

# Reprodução & Climatério

---

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBRAGE e SOBRAC. Tem periodicidade trimestral e tiragem de 5500 exemplares. Está registrada sob nº ISSN 1413-2087, e indexada no Index Medicus Latino Americano. Sua distribuição se faz a todos os sócios das sociedades participantes e aos principais serviços universitários da América Latina.

Endereço: Rui A. Ferriani, Depto. Ginecol Obst., Fac Medicina Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, 14049-900, Fone/Fax: (16) 602-2821 - E-Mail: [sobrage@sobrage.org.br](mailto:sobrage@sobrage.org.br) - [raferria@fmrp.usp.br](mailto:raferria@fmrp.usp.br) - Home Page: [www.sobrage.org.br](http://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 Vitielo

Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso

---

## **Editoração e Impressão**

---

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



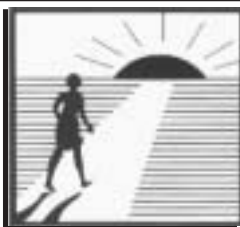
# Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Alameda dos Jurupis, n° 943, sala 146 - Moema - São Paulo-SP  
CEP 04088-002 – Tel: (11) 5055-6494 – Fax: (11)5055-2438; Home Page: [www.sbrh.med.br](http://www.sbrh.med.br)

## 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) 3781-7124 / 3781-1188; Home Page: [www.menopausa.org.br](http://www.menopausa.org.br)

## 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](mailto:sobrage@sobrage.org.br)  
Home Page: [www.sobrage.org.br](http://www.sobrage.org.br)

## Diretoria

Presidente  
Vice – Presidente  
Secretário Executivo  
Tesoureiro

Rui Alberto Ferriani  
Fernando Freitas  
Ricardo Melo Marinho  
Aloisio Bedone

Editorial 149

Agenda 151

---

## Atualização

Fitoestrogênios: Examinando as evidências do seu emprego no climatério 155

Maria Celeste Osorio Wender  
Luciana Silveira Campos

Phytoestrogens: examining the evidences of their use on menopause

*Considerações sobre o uso de fitoestrogênios no tratamento dos sintomas climatéricos, na prevenção e no tratamento da osteoporose e na prevenção do câncer e das doenças cardiovasculares.*

Avaliação de qualidade de vida na menopausa 163

Silvia Eliane Vasconcellos Zahar  
José Mendes Aldrighi  
Maurício de Assis Tostes  
Fábio Russomano  
Luiz Otávio Zahar

Evaluation of quality of life in the menopause

*São analisados os conceitos gerais de qualidade de vida na saúde e os instrumentos de avaliação de qualidade de vida no climatério. A sugestão de opção é pelo Short Form Health-Survey (SF-36).*

Fatores locais envolvidos na etiopatogênese da osteoporose pós-menopausa. 167

Paula Andrea de A. S. Navarro  
Fernando Marcos Gomes  
George Dantas de Azevedo  
Fabrício da Silva Costa  
Rui Alberto Ferriani  
Odilon Iannetta

Local factors involved in the etiopathogenesis of postmenopausal osteoporosis

*Os autores realizam extensa revisão acerca do papel de fatores locais, particularmente fatores de crescimento e citocinas, no controle da remodelação óssea, com ênfase especial na patogênese da osteoporose pós-menopausa.*

---

## Artigos originais

Características clínicas e hormonais das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, em relação à distribuição de gordura corporal. 173

Laura Olinda B. Fernandes Costa  
Hélio de Lima F. F. Costa

Clinical and hormonal features in women with PCO according to body fat distribution pattern.

*As pacientes com a relação C/Q ? 0,8 apresentaram maior IMC, maior incidência de "acantose nigricans" e maior resposta insulínica à curva de tolerância à glicose.*

### Incontinência urinária em pacientes com mais de 60 anos: avaliação da necessidade da realização de propedêutica diagnóstica específica

Urinary incontinence in patients over 60 years old: evaluation of specific diagnostic procedure necessity

*Houve concordância entre o diagnóstico clínico e o urodinâmico em apenas 58,4% dos casos, sendo o mais freqüente a hiperatividade do detrusor justificando a realização, sempre que possível, do estudo urodinâmico.*

Lúcia Jamille Abrão  
Márcia Salvador Geo  
Rachel Silviano B. Corrêa Lima  
Patrícia Antonini Duarte  
Ana Márcia De Miranda Cota  
Alexandre Carvalho De Menezes

179

### Análise da incidência e fatores de risco associados com a ocorrência de prenhez ectópica após fertilização *in vitro*.

Analysis of the incidence and risk factors associated with the occurrence of ectopic pregnancy after *in vitro* fertilization.

*Análise dos fatores de risco associados à ocorrência de prenhez ectópica após FIV, destacando uma incidência de 7,7% em sua casuística e a presença de patologias tubárias como fator de risco mais importante.*

George Dantas de Azevedo  
Evaldo dos Santos  
Rosana Maria dos Reis  
Marcos Dias de Moura  
Maria Matheus de Sala  
Rui Alberto Ferriani  
Marcos Felipe Silva de Sá

186

### Avaliação do uso da metformina em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP): estudo duplo cego randomizado.

Evaluation of the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) with metformin: a double blinded study.

*Em estudo duplo cego randomizado a metformina mostrou-se eficaz em restabelecer a ciclicidade menstrual e reduzir os níveis de insulina em pacientes com SOP.*

Sandro Magnavita Sabino  
Marco Antônio B. Melo  
Marcos Sampaio  
Selmo Geber

191

### Percepção do sangramento mensal entre usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados

Perception of monthly bleeding between hormonal contraceptive users

*Aproximadamente um terço das pacientes estudadas já utilizaram pílulas sem pausa na tentativa de suprimir o sangramento mensal. A maior parte das mulheres avaliadas não preferiu o sangramento mensal durante o uso do contraceptivo.*

Rogério Bonassi Machado  
César Eduardo Fernandes  
Edna Marina Cappi Maia  
Carolina Ferrari Innocente  
Álvaro da Cunha Bastos

199

---

## Comunicados Breves

### Correlação entre a idade da menopausa e a idade da menarca em mulheres climatéricas do distrito centro-oeste de Cuiabá-MT

Correlation between menarche and menopause ages in climacteric women in Cuiabá-MT

*Este estudo mostra que a idade de ocorrência da menopausa não está associada à idade da menarca.*

Vivaldo Naves de Oliveira  
Cor Jesus Fernandes Fontes  
Sebastião Freitas de Medeiros

207

---

## Relato de Caso

### Gravidez Heterotópica: um caso de bom resultado

Heterotopic Pregnancy: a case of good resultad

*Caso de gravidez heterotópica que apresentou uma boa evolução de gestação tópica após a laparotomia*

Daniela Angerame Yela  
Aarão Mendes Pinto-Neto

211

## Fitoestrogênios

Os leitores irão notar que neste número de Reprodução & Climatério há mais um artigo de revisão sobre o papel dos fitoestrogênios na possível reposição hormonal do climatério. Trata-se do segundo artigo publicado este ano em nossa revista, o que demonstra a extrema atualidade do tema. Temos sido questionados freqüentemente durante os eventos médicos sobre este uso terapêutico, pelos médicos e pela própria população. Na realidade, isso nada mais é do que um reflexo da necessidade que temos de medidas alternativas para as terapêuticas clássicas. Tem sido prescritas formulações às custas de derivados da soja em grande escala. Diria até que vivemos uma “febre” de prescrição. Faço uma analogia com o que ocorreu com a prescrição de dehidroepiandrosterona, que foi chamada de “droga da juventude”, e vendida largamente em farmácias leigas. Hoje vemos que os chamados “milagres” não existem de fato.

Ao se analisar a literatura referente ao tema, nota-se que falta consistência de dados, e os fitoestrogênios parecem desempenhar um papel de

SERMs que merece ainda ser esclarecido. As doses não estão bem definidas, os efeitos não estão bem comprovados, os critérios de manipulação ainda não são claros. Há boas evidências de que possam ter efeitos clínicos, mas estamos longe de prová-los efetivamente. Os médicos devem estar conscientes destas limitações, assim como as pacientes. Usar estes produtos e assumir que estamos definitivamente “substituindo” a reposição hormonal clássica (TRH) não tem respaldo na literatura científica. Também não pode ser minimizado que estas drogas podem ter efeitos colaterais similares aos dos estrogênios. Daí, a procura pelos produtos naturais, muito justificada em virtude da alta incidência de efeitos colaterais da TRH clássica, não significa necessariamente que estamos isentos destes efeitos colaterais em longo prazo, além de corrermos o risco de não termos os benefícios em longo prazo já demonstrados pela TRH clássica. Muita água deve correr por baixo da ponte. Até lá, fiquemos vendo o rio passar, e se nele entrarmos, não vamos perder as margens de vista.

## Endometriose e infertilidade

A patogenia da endometriose envolve múltiplos aspectos, que compreendem fatores genéticos e imunológicos. A endometriose em estádios avançados está claramente associada à infertilidade, devido principalmente a alterações anatômicas locais. A dúvida persiste se estádios mais leves da doença estão relacionados à infertilidade. Diversas evidências apontam neste sentido. A endometriose é mais prevalente em uma população infértil, quando comparada a mulheres férteis. Estudos em animais demonstram uma menor taxa de fecundidade em animais com endometriose cirurgicamente induzida, e estes estudos atribuem a causa a um ambiente peritoneal hostil. Estudos em humanos também sugerem que a fecundidade espontânea, assim como a resultante de técnicas de reprodução assistida, esteja diminuída em mulheres com endometriose leve/mínima. Embora haja controvérsias, é possível que nestes casos possa haver menor taxa de sucesso da FIV, comprometimento da

qualidade oocitária e menores taxas de implantação.

A relação entre endometriose e infertilidade leve pode ocorrer por diversos fatores. Uma disfunção tubo-ovariana tem sido constatada, desde pequenas distorções tubáreas, distúrbios ovulatórios, bloqueio do desenvolvimento folicular, folículo roto não luteinizado, defeitos da fase lútea e hiperprolactinemia. Também distúrbios imunológicos podem estar presentes, com relação entre auto-imunidade e endometriose, assim como autoprodução de anticorpos anti-endometriais. Talvez os principais mecanismos sejam aqueles relacionados a uma alteração do ambiente peritoneal, tais como uma maior ativação macrófágica, aumento da produção local de fluido peritoneal, aumento das prostaglandinas e de citocinas locais. Diversas citocinas têm sido descritas como aumentadas em fluido peritoneal de mulheres com endometriose. Assim, o tecido endometriótico ectópico ativaria macrófagos peritoneais, e ambos produziriam citocinas. Algumas citocinas

interfeririam na interação entre os gametas, na reação acrossômica e na motilidade dos espermatozoides, assim como no desenvolvimento embrionário. Desta forma, este ambiente peritoneal adverso prejudicaria a fertilidade de pacientes com endometriose, mesmo sem lesões anatômicas.

A literatura atual está bem clara quanto ao papel do tratamento clínico na infertilidade associada a endometriose leve/moderada. Não há evidências de maior taxa de fertilidade após a terapêutica clínica, seja ela com progestínicos, seja ela com análogos de GnRH. Portanto, dar longos períodos de tratamento destas drogas no intuito de melhorar a fertilidade pode apenas atrasar a instituição de uma terapêutica mais eficaz, como a Reprodução Assistida (RA).

