu filho contraíssem a infecção.

Até aquele momento, o Centro de Reprodução Humana de Campinas (CRHC) só tinha conhecimento teórico das técnicas de purificação de sêmen de portadores de HIV. Após revisar novamente a literatura, que confirmava os bons resultados obtidos por diferentes centros e com um número grande de casais, foi decidido consultar o CREMESP, antes de realizar quaisquer procedimentos. O mesmo, após deliberação, emitiu parecer descritivo parcialmente a seguir (Consulta número 27.013/00).

“Não resta dúvida que o casal cuja mulher é soronegativa e o marido soropositivo para o HIV tem sérios riscos para gravidez. O relacionamento sexual poderá conta-

minar a mulher e esta, na vigência de gravidez, contaminar o feto e o recém-nascido”. Com a técnica de fertilização “in vitro”, a possibilidade de ocorrer tal contaminação é infinitamente menor. Portanto, não há empecilhos éticos para a utilização de técnicas de fertilização assistida para tais casais.”

Tendo esta aprovação em mãos, prosseguimos no planejamento da melhor maneira de proceder neste caso. Para aumentar a segurança do casal, foi optado por realizar, além da purificação seminal, técnica de fertilização “in vitro” através de ICSI. Desta forma os espermatozoides e principalmente o meio de cultura que poderia ainda ter algum vírus do HIV não entrariam em contato direto com os tecidos da mãe e, portanto, as chances de transmitir a doença reduzir-se-iam ainda mais.

Técnica de purificação da mostra de sêmen.

Consistiu na realização de uma capacitação espermática por gradientes com *Isolate* seguido de um *swim-up* em meio de cultura HTF. Para comprovar o resultado da purificação, uma porção da amostra resultante foi avaliada por PCR para descartar a presença de RNA e DNA viral.

Como nosso laboratório não tem experiência na realização de PCR, solicitamos a colaboração de um dos laboratórios mais conceituados do Brasil. Mas este se negou a realizar o teste porque a comissão de ética deste laboratório considerou antiético a realização do exame e o procedimento proposto, mesmo após acrescentar o parecer do CREMESP.

Posteriormente, o Centro de Imunologia e Imunogenética de São Paulo, ficou interessado e testou a técnica de PCR com sêmen sabidamente positivo e negativo. Após validação da sensibilidade e especificidade da técnica de PCR realizada nesse laboratório, foi feita a purificação do sêmen do paciente e o laboratório liberou o início do tratamento.

A fertilização assistida com ICSI

ADBM foi submetida a um estímulo ovariano segundo protocolo longo. Consistiu em iniciar uso de análogo de GnRH (Lupron®, Abott) 5,0mg, 0,1ml diários a partir do 21º dia do ciclo prévio ao tratamento. Após aproximadamente sete dias, a paciente menstruou, e em esse momento foi realizada ultrasonografia basal. Como o resultado da mesma mostrou ausência de cistos e um endométrio fino, iniciamos a estimulação ovariana com doses diárias de hMG (Menogon®, Ferring) 75UI associadas a FSHr (Puregon®, Organon) 100UI, ambos via intramuscular.

A data decisiva para usar hCG (Pregnyl®, Organon) 10.000UI intramuscular foi determinada pela presença de pelo menos três folículos de diâmetro médio de 18mm ao ultra-som transvaginal. A aspiração folicular foi realizada 35-36 horas após aquela injeção. Logo após terminar a aspiração folicular, iniciou-se o uso de progesterona natural (Utrogestan®, Enila) 200mg intra-vaginal, a cada oito horas, tratamento que foi mantido durante dez semanas.