A dúvida ainda permanece quanto ao papel do tratamento cirúrgico no momento de uma laparoscopia. O clássico estudo multicêntrico canadense foi capaz de demonstrar uma maior taxa de fecundidade em pacientes com endometriose mínima/moderada tratadas laparoscopicamente, superior ao grupo onde se fez apenas a laparoscopia diagnóstica, sem tratamento (Marcoux *et al*, 1997). Este estudo foi randomizado, com 350 pacientes, mas infelizmente foi aberto, ou seja, as pacientes sabiam que tinham ou não recebido tratamento. O tempo de infertilidade não era longo, em torno de dois anos, o que pode causar dificuldades de interpretação, pois se sabe que há chances de

concepção natural em até 50% das pacientes com endometriose em 2 a 3 anos. Além disso, mesmo melhorando a taxa de fecundidade, esta ainda estava abaixo das taxas encontradas em populações férteis, significando que há ainda fatores impeditivos de uma boa fertilidade, talvez só corrigidos com RA.

Mas um outro estudo com o mesmo modelo foi feito na Itália (*Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi*, 1999). Este foi um estudo menor, com cerca de 100 pacientes, mas com maior tempo de infertilidade e também foi randomizado. Ao contrário do anterior, não demonstrou efeito do tratamento cirúrgico sobre taxas de fertilidade. Assim, a dúvida permanece.

Qual a melhor conduta? Em pacientes inférteis com endometriose e sem lesões anatômicas, seguimos normalmente um protocolo progressivo de realizar laparoscopia, cauterização de focos e complementação terapêutica clínica por um curto período de até 3 meses, seguidos de tentativas ativas de obter gestação por métodos naturais, inseminação intra-útero ou fertilização *in vitro*. Mas enfatizamos que uma maior agressividade terapêutica justifica-se em casos com idade mais avançada ou com um tempo muito longo de infertilidade, pois “perder” tempo pode ter conseqüências graves para as pacientes. Pular passos, nestes casos, não é condenável; pelo contrário, é até indicado.

## Menstruação

Neste número publicamos um artigo de pesquisa de preferência sobre o padrão menstrual em possíveis usuárias de contraceptivos hormonais (Bonassi *et al*). Este assunto tem sido freqüentemente abordado em eventos médicos, mas poucas publicações têm realmente focado esta questão. Por este motivo, justifica-se a publicação de pesquisas deste tipo, em locais com enfoque científico como esta revista. O assunto é polêmico, envolve aspectos médicos e culturais, e está longe de ser esgotado. Neste artigo, a preferência por não menstruar, tendo em vista um método “ideal” de consegui-lo, é grande, o que é esperado. Para quem está usando contraceptivo com indicação de anticoncepção, o padrão menstrual mais cômodo para a paciente deve ser respeitado. Mas a questão é que não existe um método ideal de se conseguir a amenorréia, principalmente se a indicação for só esta, não menstruar.

Qualquer método tem riscos e benefícios. A preocupação é que tem se encarado a menstruação como um fenômeno patológico, e não fisiológico. Não há dúvidas de que pode se tornar patológico para algumas mulheres, mas certamente não o é para a maioria delas. Preferir é um direito de todos, mas prescrever é um dever dos médicos, e antes de fazê-lo, devem ter em mente os preceitos básicos de indicações, exposição de efeitos colaterais e riscos, de forma que a paciente tenha ciência de tudo isso. Os meios de comunicação de massa tem divulgado esta simplicidade de se obter a amenorréia, mas não fazem referência a efeitos colaterais, passando a impressão de que a “moda” é completamente inócua, e isto não é responsável.

**Rui Ferriani**

# E V E N T O S

## 2001

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: 55-2232210  
Santa Maria, RS

10/11

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

Informações: Secretaria Executiva Fato Eventhos  
Tel 11-3889.9360 Fax: 11-3889.0550; Email: 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

**17<sup>th</sup> World Congress on Fertility and Sterility**

Tel.: 61 3 9645.6311; Fax: 61 3 9645.6322;  
E-mail: wscn@convention.net.au  
Melbourne - Austrália

2 a 5/12

**9<sup>th</sup> World Congress of Gynecological Endocrinology**

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

## 2002

24 a 27/2

**VIII World Congress on Endometriosis**

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

06 a 09/03

**11ª Jornada de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Sinhá Junqueira**

Tel: 16-610-0425 Fax: 16-610-2233  
E-mail: eventos@support-ass.com.br  
Ribeirão Preto - SP

16 a 19/03

**12<sup>TH</sup> 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

**7<sup>TH</sup> 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

**11<sup>th</sup> 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

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

Tel: +49-30-300 669-0; FAX: +49-30-305 73 91;  
E-mail: berlin@cop-hanser.de  
Berlin, Germany

30/06 a 03/07

**ESRHE 2002**

Viena, Austria

03-05/10

**North American Menopause Society – 13<sup>th</sup> Annual Meeting**

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

12 a 16/10

**58<sup>th</sup> 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

13 a 16/11

**22º Congresso de Obstetrícia e Ginecologia Norte-Nordeste**

Tel 82-3265474  
Maceió, AL

## E V E N T O S

27 a 30/11

**Congresso Brasileiro de Reprodução Humana – SBRH**  
SBRH- 11-50556494  
Porto Seguro, BA

18 a 21/11

**VII Congreso de la Federacion Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad**  
Telefax: 598 2 4875476; flas2002@internet.com.uy  
Montevideo, Uruguai

## 2003

14 a 17/5

**XVIII Reunion Annual ALIRH**  
Varadero, Cuba

25 a 30/5

**6<sup>th</sup> 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/SOBRAGE

04-06/09

**8<sup>o</sup> 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 – 14<sup>th</sup> 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

**59<sup>th</sup> Annual Meeting American Society of Reproductive Medicine**  
San Antonio - USA

## CONSENSO SOBRE ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

Os membros da Associação Latino Americana de Investigadores em Reprodução Humana – ALIRH, reunidos na XVII Assembléia em Curitiba, Paraná, Brasil, em 30 de abril de 2001, reconhecem que:

- A Anticoncepção de Emergência é um método que a população da região necessita ter à disposição, como uma nova ferramenta para prevenir gravidezes não desejadas, em circunstâncias nas quais os outros métodos não são de utilidade.
- A Anticoncepção de Emergência inibe o processo reprodutivo antes da fecundação, o que explica sua eficácia anticoncepcional. Não existem evidências científicas que permitam afirmar que a Anticoncepção de Emergência atua impedindo a implantação.

Os Membros da ALIRH acreditam ser necessário comunicar este consenso sobre o mecanismo de ação da Anticoncepção de Emergência, para evitar que se continue afirmando que este método é abortivo, o que limita seu acesso às mulheres que dele necessitam justamente para evitar abortos, que são a consequência de gravidezes não desejadas.



## Anúncio

## Anúncio

# Fitoestrogênios: Examinando as evidências do seu emprego no climatério

Phytoestrogens: examining the evidences of their use on menopause

Maria Celeste Osorio, Wender<sup>1</sup>, Luciana Silveira Campos<sup>2</sup>

## RESUMO

Os fitoestrogênios são substâncias encontradas nas plantas, principalmente na soja, e que possuem um efeito similar aos dos estrogênios. A incidência mais baixa de sintomas climatéricos nas populações asiáticas é atribuída ao alto consumo de fitoestrogênios. Esta observação epidemiológica suscitou um enorme interesse no assunto, na possibilidade de novas alternativas para o tratamento de pacientes na menopausa. O presente artigo tem como objetivo revisar os estudos mais recentes sobre o assunto, e analisar as evidências existentes sobre o emprego dos fitoestrogênios no tratamento dos sintomas climatéricos, na prevenção e no tratamento da osteoporose e na prevenção do câncer e das doenças cardiovasculares. O papel das isoflavonas no manejo dos sintomas climatéricos, das doenças relacionadas à menopausa e ao processo de envelhecimento ainda é incerto. Existem alguns trabalhos sugerindo que os fitoestrogênios têm uma série de efeitos fisiológicos, atuando em sintomas da menopausa, lipídios e lipoproteínas, função vascular, ossos e no comportamento de alguns tumores embora não existam conclusões definitivas a respeito.

**UNITERMOS:** Climatério; Fitoestrogênios; Isoflavonas; Menopausa

## Introdução

Os fitoestrogênios são componentes encontrados em mais de 300 plantas. A soja contém uma grande quantidade de fitoestrogênios e existem evidências em animais e humanos documentando seus efeitos estrogênicos e anti-estrogênicos. (Fitzpatrick, 1999; Ginsburg & Prevelic, 2000; Tham *et al*, 1998; Murkies *et al*, 1995; Scheiber & Rebar, 1999) Existem relatos do efeito estrogênico das plantas desde 1923 e os fitoestrogênios foram identificados em humanos em 1982. (Murkies *et al*, 1998). Isoflavonas, lignanos e coumestanos são os mais conhecidos, embora tenham sido muito pouco estudados. (Ginsburg & Prevelic, 2000).

Há um crescente interesse no uso destas substâncias no tratamento de sintomas climatéricos. Este interesse surgiu a partir de resultados de estudos epidemiológicos em mulheres asiáticas, os quais relatam uma incidência de fogachos bem menor que as mulheres americanas e européias, o que foi atribuído ao grande consumo de fitoestrogênios. (Ginsburg &

Prevelic, 2000; Tham *et al* 1998; Murkies *et al*, 1995).

Também há evidências epidemiológicas que atribuem aos fitoestrogênios redução no risco de doença cardiovascular, nas dislipidemias, controle da proliferação celular e na osteoporose, igualmente detectados nas populações asiáticas. (Ginsburg & Prevelic, 2000; Tham *et al*, 1998; Murkies *et al*, 1998)

## Estrogênios endógenos, isoflavonas, lignanos e coumestanos:

Os fitoestrogênios apresentam uma similaridade com o 17 $\beta$ - estradiol e o dietilestilbestrol. (Tham, *et al* 1998) Possuem um anel fenólico, (Tham *et al*, 1998), por onde se ligam aos receptores de estrogênio, salvo raras exceções. (Upmalis *et al*, 2000). Podem possuir atividade estrogênica ou antiestrogênica (Tham *et al*, 1998; Scheiber & Rebar 1999) dependendo do meio hormonal, (Kass-Anesse, 2000) e do órgão alvo envolvido (Consensus, 2000). É sugerido que em situações de altas concentrações eles se ligam aos receptores, prevenindo a ligação de hormônios mais potentes. Em níveis baixos de estrogênio, como na pós-menopausa, a sua ligação aos receptores suplementaria a carência estrogênica.

Os fitoestrogênios mais encontrados nas dietas humanas são as isoflavonas, lignanos (Tham *et al*, 1998) e coumestanos (Murkies *et al*, 1998). As isoflavonas são  $\beta$ -glicosídeos encontradas predominantemente nos produtos à base de soja, mas também em outros grãos, e são basicamente

1- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2- Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua: Ramiro Barcelos, 2350  
Porto Alegre – RS

de dois tipos: genisteína e dadzeína. Os lignanos estão presentes em muitas plantas, como constituintes da parede celular. Os lignanos biologicamente ativos são o enterodiol e a enterolactona. Possuem uma estrutura 2,3 dibenzilbutano e são encontrados nos grãos integrais, legumes, vegetais e sementes, principalmente no linho (Tham *et al*, 1998; Scheiber & Rebar, 1999). Os coumestanos são encontrados nos brotos de grãos em germinação, principalmente na soja, sendo que o mais potente é o coumestrol (Murkies *et al*, 1998).

Assim como as isoflavonas, os lignanos sofrem alterações pela microflora intestinal (Tham *et al*, 1998; Scheiber & Rebar, 1999) e o comportamento desta flora é um determinante para os potenciais efeitos fisiológicos. No intestino sofrem transformações metabólicas complexas, resultando em fenóis heterocíclicos com uma semelhança estrutural muito grande com os estrogênios (Murkies *et al*, 1998).

Lignanos e isoflavonas podem ser encontrados e dosados na urina, plasma, fezes, sêmen, bile, saliva e leite materno. As concentrações variam grandemente entre os indivíduos, mesmo quando as mesmas quantidades são administradas. Além disso, existem interações com os outros componentes da dieta, que também podem interferir na biodisponibilidade destas substâncias. (Murkies *et al*, 1998).

A potência biológica entre os fitoestrogênios varia. A maioria destes componentes são não-esteróides e mais fracos que os estrogênios naturais e sintéticos, mais solúveis que os estrogênios endógenos, de fácil metabolismo e não acumuláveis no organismo (Fitzpatrick, 1999).

O conceito de que os fitoestrogênios são mais fracos que os estrogênios naturais e sintéticos por se ligarem ao receptor estrogênio a com menor afinidade que os estradiol é agora questionado a partir dos novos conhecimentos sobre os receptores estrogênicos. Hoje se sabe que a genisteína tem uma afinidade seis vezes maior pelo receptor  $\beta$  que pelo  $\alpha$  e que a distribuição diferente destes receptores nos tecidos-alvo pode explicar os efeitos seletivos das isoflavonas (Consensus, 2000; Scheiber & Rebar, 1999).

## Fontes alimentares

As isoflavonas que possuem atividade estrogênica são encontradas quase exclusivamente em legumes e grãos. Estão em produtos feitos de quantidades variadas de soja, como o tofu, que contém quantidades diminuídas de isoflavonas (Murkies *et al*, 1998)

Mesmo entre os produtos a base de soja, existe uma grande variabilidade na quantidade de isoflavonas. Além disso, o cultivo, armazenamento e principalmente os processos de industrialização podem alterar drasticamente a quantidade de isoflavonas disponíveis. (Consensus, 2000; Murkies *et al*, 1998) Discute-se ainda a questão se seriam as isoflavonas isoladamente ou outros produtos encontrados nos grãos inteiros que contribuem para os efeitos benéficos da soja, como a redução do HDL colesterol e interferência na

carcinogênese (Consensus, 2000). É necessário salientar que os estudos epidemiológicos avaliando as populações asiáticas refletem resultados associados a ingesta dos grãos inteiros. Isso talvez explique parcialmente porque alguns ensaios clínicos randomizados não conseguem reproduzir com a mesma magnitude os fenômenos detectados nos estudos das populações. Além disso, as concentrações dos produtos a base de soja variam grandemente entre os usados na Ásia e os usados nos Estados Unidos (Consensus, 2000), país onde o interesse por fitoestrogênios na população em geral está aumentando. (Kass-Anesse, 2000).

## Doença Cardiovascular

Existem evidências epidemiológicas sugerindo a plausibilidade de uma relação inversa entre a ingesta de fitoestrogênios e doença cardiovascular. As baixas taxas de doença cardiovascular nas populações asiáticas sugerem um efeito benéfico dos fitoestrogênios. (Ginsburg & Prevelic, 2000; Tham *et al* 1998; Murkies *et al* 1995) Contudo, na observação deste fenômeno epidemiológico existe a possibilidade de múltiplos vieses, como a baixa ingesta de gorduras nestas populações e a hereditariedade. (Tham, *et al* 1998)

As evidências de que a ingesta de soja possa exercer um efeito benéfico sobre o perfil lipídico originou uma metanálise que incluiu 38 artigos onde foram estudados na sua maioria adultos de ambos os sexos. A conclusão desta metanálise foi de que a ingesta de soja está relacionada com diminuição do colesterol sérico e LDL colesterol, mesmo em pacientes com níveis séricos considerados dentro da normalidade. (Anderson *et al*, 1995). Entretanto, os efeitos se tornam clinicamente relevantes apenas nos pacientes com valores extremos altos (com redução nos níveis de LDL de 19,4%).

Ainda não está claro se o efeito hipocolesterolemia se deve as isoflavonas ou a outros componentes da soja. Em dois estudos em que as isoflavonas eram purificadas, o efeito hipocolesterolemia desaparecia (Greaves, 1999; Nestel, 1997), levantando a hipótese que a proteína da soja seja responsável pelo efeito.

Estudos em cultura de células vasculares demonstraram que as isoflavonas alteram os processos celulares associados com desenvolvimento de lesão. (Fotsis *et al*, 1995; Raines & Ross, 1995) Parece que a genisteína afeta apenas células em divisão celular, poupando células quiescentes. Esta característica é importante no uso deste composto com fins terapêuticos. (Tham *et al*, 1998).

Complacência arterial sistêmica, que é um indicador do risco cardiovascular e que diminui com a menopausa, mostrou uma melhora dose dependente em mulheres menopáusicas usando suplementos alimentares derivados do trevo vermelho, rico em fitoestrogênios. Um estudo verificou uma melhora na complacência arterial de 23% em pacientes fazendo suplementação dietética com isoflavonas derivadas do trevo vermelho (Nestel *et al* 1999). Com base nestes achados o FDA

americano aprovou as propagandas motivando o consumo de 25g/dia de proteína de soja, como uma abordagem para a diminuição do risco cardiovascular, no contexto de uma dieta pobre em gordura e colesterol (Consensus, 2000; Ginsburg & Prevelic, 2000) Alguns autores acreditam que a ação das isoflavonas na complacência vascular seja mais importante na redução do risco cardiovascular do que sua ação redutora do colesterol.

Alguns estudos sugerem que a genisteína desempenha um papel de inibidor da enzima proteína tirosina-quinase. (Tham *et al*, 1998; Murkies *et al*, 1995). Esta enzima é responsável pela ativação plaquetária. Portanto a genisteína exerceria um efeito antitrombótico, diminuindo a agregação plaquetária e a progressão da aterosclerose. (Tham *et al*, 1998). Em outro estudo *in vitro* a dadzeína pôde suprimir as respostas desencadeadas por tromboxane A2 e colágeno (Nakashima *et al*, 1999).

Em um ensaio clínico em seres humanos, o uso de 60 g/dia de proteína de soja, elevou de maneira importante a concentração plasmática de isoflavonas, mas não houve efeito detectável na agregação plaquetária. Outros estudos são necessários para esclarecer o efeito das isoflavonas no fenômeno da trombogênese (Gooderham *et al*, 1996).

## Câncer

As taxas de carcinoma de mama, ovário e endométrio variam enormemente entre as populações. Estudos de migrações indicam que essas diferenças são mais devidas a fatores ambientais do que genéticos (Tham *et al*, 1998; Murkies *et al*, 1998), embora o viés genético esteja quase que invariavelmente presente nos estudos epidemiológicos, tornando difícil sua interpretação (Fitzpatrick, 1999).

As taxas mais altas de câncer são observadas em populações com dieta rica em proteína animal e gordura e as mais baixas nos países asiáticos que consomem basicamente vegetais e cereais, por sua vez ricos em fitoestrogênios (Ginsburg & Prevelic, 2000; Tham *et al*, 1998; Murkies *et al*, 1998). A incidência de tumores hormônio dependentes também é menor entre vegetarianos (Murkies *et al*, 1998). É importante salientar que os grãos de soja apresentam quatro agentes anticarcinogênicos não relacionados com as isoflavonas: saponinas, fitatos, inibidores das proteases e fitosteróis (Consensus, 2000).

Os tumores de mama em japonesas são mais localizados, com taxas menores de disseminação nodal e metástases à distância que em americanas (Murkies *et al*, 1998). Existem estudos associando a ingestão de tofu com baixo risco para carcinoma de mama, (Wu *et al*, 1996). Uma dieta rica em produtos de soja conferiu um baixo risco para carcinoma de mama em um estudo realizado em Cingapura entre as pacientes pré-menopáusicas, mas não entre as pós-menopáusicas. (Lee *et al*, 1991). Evidências em culturas celulares e em animais corroboram esta idéia (Murkies *et al*, 1995).

Um estudo na população multiétnica do Havaí detectou

que o consumo de fibras e soja está associado a um baixo risco para carcinoma de endométrio, em mulheres que nunca gestaram e que nunca usaram estrogênio sem oposição de progesterona (Goodman *et al*, 1997). Também nos países asiáticos, a taxa de carcinoma de endométrio é baixa (Consensus, 2000).

Em um estudo experimental entre macacas adultas castradas, foi administrado 17 $\beta$ -estradiol ou isoflavonas. No grupo que recebeu estrogênio houve um aumento da espessura endometrial, não observado no outro grupo (Foth & Cline, 1998).

Dois estudos em mulheres com carcinoma de mama detectaram que a excreção urinária de metabólitos de fitoestrogênios é menor que em controles híidas omnívoras e vegetarianas (Adlecreutz *et al*, 1982; 1986). Um estudo de caso controle investigou a relação entre o risco para carcinoma de mama e ingestão de fibras e observou um menor risco para aquelas pacientes com a maior ingestão (Baghurst & Rohan, 1994).

A genisteína tem tanto atividade estrogênica como antiestrogênica em linhagens celulares humanas. Na linhagem celular de carcinoma mamário MCF-7, que possui receptores estrogênicos, os efeitos são bifásicos e dose-dependentes. Ocorre estímulo do crescimento celular com baixas concentrações de genisteína e inibição em altas doses. Em baixas concentrações a genisteína compete pelos receptores com o estradiol e estimula o crescimento celular (Wang *et al*, 1996).

Lignanos e isoflavonas *in vitro* reduzem a proliferação celular em linhagens celulares neoplásicas de mama e útero (Cline *et al*, 1996). Estudos *in vitro* detectam uma variedade de efeitos dos fitoestrogênios, dependendo da sua concentração, presença de estrogênios e de receptores estrogênicos (Mousavi & Adlercreutz; Tham *et al*, 1998). Estudo em ratas demonstra que a administração de genisteína à mãe no período gestacional e neonatal protegeu contra carcinoma de mama induzido quimicamente na prole (Fritz *et al*, 1998). Dados estudos com mulheres asiáticas sugerem que a exposição precoce a genisteína pode conferir proteção para carcinoma de mama na vida adulta, mas que essa proteção seria obtida apenas com exposição pré-puberal às isoflavonas (Consensus, 2000), por causar uma diferenciação mais precoce dos ductos.

Os mecanismos responsáveis pelas ações discutidas acima são desconhecidos. Evidências sugerem que as isoflavonas podem se ligar com maior afinidade ao receptor estrogênico  $\beta$  do que ao receptor  $\alpha$ , (Consensus, 2000; Ginsburg & Prevelic, 2000) e a interação parece estar relacionada com a concentração tanto de estrogênios e fitoestrogênios e do órgão alvo específico envolvido (Consensus, 2000; Ginsburg & Prevelic, 2000).

Existem estudos observando que a enterolactona estimula o crescimento celular, mas na presença de estradiol inibe a proliferação das células (Mousavi & Adlercreutz, 1992). Uma vez que níveis de estradiol podem ser encontrados tanto em homens como em mulheres em todas as faixas etárias, os efeitos dos fitoestrogênios nas culturas celulares que contém

estrogênios seriam mais relevantes que os efeitos observados na ausência deste hormônio (Murkies *et al*, 1998). Os efeitos dos fitoestrogênios parecem tanto receptor-dependentes como independentes (Consensus, 2000; Ginsburg & Prevelic, 2000; Murkies *et al*, 1998).