A transferência de quatro embriões foi realizada dois

dias após a aspiração, guiada por ultra-sonografia. A qualidade dos embriões, segundo a classificação de Veeck (1999), foi a seguinte: um embrião de 4 células, grau 1; 2 de 4 células, grau 2, e um de 4 células, grau 4. O beta-hCG foi realizado dez dias após a transferência, com resultado positivo (112,5 mUI/ml). Uma semana após este resultado foi realizada nova ultra-sonografia, mostrando saco gestacional único intra-uterino. No momento em que este trabalho foi enviado para publicação, a gravidez já estava na 14^o semana e com evolução normal. O exame de PCR realizado 11 semanas após a transferência deu resultado negativo para HIV.

Discussão

A infecção pelo HIV é cada vez mais freqüente, atingindo em torno de 1,1% da população masculina de 14 a 49 anos na região sudeste (BRASIL 1999). Mesmo assim, o mais habitual é que o homem leva a infecção a seu lar, contaminando a mulher apesar dela manter uma conduta sem risco aparente. Na medida em que o receio de se submeter ao teste para HIV vai diminuindo e mais casais o fazem, observam-se mais casais discordantes em que o esposo é HIV positivo e a mulher é negativa, gerando novas demandas aos serviços.

Ao mesmo tempo, essa detecção precoce da infecção permite que os portadores se tratem oportunamente de maneira eficaz, transformando uma doença que era tida como inevitavelmente fatal, em um problema crônico controlável, prolongando a vida de portadores quase que indefinidamente.

Desta forma, criam-se as condições para que um número crescente de casais discordantes solicitem aos médicos uma forma de satisfazer seu natural desejo de ter descendência própria, evitando, ao mesmo tempo, o risco de transmissão da doença, tanto para a mulher quanto para seu filho.

Felizmente, os progressos atingidos pelas técnicas de fertilização assistida das últimas décadas, assim como no conhecimento da biologia da infecção pelo HIV, permitem oferecer a estes casais uma solução prática e segura. Julgamos que a descrição deste caso estimulará aos numerosos colegas que dominam estas técnicas, a oferecerem aos seus pacientes, que assim o desejarem, esta nova possibilidade terapêutica.

ABSTRACT

To test semen processing technique to separate virus-free sperms from HIV positive man and use them for ICSI to achieve pregnancy, while preventing woman's and fetal contamination. Semen was treated through an Isolate gradient column and swim-up. A fraction of the resulting semen sample was evaluated with a PCR analysis and the rest was frozen. Pregnancy was confirmed ten days after embryo transfer. Ultrasound showed a single sac with nine weeks and an PCR was HIV negative with eleven weeks of gestation.

UNITERMS: HIV; ICSI; Pregnancy

Referências Bibliográfica

- Brasil. Coordenação Nacional de DST e AIDS.** Estimativa do número de pessoas de 15 a 49 anos infectadas pelo HIV, Brasil, 1998: uma nota técnica. Boletim Epidemiológico de AIDS, Ano XII, semana 9 a 21/1999.
- Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM.** Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1000 cases. *J Infect Dis* 1993;148:339-50.
- Johnson AM.** Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus. *Br Med J* 1988;296:1017-20.
- Kim L, Johnson MR et al.** Evaluation of sperm washing as a potential method for reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have a children. *AIDS* 1999; 13: 645-651.
- Levy JA.** The transmission of AIDS: the case of the infected cell. *JAMA* 1988; 259:3037-8.
- Levy JA.** HIV and the pathogenesis of AIDS. Washington, D.C.: ASM Press, 1994.
- Mandelbrot L, Heard I et al.** Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997;349:850-1.
- Marina S, Marina F et al.** Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998;70:35-9.
- Marina S, Marina F et al.** Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from a HIV-1-seropositive man. *Hum Reprod* 1998;13:3247-9.
- McGowan JP, Crane M et al.** Combination antiretroviral therapy in woman immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 641-646.
- Palella FJ, Delaney KM et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 853-860.
- Quayle AJ, Xu C et al.** The case against an association between HIV-1 and sperm: molecular evidences. *J Reprod Immunol* 1998;41:127-36.
- Royce RA, Sena A et al.** Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997; 1072-8.
- Semprini A, Levy-Setti P, et al.** Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992;340:1317-9.
- Semprini AE, Fiore S et al.** Assisted conception to reduce de risk of male-to-female sexual transfer of HIV in serodiscordant couples: an update [abstract]. Presented at the 1998 Symposium on AIDS in Women,
- Sao Paulo, Brazil.** September 14-15, 1998.
- Sperling RS, Shapiro DE et al.** Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *New Engl J Med* 1996; 1621-1629.
- Veeck LL.** An Atlas of Human Gametes and conceptuses. Pathenon Publishing, New York, 1999.