Entre os mecanismos independentes de receptores estão as propriedades antioxidantes e inibição de enzimas associadas com a proliferação celular (Consensus, 2000; Tham *et al* 1998). As propriedades antioxidantes da genisteína podem ser parcialmente responsáveis pelos efeitos anticarcinogênicos, pois pesquisas demonstram que a genisteína suprime a produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e inibe a formação do ânion superóxido em linhagens celulares a que foi adicionada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Wei *et al*, 1995).

A genisteína é um inibidor específico da atividade da tirosina-quinase, topoisomerase II e proteína histidina-quinase. (Tham *et al*, 1998). As tirosinas-quinases desempenham um papel importante na proliferação celular. Existem evidências de que os inibidores da tirosina-quinase têm atividade anticarcinogênica, tanto em protocolos terapêuticos como preventivos (Tham *et al*, 1998).

Embora existam efeitos dos fitoestrogênios aparentemente benéficos no risco de câncer de mama, há autores fazendo a ressalva de que os fitoestrogênios se comportam como estrogênios fracos e que sob certas condições poderão estimular a proliferação celular (Consensus, 2000). Existe um estudo examinando atividade secretora mamária após uso de uma bebida à base de proteína de soja que detectou aumento de secreção mamária, aparecimento de células hiperplásicas e aumento da concentração de estradiol (Petraakis *et al*, 1996). Embora este estudo tenha uma série de limitações e não se possa quantificar adequadamente a importância clínica destes achados, eles chamam atenção para o fato de que nem todos os efeitos dos fitoestrogênios podem ser benéficos (Tham *et al*, 1998). Em contrapartida, um outro estudo avaliando mulheres recebendo 45mg/dia de isoflavonas por 14 dias não detectou quaisquer alterações nas células epiteliais mamárias obtidas por aspirado mamilar (Hargreaves *et al*, 1999).

Outra consideração importante é que as concentrações de fitoestrogênios nas quais os efeitos antiproliferativos são observados, são muito maiores do que os atingidos com a ingestão e, portanto deve se ter muita cautela na extrapolação dos resultados (Consensus, 2000).

## Osteoporose

A osteoporose e as fraturas dela decorrentes tem uma incidência menor na Ásia em comparação aos países ocidentais, e esse fenômeno é atribuído à alimentação rica em fitoestrogênios (Consensus, 2000; Ginsburg & Prevelic, 2000; Tham *et al*, 1998). Entretanto, as fraturas vertebrais são comuns na Ásia e a massa óssea das mulheres orientais é equivalente ou mais baixa que a das ocidentais. Há evidências que a baixa incidência de fratura de quadril é muito mais decorrente do

tipo de pelve com o eixo mais curto do que propriamente do consumo de soja (Cummings *et al*, 1994).

Uma série de estudos em animais sugere que as isoflavonas podem diminuir a perda óssea conseqüente à privação estrogênica (Blair, 1996; Ishida 1998). Evidências experimentais relatam a prevenção de perda óssea em ratas castradas com o uso de fitoestrogênios (Anderson *et al*, 1995).

Um estudo avaliou macacas castradas que foram divididas em quatro grupos: um grupo recebeu dieta padrão com e sem suplementação de estradiol e o outro recebeu dieta à base de soja com e sem suplementação de estradiol. A dieta à base de soja isoladamente não conseguiu diminuir a perda óssea (Lees & Ginn, 1998).

Outro estudo administrou 40g de proteína de soja para todas as pacientes, sendo que sua composição variava, um grupo recebendo altas quantidades de isoflavonas, outro recebendo quantidades moderadas e o terceiro recebendo placebo. O grupo recebendo altas quantidades de isoflavonas, comparado com o grupo recebendo placebo, mostrou um aumento de massa óssea na coluna lombar. (Potter *et al*, 1998). Em 66 mulheres pós-menopáusicas que ingeriram 55,6 mg ou 90 mg/dia de isoflavonas verificou aumento de massa óssea no grupo que recebeu a maior dose de isoflavonas comparado com controles (Potter *et al*, 1998).

A ipriflavona é um composto sintético derivado das isoflavonas, (Fitzpatrick, 1999), que parece ter uma especificidade maior para tecido ósseo (Scheiber & Rebar, 1999). Em estudo realizado em ratas a administração de ipriflavona pré-operatória conseguiu prevenir a perda óssea que se segue à castração de maneira dose-dependente. Neste estudo, a ipriflavona não conseguiu prevenir a atrofia uterina, sugerindo um efeito específico (Scambia, 2000). Nas doses diárias entre 200 a 600mg/dia esta droga demonstrou ser efetiva na prevenção da perda da massa óssea em diversos estudos (Agnusdei *et al*, 1992; Gennari *et al*, 1998). Entretanto em um estudo prospectivo controlado com placebo de 4 anos de duração, entre 474 mulheres com osteoporose pós-menopáusicas (Alexandersen *et al*, 2001) a ipriflavona não preveniu a perda de massa óssea e demonstrou ausência de efeito na prevenção de fraturas ósseas.

Em um estudo, 56 mulheres osteopênicas na pós-menopausa foram randomizadas para receber ipriflavona ou placebo por dois anos. Aquelas que receberam ipriflavona mantiveram a massa óssea, sendo a diferença estatisticamente significativa (Gennari *et al*, 1998). Dois estudos avaliando pacientes na menopausa, em um deles induzida por agonistas do GNRH e o outro cirurgicamente, recebendo ipriflavona ou placebo, detectaram preservação ou ganho de massa óssea com ipriflavona, respectivamente (Gambacciani *et al*, 1993; 1997)

Um outro estudo avaliando fraturas foi delineado com somente 100 pacientes com história de fraturas vertebrais que foram randomizadas para receber 600 mg/ dia de ipriflavona ou placebo mais 1g de cálcio/dia por dois anos. Das oitenta e quatro mulheres que completaram o estudo apenas 2 de 41 recebendo ipriflavona tiveram novas fraturas, comparado com 11 de 43 pacientes no grupo placebo (Maugeri, 1994).

Alguns estudos pequenos avaliaram terapia combinada de fitoestrogênios e estrogênios, sugerindo um ganho de massa óssea maior que controles ou que qualquer das duas medicações administradas isoladamente. (Scheiber & Rebar, 1999).

Muita cautela deve-se ter ao extrapolar estes resultados para os fitoestrogênios naturais, pois as doses farmacológicas usadas nos estudos são consideravelmente superiores aos níveis usuais de fitoestrogênios em dietas e dificilmente são atingidos por ingesta alimentar (Consensus, 2000; Tham *et al* 1998). A ingesta padrão de isoflavonas naturais na Ásia é de 20 a 30mg/dia e mesmo que as doses fossem equivalentes, seria muito difícil atingir com dieta os mínimos 200mg dia correspondentes às doses terapêuticas de ipriflavona (Consensus, 2000).

Apesar de alguns resultados iniciais parecerem promissores, estes estudos têm pouco tempo de seguimento e poucas pacientes incluídas. No estudo com melhor delineamento a ipriflavona não revelou proteção contra ocorrência de fraturas, que é objetivo primeiro da prevenção da osteoporose.

## Sintomas Climatéricos

A baixa taxa de fogachos nas mulheres asiáticas em comparação às mulheres ocidentais costuma ser atribuída à dieta tradicional destes países, rica em fitoestrogênios (Fitzpatrick, 1999; Ginsburg & Prevelic, 2000; Tham *et al*, 1998; Murkies *et al*, 1995; 1998). Estudos epidemiológicos indicam que menos de 25% das japonesas e 18% das chinesas referem fogachos em comparação a 85% das americanas e 70-80% das européias, (Consensus, 2000; Scambia, 2000). Entretanto os ensaios clínicos randomizados que usam fitoestrogênios apresentam resultados discrepantes.

Alguns estudos verificaram que os fitoestrogênios da dieta podem produzir efeitos estrogênicos leves como alterações na citologia vaginal e diminuição dos fogachos (Wilcox *et al*, 1990; Baird *et al*, 1995) e existem estudos que não conseguem detectar estas diferenças (Fitzpatrick, 1999; Ginsburg & Prevelic, 2000; Murkies *et al*, 1995). Há uma variação muito grande entre os estudos e não existe uma correlação clara entre as alterações na citologia vaginal e fogachos (Murkies *et al*, 1998).

Um estudo de efetividade tentou quantificar os efeitos estrogênicos da ingestão de soja. As pacientes foram randomizadas para substituir um terço da composição calórica da sua dieta por alimentos à base de soja, ou manterem sua dieta habitual por quatro semanas. Neste estudo foram avaliados: citologia vaginal, medidas séricas de LH, FSH, SHBG e estradiol. Todas as variáveis medidas tiveram resultados semelhantes nos dois grupos, sem diferenças significativas (Baird *et al*, 1995). Por outro lado, em um estudo não controlado, avaliando FSH, LH e citologia vaginal antes, durante e após suplementação dietética com produtos à base de soja, detectou uma alteração estatisticamente significativa na

citologia vaginal e na medida sérica do FSH durante a ingestão de soja (Wilcox *et al*, 1990).

Existe um estudo randomizado onde foi administrado a um grupo 45g/dia de proteína de soja e a outro grupo foi administrada farinha de trigo isenta de fitoestrogênios por doze semanas. Neste estudo, não houve diferença na taxa de fogachos entre os grupos. (Murkies *et al*, 1995).

Um outro estudo avaliou suplementação de farinha de soja em comparação à farinha de trigo em 58 mulheres por 14 semanas. Nos dois grupos houve redução de fogachos, estatisticamente significativa, 40% no grupo recebendo farinha soja e 25% no grupo que recebeu farinha de trigo (Upmalis *et al*, 2000).

Além da dificuldade inerente de fazer uma medida objetiva dos fogachos, existe a variação entre as populações estudadas, tipo de produto de soja utilizado, delineamentos, duração da exposição e variabilidade na resposta (Murkies *et al*, 1998; Scambia 2000).

Na tentativa de homogeneizar a ingesta de soja, um estudo randomizou 39 mulheres na pós-menopausa com fogachos mensurados previamente para receber um extrato de soja ou placebo por seis semanas. Após este período todas receberam estrogênios conjugados por quatro semanas. Os dois grupos apresentaram uma queda na taxa de fogachos e o grupo recebendo extrato de soja teve uma queda maior, pequena, mas estatisticamente significativa, de 20%. Outros estudos também apresentam apenas uma leve redução nos fogachos em comparação com placebo (Scambia *et al*, 2000).

Outro estudo avaliou a suplementação de 60g proteína de soja em pó ou placebo no tratamento de 104 pacientes na menopausa com fogachos severos. Neste estudo também houve uma diminuição dos fogachos nos dois grupos, sendo que no grupo tratado houve uma diminuição maior e estatisticamente significativa, embora a diferença também tenha sido pequena (em torno de 12%) (Albertazzi *et al*, 1998).

Em contrapartida, um estudo em pacientes já tratadas por carcinoma de mama que foram randomizadas para receber tabletes com 50mg de soja ou placebo por quatro semanas com inversão dos tratamentos depois (*cross-over*). Nas 155 pacientes que completaram o estudo (88%) não foram detectadas diferenças na redução de fogachos e os autores concluíram que não existem evidências que os fitoestrogênios reduzam os fogachos comparados contra placebo (Quella *et al*, 2000).

Um dos estudos mais recentes avaliou a eficácia da suplementação de soja contendo 50 mg de isoflavonas em mulheres pós menopáusicas com fogachos por 12 semanas. Nos dois grupos houve redução significativa na severidade (avaliada em função da intensidade e quantidade) dos fogachos e entre os grupos. Apesar de a suplementação de soja diminuir estatisticamente a severidade nos fogachos, a maior diferença entre os grupos ficou em torno de 15%. Não houve mudanças na citologia vaginal durante o uso do extrato de soja e nas medidas de LH e FSH (Scambia *et al*, 2000). Outros estudos detectam resultados semelhantes, Consensus (2000) e apenas um estudo observa uma alteração nos índices de maturação da citologia vaginal (Baird *et al*, 1995).

Uma contribuição interessante deste estudo foi a medida de espessura endometrial por ultra-sonografia transvaginal, que não diferiu entre os grupos após 12 semanas de tratamento (Upmalis *et al*, 2000). Apesar dos conhecidos efeitos dos estrogênios no útero e da descrição de crescimento uterino em ratas sob efeito de fitoestrogênios, os estudos não costumam descrever os eventos uterinos nas pacientes recebendo fitoestrogênios (Consensus, 2000).

## Considerações Dietéticas

Japoneses, coreanos e chineses consomem entre 20 a 150mg/dia de isoflavonas. (Consensus, 2000). Embora ainda seja prematuro recomendar quantidades específicas de fitoestrogênios para a prevenção de doenças crônicas, os dados disponíveis até o momento sugerem:

- Prevenção de risco cardiovascular: 40-80mg de isoflavonas
- Prevenção da osteoporose: 50mg/dia de isoflavonas
- Tratamento de fogachos: 40/80mg/dia de isoflavonas

Para a obtenção dos benefícios globais é preferível obter isoflavonas dos grãos integrais (Consensus, 2000). É importante salientar que antes de recomendações definitivas para as populações alcançando a menopausa

serem feitas são necessários mais estudos. Entretanto, a recomendação de ingerir mais frutas e legumes e menos gordura de origem animal é certamente apropriada (Consensus, 2000). Além disso, é importante levar em conta que não existe qualquer controle sobre o cultivo e armazenamento destes produtos, quanto mais um controle das fórmulas comerciais de suplementos dietéticos preparados a partir da soja.

**Tabela I** – Valores de isoflavonas nos alimentos em mg/100 (Wender 1999)

ALIMENTOS	DAIDZEÍNA	GENISTEÍNA	TOTAL
Semente de soja tostada	56.3	86.9	162.5
Proteína vegetal texturizada	47.3	70.7	138.2
Soja verde	54.6	72.9	135.4
Farinha de soja	22.6	81	112.4
Tempeh	27.3	32	62.5
Tofu	14.6	16.2	33.7
logurte deTofu	5.7	9.4	16.4
Salsicha de soja	3.4	8.2	15.0
Talharim de soja	0.9	3.7	8.5

**Tabela II** .Lignanos nos diferentes alimentos em mg/100g (Wender 1999)

ALIMENTOS	LIGNANOS TOTAIS	ENTERODIOL	ENTEROLACTONA
Refeição de linho	67.54	8.52	59.02
Farinha de linho	52.68	11.82	40.86
Triticale	0.92	0.52	0.40
Trigo	0.49	0.41	0.08
Aveia	0.34	0.25	0.09
Arroz integral	0.30	0.17	0.13
Milho	0.23	0.20	0.03
Centeio	0.16	0.07	0.09

## Conclusão

O aumento no consumo de soja e outras plantas são consistentes com a recomendação genérica para aumento no consumo de fibras e antioxidantes e substituição das fontes de gordura saturada e colesterol na dieta (Tham *et al*, 1998).

Os poucos estudos avaliando os fitoestrogênios naturais no tratamento da osteoporose, deixam a questão em aberto para ser respondida com estudos posteriores. A ipriflavona já mostrou não ter ação preventiva de fraturas.

Além disso, mais estudos são necessários para definir a repercussão da ipriflavona no endométrio, mamas e sistema cardiovascular (Scheiber & Rebar, 1999).

Estudos populacionais em mulheres asiáticas também sugerem que a exposição a isoflavonas pré-puberal é necessária para obtenção dos efeitos protetores para carcinoma de mama. Este é um dado importante antes de recomendar uma dieta específica (Consensus, 2000).

Importante salientar que o rótulo fitoestrogênios se aplica a uma variedade enorme de plantas, seus extratos e



produtos sintéticos. Existe a possibilidade de que alguns deles sejam tóxicos e ainda não se sabe quais seriam suas doses terapêuticas. (Ginsburg & Prevelic, 2000). Mais importante, o efeito do uso de diversos compostos de fitoestrogênios em órgãos alvo (útero, mama, cérebro) é desconhecido (Fitzpatrick, 1999).

Os fitoestrogênios podem ser uma possível alternativa na prevenção de tumores hormônio-dependentes (Tham *et al*, 1998). Uma situação especial é a das mulheres na pós-menopausa que tiveram carcinoma de mama. Existe controvérsia entre especialistas se haveria um benefício no uso de isoflavonas no intuito de obter seus efeitos anticarcinogênicos (Consensus, 2000). Alguns autores argumentam que as isoflavonas têm um efeito estrogênico em certas doses e em certos estágios do desenvolvimento, principalmente num contexto de baixos níveis de estradiol, o que poderia provocar desenvolvimento tumoral (Consensus, 2000). Atualmente mesmo no consenso da Sociedade Americana de Climatério existe controvérsia sobre o risco em mulheres que tiveram carcinoma mamário na ingestão de produtos a base de soja (Consensus, 2000).

Os efeitos das isoflavonas na sintomatologia climatérica foram estudados em muitos ensaios clínicos, tanto em humanos como em animais embora o rigor científico e as suas implicações clínicas tenham sido questionados. Muitos deles chegam à conclusão de que as isoflavonas são benéficas, mas existe muita discussão em torno das reais implicações clínicas destes efeitos, que precisam ser adequadamente mensurados com outros estudos (Consensus, 2000).

Em contraste com as evidências crescentes de que os fitoestrogênios dos alimentos exerçam efeitos benéficos sobre a saúde, muito pouco conhecemos sobre a eficácia e segurança da maioria dos suplementos alimentares comercializados nas prateleiras de farmácias e mercados (Revis & Hughes, 2001).

Embora pareça haver efeitos mediados pelos fitoestrogênios por mecanismos de receptores hormonais e outros, muitas lacunas na compreensão dos fenômenos celulares precisam ser esclarecidas antes de conclusões mais definitivas.

## ABSTRACT

Phytoestrogens are substances found in plants, mainly soy that have activity similar to estrogens. The low rate of menopausal symptoms in Western populations is attributed to phytoestrogens and this phenomenon is of great interest today, trying to find a new alternative to hormone replacement therapy. We have analyzed several articles throughout medline research, examining the last evidences of use of phytoestrogens in treating menopausal symptoms, prevention and treatment of osteoporosis and prevention of cancer and cardiovascular disease. The role of phytoestrogens in menopausal symptoms, diseases related and aging process is not clear. There are some papers suggesting that the phytoestrogens have physiologic effects on menopause, lipid

profile, vascular function, bones and in the behavior of some tumors, although there are not definitive conclusions

**UNITERMS:** Isoflavones; Menopause; Phytoestrogens

## Referências Bibliográficas

- Adlecreutz H *et al***. Determination of urinary lignans and phytoestrogens metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine of woman on various habitual diets. *J Steroid Biochem*. 1986; 25:791-797.
- Adlecreutz H *et al***. Excretion of the lignans enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian postmenopausal women and in woman with breast cancer. *Lancet*. 1982; 2:1295-1299.
- Agnusdei D *et al***. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner*. 1992; 19:S43-S48.
- Albertazzi P *et al***. The Effect of Dietary Soy Supplementation on Hot Flashes. *Obstet & Gynecol*. 1998; 91:6-10.
- Alexandersen P *et al***. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis; a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1482-1488.
- Anderson JJ *et al***. Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomized rat models. *J Nutr*. 1995; 125:799S.
- Anderson JW *et al***. Metanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333:277-282.
- Baghurst PA & Rohan TE**. High fiber diets and reduced risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 1994, 56:173-176.
- Baird DD *et al***. Dietary Intervention Study to Assess Estrogenicity of Dietary Soy Among Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:1685-1689.
- Blair HC *et al***. Variable effects of tyrosine-kinase inhibitions on avian osteoclastic activity and reduction of bone loss in ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 1996; 61:629-37.
- Cline JM *et al***. Effects of hormonal therapies and dietary soy phytoestrogen on vaginal cytology in surgically postmenopausal macaques. *Fertil Steril* 1996; 65:1031-1035.
- Consensus opinion:** The Role of the Isoflavones in Menopausal Health: Consensus Opinion of the North American Society Menopause. 2000; 7:215-229.
- Cummings SR *et al***. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates of hip fracture. *Osteoporos Int* 1994;4:226-9.
- Fitzpatrick LA**. Selective Estrogen Receptor Modulators and Phytoestrogens: New Therapies for the Menopausal Women. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:601-607.

- Foth D & Cline JM.** Effects of mammalian and plant estrogens on mammary glands and uteri of macaques. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6 Suppl):1413S-7S.
- Fotsis T et al.** Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and *in vitro* angiogenesis. *J Nutr* 1995; 125 (Suppl):790S-797S.
- Fritz WA et al.** Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis* 1998;19:2151-8.
- Gambacciani et al.** Effects of ipriflavone administration on bone mass and metabolism in ovariectomized woman. *J Endocrinol Invest* 1993; 16:333-7.
- Gambacciani et al.** Ipriflavone prevents the loss of bone mass in pharmacological menopause influenced by GnRH. *Calcif Tissue Int* 1997;61:S15-S8.
- Gennari C et al.** Effect of ipriflavone—a synthetic derivative of natural isoflavones—on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998;5:9-15.
- Ginsburg J & Prevelic G.** Lack of Significant Hormonal Effects and Controlled Trials of Phytoestrogens. *Lancet* 2000; 355:163-164.
- Gooderham MJ et al.** A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma lipid and fatty acid compositions, aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men. *J Nutr* 1996; 126:2000-2006.
- Goodman et al.** Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146:294-306.
- Greaves KA et al.** Intact dietary soy protein, but not adding an isoflavone rich-soy extract to casein, improves plasma lipids in ovariectomized cynomolgous monkeys. *J Nutr* 1999; 129:1585-1592.
- Hargreaves DF et al.** Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4017-4024.
- Ishida H et al.** Preventive effects of the plant isoflavones, daidzein and genistein, on bone loss in ovariectomized rats fed with calcium deficient diet. *Biol Pharm Bull* 1998; 21:62-6.
- Kass-Anesse B.** Alternative Therapies for Menopause. *Clin Obstet and Gynecol* 2000; 43:162-179.
- Lee HP et al.** Dietary effects on breast cancer-risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337:1197-200.
- Lees CJ & Ginn TA.** Soy protein isolate diet does not prevent increase cortical bone turnover in ovariectomized macaques. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:557-558.
- Maugeri et al.** Ipriflavone-treatment of senile osteoporosis: results of a multicenter, double blind clinical trial of two years. *Arch Gerontol Geriatr* 1994; 19:253-263
- Mousavi Y & Adlercreutz H.** Enterolactone and estradiol inhibit other's proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41:615-619
- Murkies AL et al.** Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:297-303.
- Murkies AL et al.** Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes. *Maturitas* 1995; 21:189-195.
- Nakashima et al.** Genistein, a protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits thromboxane a<sub>2</sub>-mediated human platelet responses. *Mol Pharmacol* 1990; 39:475-480.
- Nestel PJ et al.** Soy isoflavones improve arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal woman. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3392-3398.
- Nestel PJ et al.** Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopause women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:895-98.
- Petrakis NL et al.** Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and post-menopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:785-794.
- Potter SM et al.** Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal woman. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(Suppl) 1375S-1379S.
- Quella S et al.** Evaluation of Soy Phytoestrogens for Treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2000; 18:1068-1074.
- Raines EW & Ross R.** Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. *J Nutr* 1995; 125(suppl):624S-630S.
- Revis ES & Hughes CL.** Phytoestrogens and women's health: how should we advise our patients? *Menopause management* 2001; 9:12-16.
- Scambia G et al.** Clinical Effects of a Standardized Soy Extract in Postmenopausal Women: A Pilot Study. *Menopause* 2000; 7:105-111.
- Scheiber MD & Rebar RW.** Isoflavones and Postmenopausal Bone Health: A Viable Alternative to Estrogen Therapy? *Menopause* 1999; 6:233-241.
- Tham DM et al.** Potential Health Benefits of Dietary Phytoestrogens: A Review of the Clinical, Epidemiological and Mechanistic Evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2223-2235.
- Upmalis DH et al.** Vasomotor Symptom Relief by Isoflavone Extract Tablets in Postmenopausal Women: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo Study. *Menopause* 2000; 7:236-242.
- Wang TTY et al.** Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996; 17:271-275
- Wei H et al.** Inhibition of tumor promoter-induced hydrogen peroxide formation *in vitro* and *in vivo* by genistein. *Nutr Cancer* 1993; 20:1-12
- Wender MC.** Fitoestrógenos. In Perez-Lopez (ed). *Climaterio y envejecimiento: Medicina basada en la evidencia*. Zaragoza: Seisge Ed, 1999; 167-179.
- Wilcox G et al.** Oestrogenic Effects of Plant Foods in Menopausal Woman. *Britt Med J* 1990; 301:905-906.
- Wu AH et al.** Tofu and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 901-906.