Conflito de interesses: não relatado.

Nota: Agradecemos ao casal MAM e ADBM pelo estímulo e autorização para relato deste caso.

Recebido em: 19/03/2001

Aprovado em: 31/03/2001

Retenção urinária secundária a hímen imperfurado

Urinary retention secondary to imperforate hymen

Maurício de Souza Arruda^{1,3}, Douglas Bernal Tiago^{2,3}, Aarão Mendes Pinto-Neto³

RESUMO

Hímen imperfurado é uma anormalidade rara, geralmente assintomática antes da puberdade e usualmente diagnosticado na menarca, quando há distensão vaginal pelo acúmulo de sangue menstrual, causando dor pélvica. Os autores apresentam um caso de volumosa retenção urinária secundária a imperfuração himenal e alertam para a suspeição desta situação em pacientes púberes, com queixa de dor pélvica ou retenção urinária, que ainda não vivenciaram a menarca.

UNITERMOS: Hímen imperfurado; Hematocolpo; Retenção urinária.

Introdução

Estrutura anatômica que determina os limites entre o vestíbulo e a vagina, o hímen é produto da junção do epitélio do seio urogenital e do tubérculo de Müller. Externamente é recoberto por células do seio urogenital e internamente por epitélio mülleriano (Halbe, 1987).

O hímen imperfurado é uma anormalidade ginecológica rara e sua verdadeira incidência é desconhecida (Evans *et al*, 1981), variando de 1/1.000 para 1/16.000 nos recém nascidos femininos de termo (Kaln *et al*, 1975; Ori *et al*, 1997).

Esta condição geralmente não é diagnosticada até a puberdade, sendo assintomática até a menarca, quando então o acúmulo de sangue na vagina e eventualmente no útero, tubas e cavidade peritoneal passa a causar classicamente dor e desconforto pélvico (Nisanian, 1993). Pode ainda se manifestar com disúria, polaciúria, tenesmo, dor lombar e até retenção urinária, podendo ser este último o primeiro sinal de hímen imperfurado (Halbe, 1987; Kaln *et al*, 1975). Há relatos ainda de outras manifestações clínicas incomuns, como dor lombar e cialgia (Nicholas & Graham, 1996).

O diagnóstico de hímen imperfurado é eminentemente clínico, e é importante que seja feito antes da ocorrência de hematossalpinge, prevenindo lesões tubárias permanentes e conseqüentemente evitando problemas futuros de infertilidade (Nisanian, 1993).

Os autores visam, através deste relato de caso, correlacionar aspectos clínicos e ultra-sonográficos desta situação e alertam para a importância da suspeição deste

diagnóstico em pacientes púberes com dor pélvica e retenção urinária que ainda não menstruaram.

Relato de Caso

Adolescente, 12 anos de idade com história de dor pélvica há dois meses, inicialmente cíclica, mensal; há quatro dias contínua, progressiva, acompanhada de retenção urinária e aumento do volume abdominal. Foi avaliada no pronto-socorro pediátrico do Hospital Evangélico Samaritano de Campinas durante três dias consecutivos. Diagnosticada retenção urinária a esclarecer, foi submetida à sondagem vesical de alívio nas três consultas, com saída de aproximadamente 800ml de urina clara após cada sondagem. O conteúdo urinário da primeira sondagem foi submetido a análise de urina tipo I, com todos os parâmetros normais. Na quarta consulta no pronto-socorro foi solicitada avaliação ginecológica. A paciente não havia urinado desde a última sondagem vesical, no dia anterior. Referia telarca aos 10 anos e pubarca aos 10 anos e 8 meses. Sem história de sangramento vaginal.