---

**Conflito de interesses: não relatado**

---

Recebido em: 22/02/2001

Aprovado em: 06/07/2001

# Avaliação de qualidade de vida na menopausa

Evaluation of quality of life in the menopause

Silvia Eliane Vasconcellos Zahar<sup>1</sup>, José Mendes Aldrighi<sup>2</sup>, Maurício de Assis Tostes<sup>1</sup>,  
Fábio Russomano<sup>1</sup>, Luiz Otávio Zahar<sup>3</sup>

## RESUMO

No presente artigo, são analisados os conceitos gerais de qualidade de vida na saúde e os instrumentos de avaliação de qualidade de vida no climatério. Os questionários mais utilizados em estudos relacionados ao assunto são o *Women's Health Questionnaire* e o *Menopause Specific Quality of Life (MENQOL)*, especificamente direcionados para avaliação de qualidade de vida durante o climatério.

Dentre os instrumentos discutidos, identificamos o *Short Form Health-Survey (SF-36)* - parte integrante do *Medical Outcomes Study (MOS)* - um dos mais conhecidos e difundidos questionários genéricos de avaliação de qualidade de vida na área da saúde, de fácil compreensão e aplicação. Com o objetivo de ampliar o campo do conhecimento em torno das mudanças físicas e mentais que ocorrem na vida da mulher após a menopausa, sugerimos o seu uso em estudos transversais sobre qualidade de vida na saúde de mulheres climatéricas, usuárias e não-usuárias de terapia de reposição hormonal.

**UNITERMOS:** Menopausa; Climatério; Qualidade de vida

## Introdução

A população feminina brasileira acima de 40 anos de idade corresponde a 32% do total de mulheres no país, com uma projeção, para o ano de 2010, de aumento de 11% neste percentual (PNAD/IBGE, 1999). Portanto, há um número crescente de mulheres que procuram os serviços de saúde e ambulatorios de ginecologia, com queixas relacionadas à menopausa.

A menopausa é um evento natural na vida da mulher, porém, a deficiência hormonal ocasionada pela falência ovariana pode levar a graves conseqüências, como osteoporose, doenças cardiovasculares, distúrbios cognitivos, instabilidade vasomotora e atrofia urogenital, que interferem na qualidade de vida de forma expressiva (Daly *et al.*, 1993; Aldrighi & Bueno 1995; Utian, 1997).

A terapia de reposição hormonal assume papel de destaque como tratamento dos sintomas imediatos após a menopausa e na prevenção e tratamento das doenças crônicas

estrógeno-relacionadas do sistema ósseo, cardiovascular e do sistema nervoso central, sendo uma das medidas atualmente utilizadas para melhorar a qualidade de vida e manter a saúde (Speroff *et al.*, 1994; Rodrigues de Lima & Barcat, 1995).

## Definições

A expressão "**QUALIDADE DE VIDA**" foi utilizada pela primeira vez em 1920 por Pigou, no seu livro "The Economics of Welfare", propondo uma ajuda governamental para as classes menos favorecidas. Após a segunda guerra mundial, com o redimensionamento do conceito de saúde pela OMS, incluindo bem estar físico, mental e social, e com o surgimento dos movimentos sociais da década de 60, é que passou a fazer parte do *Report of the President's Commission on National Goals in the United States* (Wood-Dauphinee, 1999). A expressão foi oficialmente, utilizada em 1964, pelo Presidente americano Lyndon B. Johnson, em um de seus discursos. Posteriormente, este termo foi incorporado pela comunidade científica (Mercier, 1987).

A concepção de qualidade de vida é multidimensional, e inclui aspectos físicos, mentais, psico-sociais, econômicos, sociais, culturais e espirituais (Mercier, 1997). Isso faz com que este conceito seja utilizado em inúmeros campos do saber, tais como sociologia, economia, psicologia, saúde, política e educação. Em cada um destes campos, o conceito assume uma dimensão específica. Assim, a questão da qualidade de vida é ampla e envolve aspectos que ultrapassam a área da saúde.

1-Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

3- Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ).

Endereço para correspondência:  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO (UFRJ)  
Serviço de Ginecologia (11º andar)  
Av. Brigadeiro Trompowski, S/Nº  
Ilha do Fundão - Galeão  
Rio de Janeiro - RJ  
CEP: 21949-900

Até a década de 70, os estudos clínicos em medicina avaliavam apenas resultados e a eficácia dos tratamentos. Não levavam em consideração os aspectos subjetivos relacionados à qualidade de vida dos pacientes. Esta visão tradicional de saúde e doença evoluiu para um novo paradigma, “QUALIDADE DE VIDA RELACIONADO À SAÚDE” passando a fazer parte de ensaios clínicos nas áreas de oncologia, reumatologia, e psiquiatria (Farquhar, 1995).

A partir de um estudo com pacientes renais crônicos em hemodiálise, ELKINGTON (1966) escreveu a primeira publicação “Medicina e Qualidade de vida”, questionando a responsabilidade dos médicos a respeito deste tema (Wood-Dauphinee, 1999).

Para Schipper, em 1996, a definição “qualidade de vida” representa uma tentativa de quantificar, em termos cientificamente analisáveis, as conseqüências de uma doença e do seu tratamento na percepção do paciente, para que ele possa ter uma vida útil de acordo com as suas expectativas.

No entender da Organização Mundial de Saúde (1994), a “qualidade de vida” caracteriza-se como:

**“A percepção que uma pessoa tem de sua vida, no contexto do sistema de valores e da cultura em que vive em relação as suas metas, expectativas, padrões e interesses”.**

De acordo com a definição supra, a saúde física e mental do indivíduo tem inter-relações com os aspectos sociais, crenças pessoais, meio ambiente e independência individual. Farquhar, 1995 afirma que a partir desta definição derivaram as pesquisas de qualidade de vida relacionada à saúde.

A avaliação da qualidade de vida na saúde considera a percepção do paciente sobre quatro áreas: seu desempenho físico e ocupacional, seu estado emotivo, sua interação social e sua sensação somática (Mercier, 1997).

Depreende-se, dessa forma, que o conceito de qualidade de vida é subjetivo, pois expressa a percepção do paciente sobre seu estado funcional, sua produtividade e principalmente sobre o impacto da enfermidade e do tratamento em sua vida.

No campo da medicina, o conceito de qualidade de vida deu uma nova dimensão aos serviços médicos, fazendo com que, na definição das medidas terapêuticas, fossem avaliadas as seguintes questões: (1) qual o tratamento mais apropriado em relação à preservação do nível funcional dos pacientes; (2) qual o tratamento que trará menos efeitos negativos sobre a capacidade do paciente exercer seus papéis sociais.

Os estudos de qualidade de vida vêm apresentando expressivos progressos, incluindo inúmeras pesquisas na área de epidemiologia, na análise de custos/benefícios, no planejamento da política de saúde e na avaliação da prestação dos serviços médicos.

O método tradicional de avaliação objetiva da doença foi substituído por tentativas de se analisar, também, dados subjetivos. Assim, surgiram instrumentos capazes de avaliar a qualidade de vida na saúde, a partir de informações prestadas pelo paciente, acerca de elementos considerados importantes por ele e sua família. Estes instrumentos podem ser genéricos ou específicos.

Instrumentos genéricos avaliam os aspectos relativos a função, disfunção e desconforto físico e emocional. Foram desenvolvidos com a finalidade de refletir sobre o impacto de uma doença na vida de pacientes em ampla variedade de populações. Os instrumentos específicos são capazes de avaliar de forma individual e específica determinados aspectos da qualidade de vida. São mais sensíveis para detectar mudanças após uma intervenção (Guyatt, 1993; Testa, 1996).

Os mais importantes instrumentos genéricos para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde são: Escala de Karnofsky, *Sickness Impact Profile (SIP)*, *Quality Of Well Being Scale (QWB)*, *Nottingham Health Profile (NHP)*, *Quality Of Life Index (QL-INDEX)*, *European Organization For Research And Treatment Of Cancer Core Quality-Of-Life Questionnaire (Eortc-QLq)*, *Euroqol Questionnaire* e as medidas de *Utility* (Fitzpatrick et al 1992; Ciconelli, 1997; Tostes, 1998), o do *WHOQOL Group (OMS)* e os instrumentos derivados do *Medical Outcomes Study (MOS)*, sendo o mais difundido o SF-36.

Na literatura médica há inúmeros trabalhos relacionando qualidade de vida e menopausa. A maioria deles avalia o impacto da terapia de reposição hormonal sobre os sintomas da menopausa, em estudos de curta duração (Marquis, 1999).

Os principais instrumentos de avaliação de qualidade de vida da mulher climatérica são os seguintes:

(A) **Women’s Health Questionnaire (WHQ)** - Este questionário, foi desenvolvido na Inglaterra, em 1986, por um grupo coordenado por HUNTER, BATTERSBY, WHITEHEAD, cujo objetivo maior foi avaliar a saúde da mulher na fase de pré e pós-menopausa. Este foi traduzido e validado na Suécia, por Wiklund, em 1993, e a seguir na França (Limouzin-Lamothe et al., 1994). Recentemente, foi traduzido para o português e validado no Brasil, por Rodrigues da Silva, em 1998.

É composto de trinta e seis itens, divididos em nove dimensões: somáticos (sete itens), humor deprimido (sete itens), ansiedade e medo (quatro itens), sintomas menstruais (quatro itens), dificuldades cognitivas (três itens), função sexual (três itens), sentir-se ou não atraente (três itens), distúrbios do sono (três itens) e sintomas vasomotores (dois itens).

(B) **Quality Of Life - Post-Menopausal Estrogen/ Progestin Intervention (QOL-PEPI)** - Este instrumento foi criado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres na menopausa usando terapia de reposição hormonal. Analisa aspectos relacionados à ansiedade, depressão, humor, função sexual. É estruturado num questionário de quatorze itens. Pode ser auto administrado ou administrado por um entrevistador. Foi desenvolvido nos Estados Unidos da América por Irma Mebane, do *National Heart, Lung and Blood Institute*. Sua proposta foi estudar os efeitos de quatro combinações de agentes estrogênicos e estrógeno/progestágeno em mulheres com fatores de risco cardiovasculares.