O exame físico mostrava características sexuais secundárias com desenvolvimento normal para a idade (telarca Tanner III e pubarca Tanner III) e massa pélvica dolorosa, de consistência cística que se estendia até a cicatriz umbilical, sugestiva de distensão vesical secundária à retenção urinária. À inspeção dos genitais, grandes e pequenos lábios de aspectos normais. A membrana himenal apresentava-se arroxeadada, bastante abaulada e imperfurada. Ao toque retal, palpava-se grande massa cística em parede anterior do reto, que se estendia até a topografia de colo uterino.

A sondagem vesical com Folley número 14 apresentou saída de 1.500ml de urina.

Foi realizada ultra-sonografia que revelou útero em anteversoflexão, com dimensões de 8,4 x 4,6 x 3,1cm nos seus maiores eixos (longitudinal, ântero-posterior e transversal,

1- Hospital Evangélico Samaritano de Campinas.

2- Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

3- Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Correspondência: Maurício de Souza Arruda

Rua Benedito Gonçalves do Nascimento, 281 – Jd Chapadão

13070-520 – Campinas – SP

e-mail: drarruda@correionet.com.br

respectivamente), com volume de 62,2 cm³. Cavidade endometrial distendida, às custas de conteúdo anecóico em seu interior (Figura 1). O canal vaginal apresentava-se distendido, com imagem hipocogênica, com debris de baixa amplitude em seu interior, sugestivo de conteúdo hemorrágico, com volume estimado em 260 cm³ (Figura 2). Ambos os ovários foram visualizados e apresentavam aspectos ecográficos normais. Ausência de imagens sugestivas de hematossalpinge ou de líquido livre na cavidade pélvica.



Figura 1 - Imagem ecográfica do hematocolpometra, corte longitudinal

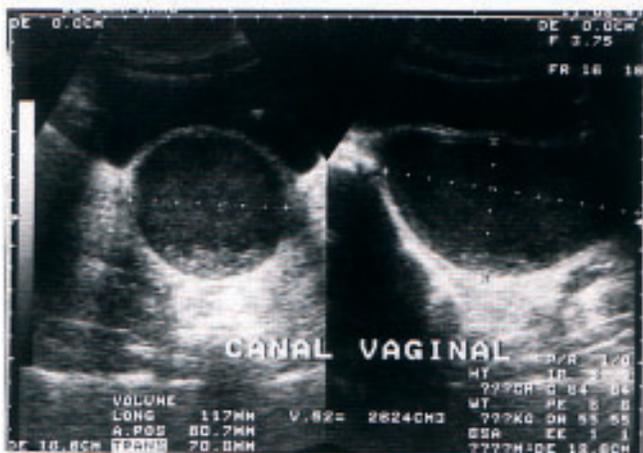


Figura 2 - Imagem ecográfica do hematocolpo, cortes transverso e longitudinal

A paciente foi submetida à sedação endovenosa e realizada himenotomia com incisão em cruz, com bisturi de lâmina fria, com saída de 300ml de sangue escurecido. Pontos simples com catgut 0 simples foram dados nas bordas mediais de dois segmentos diametralmente opostos do hímen agora roto, de modo a manter as bordas incisadas separadas. A sonda vesical Foley foi removida imediatamente após a himenotomia. A paciente apresentou micção espontânea, sem desconforto, cinco horas após o procedimento. O pós-operatório transcorreu sem intercorrências e a paciente recebeu alta hospitalar 12 horas após a admissão. Retornou assintomática 10 dias após a alta para reavaliação, apresentando hímen pervalvo à inspeção.

Discussão

O hímen é um remanescente embriológico do tecido mesodérmico e a formação do pertuito geralmente ocorre tardiamente no desenvolvimento embrionário (Williams & Wardwick, 1980). A espessura diminui da borda fixa à borda livre, sendo sua resistência e elasticidade variáveis e, conseqüentemente, seu rompimento pode ser fácil ou difícil. O hímen pode não apresentar abertura, obliterando completamente a vagina, chamando-se de hímen imperfurado (Halbe, 1987).

Semelhante aos relatos da literatura, o diagnóstico de hímen imperfurado nesta paciente também foi feito na adolescência, em virtude das complicações do hematocolpometra. A adolescente apresentou história característica de amenorréia primária, dor pélvica inicialmente cíclica e posteriormente constante, associada à retenção vesical de grande volume.

Não há consenso sobre a freqüência de retenção urinária secundária à hematocolpometra. Enquanto alguns autores consideram um evento raro (Lazarus, 1932), outros, no entanto, encontraram esta associação em até 60% dos casos (Tompkins, 1939). A retenção urinária pode ser atribuída a dois fatores: 1) compressão mecânica da uretra pelo sangue retido na vagina, associada à angulação da uretra pela pressão do útero repleto de sangue na parede posterior da bexiga; e 2) irritação do plexo sacral (Nisanian, 1993).

A anamnese e o exame físico são suficientes para realizar o diagnóstico. À simples inspeção dos genitais se vê a membrana himenal arroxeadada, abaulada e imperfurada. A ecografia pélvica, exame inócua e de baixo custo, permite avaliar as estruturas envolvidas, estimar o volume hemático e descartar a presença de outras alterações congênitas, prescindindo de abordagens desconfortáveis, como a ecografia transretal, e de exames sofisticados e caros como tomografia computadorizada e ressonância magnética.

O tratamento consiste em incisão da membrana himenal, geralmente em "cruz", com ou sem ressecção de tecido excedente (Nisanian, 1993; Oddvar & Lars, 1999). Optamos por não ressecar o tecido himenal, porém dois pontos foram dados para evitar cooptação e aderência das bordas incisadas.

O diagnóstico e tratamento precoces evitam o desenvolvimento de hematossalpinge, que pode destruir permanentemente a atividade ciliar das tubas ou causar aderências nas porções fimbriadas das mesmas. Há relato na literatura de um caso de ruptura de hematossalpinge em paciente de 13 anos de idade com hímen imperfurado. No intra-operatório observaram que ambas as porções fimbriadas das tubas estavam obliteradas (Oddvar & Lars, 1999). Ainda, o retro-fluxo menstrual secundário a obstruções genitais pode propiciar o desenvolvimento de endometriose.

O hímen imperfurado deve ser sempre diagnóstico diferencial em pacientes na puberdade com queixa de dor pélvica, principalmente se apresentarem caracteres sexuais secundários, sem menarca. Lembramos que retenção urinária pode ser o primeiro sintoma em adolescentes com hímen imperfurado, que reforça a importância da minuciosa anamnese e inspeção dos genitais. O tratamento é simples e o alívio imediato.

ABSTRACT

Imperforate hymen is a rare abnormality, generally asymptomatic before puberty and usually diagnosed at menarche, when there is vaginal distention due to the collected menstrual blood, causing pelvic pain. The authors present a case of a large urinary retention secondary to imperforate hymen and warn to the suspicion of this situation in young women, complaining of pelvic pain or urinary retention, who have not yet experienced menarche

UNITERMS: Imperforate hymen; hematocolpos, urinary retention.

Referências Bibliográficas

- Evans TM, Polano ML, Boving RL.** Vaginal malformations. Am J Obstet Gynecol 1981; 141:910.
- Halbe HW.** Tratado de Ginecologia. São Paulo: Rocca; 1987: 692.
- Kaln R, Dumean B, Bowes W.** Spontaneous opening of congenital imperforate hymen. J Pediatr 1975; 87: 768-70.