(C) **Menopause Global Health Status Indicator** - Um único questionário, desenvolvido a partir de cinco fontes: *The Women’s Health Questionnaire*, *The Psychological General Well-Being Index*, *The Jenkins Sleep Dysfunction Scale*, *The*

*McCoy Sex Scale*. Consta de trinta e seis questões sociais compiladas da literatura. Contém cento e doze itens, que consideram as dimensões psicológicas, físicas, cognitivas, emocional e social integrantes da qualidade de vida relacionada à saúde.

Este questionário teve como inspiração o trabalho pioneiro de Wiklund que, em 1992, propôs uma nova abordagem para avaliar a qualidade de vida na menopausa, usando vários instrumentos de propriedades psicométricas reconhecidas e seguras e construindo um questionário de cem itens. A validação deste instrumento foi realizada na França por Limouzin-Lamothe, em 1994.

**(D) Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)** - Foi criado por Hilditch, no Canadá, em 1996, visando desenvolver um questionário de qualidade de vida sob condições específicas para a menopausa, levando em consideração as experiências qualitativas das mulheres, e não simplesmente o julgamento clínico. É um questionário auto-administrável, que tem trinta itens divididos em quatro domínios: vasomotor, físico, psico-social e sexual, além de uma questão de qualidade de vida geral.

## Discussão

A utilização do *Menopause Specific Quality Of Life* (MENQOL) e do *Women's Health Questionnaire* tem se mostrado adequada na avaliação de pacientes nesta etapa da vida, já que têm medidas psicométricas testadas e conhecidas e são instrumentos específicos. São os mais empregados em estudos aleatorizados, controlados por placebo, face à sua capacidade de detectar mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde, em usuárias de terapia de reposição hormonal.

Os instrumentos específicos citados acima possibilitam um estudo mais aprofundado do impacto causado pelos sintomas da menopausa na qualidade de vida da mulher. Sua utilização levou à comprovação de sua eficácia e credibilidade, em vários estudos realizados em todo o mundo, inclusive no Brasil (Wiklund, 1992; Limouzin-Lamothe, 1994; Hilditch, 1996; Rodrigues da Silva, 1998; Pereira, 2000).

O uso de um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida na saúde, como o SF-36 e o WHOQOL-BREF, pode, ao menos teoricamente, ampliar o conhecimento das mudanças físicas e mentais que influenciam na qualidade de vida de mulheres na menopausa (Wilson, 1998; Favarato, 2000), não se limitando, tão-somente, aos aspectos peculiares do climatério.

No Brasil, os estudos de qualidade de vida em mulheres no climatério começaram em 1998, com Rodrigues da Silva, que fez a tradução e validação do instrumento *Women's Health Questionnaire*, recebendo o nome de *Questionário da Saúde da Mulher*. Em 2000, Pereira Passos usou essa versão em estudo de qualidade de vida entre mulheres urbanas e indígenas do Estado do Pará. Ainda em 2000, utilizando-se do questionário genérico SF-36, Favarato apresentou dissertação de mestrado

“A mulher coronariopata no Climatério: Implicações na qualidade de vida”.

## Conclusões

Analisados os instrumentos enumerados para a avaliação da qualidade de vida no climatério, decidimo-nos pelo *Short Form Health-Survey* (SF-36) como instrumento a ser utilizado em estudo transversal sobre qualidade de vida na saúde de mulheres climatéricas, usuárias e não-usuárias de terapia de reposição hormonal, no Rio de Janeiro.

---

## ABSTRACT

Many instruments are used to assess quality of life of climacteric women. The most used instruments are: the Women's Health Questionnaire and the Menopause Specific Quality of Life (MENQOL). These questionnaires are specifically related to climacteric women, assessing their physical, mental and social aspects. Among the presented instruments, we identified a generic instrument called Short Form Health-Survey (SF-36) - part of the Medical Outcomes Study (MOS) - widely used because of its easy comprehension and application. Intending to research physical and mental changes in climacteric women, we suggest to use this instrument in a survey of quality of life of climacteric women using HRT.

**UNITERMS:** Menopause; Climacteric; Quality of life

---

## Referências Bibliográficas

- Aldrighi & Bueno, JGR.** Climatério: Manifestações Clínicas. *Ars Cvrandi*, 1 (ESP): 22-24, 1995.
- Ciconelli RM.** Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “medical outcomes study 36-item short-form health survey (sf-36)”. São Paulo, 1997. [Tese - Doutorado - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina]
- Daly E et al.** Measuring the impact of menopausal Symptoms on Quality of Life. *Br Med J*, 367;307: 836-40. 1993.
- Elkington JR.** Medicine and quality of life. *Ann Intern Med* 1966; 64: 711-714.
- Farquhar M.** Elderly People's Definitions of Quality of Life. *Soc. Sci. Med.* 1996;41: 1439-1446.
- Favarato MECS.** *A mulher coronariopata no climatério após a menopausa: Implicações na qualidade de vida*. Tese de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP; São Paulo; 2000.

- Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D.** Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *Br Med J* 1992;305:1074-7.
- Guyatt G H et al** Measuring Health-Related Quality of Life. *Ann Intern Med*, 1993;118: 622-629.
- Hilditch Jr, Lewis J, Peter A, Van Maris B, Ross A, Fransenn E, Guyatt GH, Norton PG, Dunn E.** A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*, 1996; 24: 161-175.
- Hunter M, Battersby R, Whitehead M.** - Relationships between psychologic symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas*, 1986;8: 217-28.
- Le Floch JP et al.** Validation d'une Méthode d'Evaluation de la Qualité de vie en Ménopause. *Références en Gynecologie-Obstétrique*, 1994; 2(2):179-188.
- Limouzin-Lamothe MA et al.** Quality of life after the menopause: Influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170(2): 618-624.
- Marquis P.** Once-a-week transdermal estrogen-quality of life improvement in long-term replacement therapy. Newest findings. 3rd International Symposium. *WOMEN'S HEALTH AND MENOPAUSE*. Florence, Italy, June 13-16, 1998.
- Mercier C et al.** La qualité de la vie: perspectives théoriques et empiriques. *Santé Mentale au Québec XII*. 1. 135-143. 1987.
- Mercier C.** Avaliação da qualidade de vida no campo da saúde. Conferência proferida no Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo, em 28/05/1997.
- Pereira REP.** Estudo da prevalência de sintomas climatéricos e da qualidade de vida de mulheres indígenas, ribeirinhas e urbanas do Estado do Pará. [Tese de Mestrado - Escola Paulista de Medicina - Universidade de São Paulo]; São Paulo; 2000.
- Rodrigues De Lima G, & Baracat EC.** Síndrome do climatério: conceito, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: \_\_\_\_\_ - *Ginecologia Endócrina*. São Paulo, Atheneu, 1995.
- Rodrigues da Silva Filho C.** - Qualidade de vida no Climatério. [Tese - Mestrado -Escola Paulista de Medicina]. 1998.
- Schipper H, Clinch JJ, Olweny CI.** Quality of life studies: definitions and conceptual issues. In Spilker, B., editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996. P. 11-23.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG.** Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy. In \_\_\_\_\_ - *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*. 5ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. P 583-649.
- Testa MA et al.** Assessment of Quality-of-Life Outcomes. *N Engl J Med*, 1996;334: 835-840.
- Tostes MA.** A qualidade de vida em mulheres com infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida. Tese de doutorado, UFRJ, Rio de Janeiro, 1998.
- Utian Wh.** Menopause - A modern perspective from a controversial history. *Maturitas*, 1997;26: 73-82.
- Whoqol Group.** Development of the WHOQOL: rationale and current status. *Int J of Ment Health*, 1994; 23: 24-56.
- Wiklund I, Holst J, Karlberg J, Mattsson LA, Samsioe G, Sandin K, Uvebrant M, Schoultz B.** A new methodological approach to the evaluation of quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*, 1992;14:211-24.
- Wilson DH, Taylor AW, Maclennan AH.** Health status of hormone replacement therapy users and non-users as determined by the SF-36 quality of life dimension. *Climacteric*. 1998: 1: 50-4.
- Wood-Dauphinee, S.** Assessing Quality of Life in Clinical Research :From Where Have We Come and Where are We Going ? *J Clin Epidemiol* 1999;52:355-363.

---

*Conflito de interesses: não relatado*

---

Recebido em: 23/04/2001  
Aprovado em: 24/05/2001

# Fatores locais envolvidos na etiopatogênese da osteoporose pós-menopausa.

Local factors involved in the etiopathogenesis of postmenopausal osteoporosis

Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro, Fernando Marcos Gomes, George Dantas de Azevedo, Fabrício da Silva Costa, Rui Alberto Ferriani, Odilon Iannetta\*.

## RESUMO

A osteoporose representa uma das principais causas de morbidade na população idosa e inúmeros fatores de risco estão envolvidos na sua patogênese, acreditando-se que em todos os casos exista uma alteração no mecanismo de remodelação óssea, em que a reabsorção excede a formação de osso novo. Uma variedade de compostos, incluindo hormônios e nutrientes, modulam a remodelação óssea e em adição a essas substâncias bem caracterizadas, o sistema imune desempenha um papel importante através da ação de citocinas, especialmente interleucinas e fatores de crescimento. Durante os últimos anos, estudos tem sido feitos visando a esclarecer os mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação local da remodelação óssea, com ênfase especial na fisiopatologia da osteoporose. Este artigo realiza uma exaustiva revisão acerca de alguns desses mecanismos e espera contribuir para o entendimento das alterações da reabsorção óssea relacionadas à osteoporose.

**UNITERMOS:** Osteoporose Pós-Menopausa, Climatério, Menopausa, Fatores De Crescimento, Citocinas, Remodelação Óssea.

## Introdução

A remodelação óssea é um processo contínuo ao longo de toda a vida, em que há reabsorção do osso velho pelos osteoclastos e, subsequente, formação de osso novo pelos osteoblastos. Estes dois processos são responsáveis pela renovação do esqueleto, com preservação de sua integridade anatômica e estrutural. Em adultos, por ano, há remodelação de 25% do osso trabecular e 3% do osso cortical, sugerindo que a remodelação óssea seja controlada, em última instância, por fatores locais (controles parácrino e autócrino) (Partiff, 1994).

Sabe-se que inúmeros fatores influenciam as taxas de reabsorção e formação ósseas, sendo que, em mulheres, os principais são o avanço da idade e a perda da função gonadal na peri e pós-menopausa. Assim, após ter-se atingido o pico de massa óssea, o que ocorre no final da terceira década de vida, inicia-se uma perda progressiva da mesma, com taxas de 0,3 a 0,5 % ao ano, na quarta e quinta décadas e, de cerca de 2 a 3 % ao ano, após a menopausa ou castração (Heaney, 1990; Nordin, 1992).

Diversos trabalhos, nos últimos anos, têm mostrado a influência de fatores locais, particularmente, fatores de crescimento e citocinas, no controle da remodelação óssea. Realizaremos uma revisão desses fatores, enfocando os mecanismos pelos quais os mesmos modulam o processo de remodelação óssea, dando especial ênfase à patogênese da osteoporose pós-menopausa.