- Lazarus J.** Two cases of urinary retention from vaginal occlusion. NY State Med J 1932; 32: 339.
- Nicholas JL, Graham KS.** Hematocolpos: An unusual cause of sciatica in an adolescent girl. Spine 1996;21: 1381-2.
- Nisanian AC.** Hematocolpometra presenting as urinary retention: a case report. J Reprod Med 1993;38:57-60.
- Oddvar B, Lars B.** Imperforate hymen and ruptured hematosalpinx: A case report with a review of the literature. J Adolesc Health 1999; 24: 226-8.
- Ori K, Kathlee G, Jose B.** Retal sonography for diagnosing hematocolpometra. A case report. J Reprod Med 1997; 42: 519-20.
- Tompkins P.** The treatment of imperforate hymen with hematocolpos: A review of 113 cases in the literature and the report of five addition cases. JAMA 1939; 113: 913.
- Williams PL, Wardwick R. Gray's Anatomy.** Thirty-sixth British edition. Philadelphia: WB Saunders; 1980: 215-6.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 19/03/2001

Aprovado em: 03/04/2001

Revisões e Atualizações

The future of human ovarian cryopreservation and transplantation: fertility and beyond.

Kim SS, Battaglia DE, Soules MR
Fertil Steril 2001 Jun 75:6 1049-56

Human immunodeficiency virus and assisted reproduction: reconsidering evidence, reframing ethics.

Drapkin Lyerly A, Anderson J
Fertil Steril 2001 May 75:5 843-58

Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis.

Foresta C, Moro E, Ferlin A
Endocr Rev 2001 Apr 22:2 226-39

Fertility preservation for children treated for cancer (1): scientific advances and research dilemmas.

Grundy R, Gosden RG, Hewitt M, Larcher V, Leiper A, Spoudeas HA, Walker D, Wallace WH
Arch Dis Child 2001 Apr 84:4 355-9

Molecular diagnosis of Y chromosome microdeletions in Europe: state-of-the-art and quality control.

Simoni M
Hum Reprod 2001 Mar 16:3 402-9

Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review.

Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, TenHoor KA, Hollema H, Van der Zee AG
Obstet Gynecol 2001 May 97:5 Pt 2 855-66

Deeply infiltrating endometriosis: implications, diagnosis, and management.

Kwok A, Lam A, Ford R
Obstet Gynecol Surv 2001 Mar 56:3 168-77

Laparoscopic presacral neurectomy: a review.

Kwok A, Lam A, Ford R
Obstet Gynecol Surv 2001 Feb 56:2 99-104

Clinical breast and pelvic examination requirements for hormonal contraception: Current practice vs evidence.

Stewart FH, Harper CC, Ellertson CE, Grimes DA, Sawaya GF, Trussell J
JAMA 2001 May 2 285:17 2232-9

Contraception in the adolescent: an update.

Greydenus DE, Patel DR, Rimsza ME
Pediatrics 2001 Mar 107:3 562-73

Oral contraceptives: current status.

Burkman RT
Clin Obstet Gynecol 2001 Mar 44:1 62-72

Osteoporosis, genetics and hormones.

Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL
J Mol Endocrinol 2001 Apr 26:2 79-94

Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis.

LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD
JAMA 2001 Mar 21 285:11 1489-99

The emerging use of the 20-microg oral contraceptive.

Poindexter A
Fertil Steril 2001 Mar 75:3 457-65

Mini-review: neuroprotective effects of estrogen-new insights into mechanisms of action.

Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Bottrner M
Endocrinology 2001 Mar 142:3 969-73

Hormone replacement therapy and the endometrium.

Feeley KM, Wells M
J Clin Pathol 2001 Jun 54:6 435-40

Clinical review 126: Roles and novel regimens of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in ovulation induction.

Filicori M, Cognigni GE
J Clin Endocrinol Metab 2001 Apr 86:4 1437-41

Asthma and sex hormones.

Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, Bonini S
Allergy 2001 Jan 56:1 13-20