## Origem dos Osteoblastos e Osteoclastos

Os osteoblastos ocorrem em um “continuum” de diferentes estágios de diferenciação funcional. Em cada um destes estágios, os aspectos morfológicos e atividades biossintéticas são diferentes. Essas células são originárias de células mesenquimais totipotentes da medula óssea, cujos progenitores mais comuns são as unidades formadoras de colônias de fibroblastos (CFU). Expressam alguns marcadores fenotípicos, como a fosfatase alcalina e o colágeno tipo I e, similarmente a algumas células estromais da medula óssea, são capazes de secretar diversos fatores, como: interleucinas 6 e 11 (IL6 e IL11), fatores estimuladores de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF), fatores estimuladores de colônias de macrófagos (M-CSF), entre outros (Mundy, 1992; Girasole, 1994).

Os osteoclastos são originados de precursores hematopoiéticos da medula óssea, particularmente, de

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

Endereço para correspondência:

Odilon Iannetta

\*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo  
14049-900 Ribeirão Preto - São Paulo

Fone: (016) 602-2583 Fax: (016) 633-0946

unidades formadoras de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CFU). Há uma série de citocinas e fatores estimuladores de colônias envolvidos na osteoclastogênese, entre eles: IL1, IL3, IL6, IL11, fator de necrose tumoral (TNF), GM-CSF, M-CSF, fator inibitório da leucemia (LIF) e fator de células totipotentes (SCF) (Mundy, 1992; Girasole, 1994, Demulder, 1992). As interleucinas 1, 3, 6 e 11, juntamente com o TNF, estimulam a osteoclastogênese, por aumentarem a secreção de M-CSF.

Trataremos, a seguir, mais detalhadamente, da inter-relação entre a influência de fatores sistêmicos (paratormônio-PTH, peptídeo relacionado ao PTH,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) e fatores locais no controle da remodelação óssea (Manolagas, 1994).

## Formação Óssea

Apesar de por vários anos ter-se estudado o processo de formação óssea *in vivo*, atualmente, dispõe-se de culturas de osteoblastos de roedores capazes de produzirem nódulos ósseos mineralizados, que possibilitam o estudo *in vitro* desse processo fisiológico (Owen, 1990; Stein, 1993).

Os eventos celulares que estão envolvidos na formação e remodelação das superfícies ósseas são: 1. parada da atividade osteoclástica e desaparecimento dos osteoclastos multinucleares do sítio de reabsorção; 2. atração de precursores osteoblásticos para esse sítio; 3. proliferação dos precursores osteoblásticos; 4. diferenciação destes precursores para osteoblastos maduros, que secretam osteóide; 5. mineralização da matriz óssea e, 6. parada da atividade osteoblástica. Esses eventos celulares resultam do controle parácrino e autócrino por fatores locais, presentes no sítio de reabsorção, que serão comentados a seguir:

1. **Parada da atividade osteoclástica:** os mecanismos não estão bem elucidados. Wright *et al.* (1994) sugeriram que pelo menos alguns osteoclastos sofrem apoptose celular (morte celular programada) no sítio de reabsorção e são removidos por células seqüestradoras (*scavenger cells*). Numerosos sinais devem estar envolvidos nessa etapa, incluindo o cálcio livre ionizável (Yates, 1991), fosfato (Zaidi, 1990), fator de transformação de crescimento ( $\text{TGF-}\beta$ ) (Pfeilschifter, 1987 e 1988, Hughes, 1994), entre outros, sendo todos armazenados na matriz óssea e liberados durante o processo de reabsorção óssea.

2. **Quimiotaxia:** há múltiplos mecanismos envolvidos, dentre eles a liberação de fragmentos de colágeno e osteocalcina (Mundy, 1993), ou fatores de crescimento ( $\text{TGF-}\beta$  e fator de crescimento liberado por plaquetas-PDGF) pelo sítio de reabsorção óssea (Pfeilschifter, 1993).

3. **Proliferação:** diversos mitógenos estão envolvidos nesse processo, com destaque para: fatores de crescimento similares à insulina (IGF-1 e IGF-2), PDGF, fatores de crescimento de fibroblastos associados à heparina (HBMGF) e  $\text{TGF-}\beta$ . Esses fatores, isoladamente ou em conjunto, estimulam a proliferação osteoblástica.

4. **Diferenciação:** os fatores envolvidos no estímulo a

diferenciação de osteoblastos para sua forma madura não foram claramente estabelecidos. Sabe-se que proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), fluoreto,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e ácido retinóico estão envolvidos neste evento.

5. **Mineralização da matriz óssea:** apesar de motivo de bastante estudo, os mecanismos regulatórios responsáveis pela mineralização da matriz óssea continuam obscuros. Contudo é clara a participação da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) nesse processo (Harris, 1994).

6. **Parada da atividade osteoblástica:** presume-se que, similarmente à parada da atividade osteoclástica, mecanismos de apoptose estejam envolvidos. Contudo os sinais regulatórios permanecem desconhecidos.

## Influência do $\text{TGF-}\beta$ e do Sistema de IGFs no Processo de Formação Óssea.

1.  **$\text{TGF-}\beta$ :** é um dos mais abundantes fatores regulatórios de crescimento presentes na matriz óssea. Esse fator encontra-se armazenado na matriz óssea ligado a uma proteína (LTBP), sendo liberado na sua forma ativa durante o processo de reabsorção óssea. Estudos sugerem que esse fator aumente tanto a apoptose celular de osteoclastos, como iniba a função dessas células (Hughes, 1994). Contudo, acredita-se que seu principal papel na formação óssea seja o estímulo à proliferação de precursores de osteoblastos e quimiotaxia para essas células (Pfeilschifter, 1989). As proteínas morfogenéticas ósseas também estão presentes na matriz óssea, estando envolvidas tanto na diferenciação de precursores osteoblásticos, como na mineralização da matriz óssea.

2. **Sistema IGF (insulin-like growth factors):** diversas evidências sugerem que os IGFs são importantes reguladores do processo de metabolismo ósseo, estimulando a síntese de colágeno "in vitro" (Canalis, 1993; Rosen, 1994), contribuindo de forma substancial para a proliferação óssea basal em culturas de células ósseas (Mohan, 1991) e estimulando a proliferação óssea "in vivo" (Johansson, 1992). Esses fatores são produzidos por osteoblastos e encontram-se armazenados na matriz óssea ligados a proteínas (insulin-like growth factor binding protein-IGFBP), sobretudo IGFBP-4 e 5. A IGFBP-4 inibe a proliferação de osteoblastos induzida pelos IGFs, ao passo que a IGFBP-5 estimula este processo (Mohan, 1991, 1993). A disponibilidade de IGFs também depende da atividade seletiva de IGFBP-proteases, que clivam os IGFs ligados a suas proteínas carreadoras, sendo reguladas por vários fatores hormonais (Kanzaki, 1994).

Os IGFs podem estimular a formação óssea através de três mecanismos principais: 1. os IGFs armazenados na matriz óssea e liberados quando da reabsorção óssea, podem agir como fatores parácrinos quimiotáticos para precursores de osteoblastos; 2. os IGFs produzidos pelos osteoclastos podem agir também como fatores parácrinos responsáveis pela proliferação de precursores de osteoblastos; 3. os IGFs produzidos pelos osteoblastos podem agir como fatores

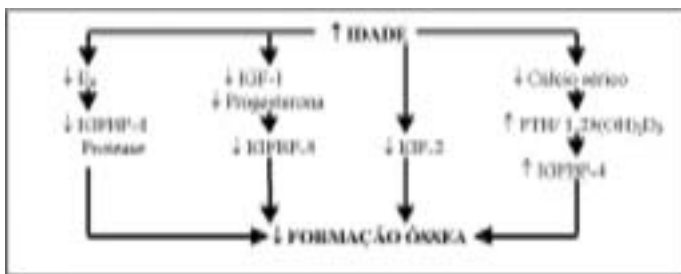


autócrinos reguladores da quantidade de matriz óssea secretada por tais células.

Diversos hormônios e fatores locais regulam a produção de IGFs. O PTH estimula aumento de IGFBP-4, além de suprimir a atividade de IGFFBPs-proteases, inibindo a formação óssea induzida pelo sistema de IGFs. A 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, similarmente ao PTH, estimula o aumento de IGFBP-4. Os glicocorticóides produzem redução de IGFBP-5, com conseqüente redução da formação óssea determinada por esse sistema. A progesterona e a testosterona estimulam aumento de receptores para IGF-2, o principal IGF estocado no osso humano, com aumento da atividade do sistema de IGFs e, subseqüente, estímulo à formação óssea. A BMP-7 estimula tanto o aumento dos níveis de IGF-2, como de IGFBP-5. Os estrogênios aumentam a atividade da IGFBP-4 protease, com aumento de IGFs na sua forma ativa e estímulo à formação óssea.

Sabe-se que há uma redução da quantidade de IGFs e TGF-β estocados na matriz óssea com o avançar da idade (Nicolas,1994), o que poderia contribuir para o desenvolvimento da osteoporose. A **figura 1** ilustra como mudanças do sistema de IGFs, relacionadas com o avançar da idade, podem contribuir para o declínio da formação óssea. Assim, a redução sérica de IGF-1, progesterona, estrogênio (E<sub>2</sub>), bem como o aumento do PTH e da 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (esses dois últimos como conseqüência do balanço negativo de cálcio que tende a se instalar com o evoluir da idade), produzem redução da produção de IGF-2 e IGFBP-5 e aumento de IGFBP-4, reduzindo a formação óssea.

**Figura 1.** Mudanças do sistema de IGFs verificadas com o avançar da idade.



### Cascata Teórica de Formação Óssea

O processo de formação óssea é bastante demorado, levando-se meses para que uma lacuna de Howship seja preenchida por osso novo. Este processo é modulado por fatores sistêmicos e locais. No início depende da liberação (quer seja pela matriz óssea em recente reabsorção, quer seja pelos osteoclastos) de fatores quimiotáticos e mitógenos. Quando os osteoblastos se multiplicam, expressam vários fatores estimuladores da proliferação celular, como: TGF-β, PDGF, IGFs e FGFs. À medida que as células começam a se

diferenciar, passam a expressar vários genes envolvidos no processo de formação óssea, como: osteocalcina, colágeno tipo I e fosfatase alcalina (Stein, 1993). Também expressam genes responsáveis pela transcrição de BMPs, que são da superfamília do TGF-β e estão envolvidas tanto na proliferação osteoblástica, como na mineralização da matriz óssea. A **figura 2** sintetiza esta cascata hipotética de formação óssea.

**Figura 2.** Cascata teórica de formação óssea.

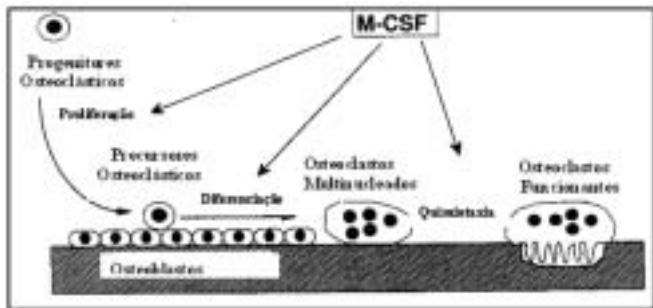


### Modulação da Diferenciação Osteoclástica e Influência dos Fatores Locais na Reabsorção Óssea.

Em 1988, Takahashi *et al.* desenvolveram um sistema de co-cultura eficiente para o recrutamento de osteoclastos. Quando células de baço de ratos eram postas em co-cultura com células osteoblásticas primárias, na presença de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, um grande número de osteoclastos multinucleares se formava. Quando estas células eram cultivadas separadamente, não havia formação de osteoclastos. A partir desses resultados, estabeleceu-se a hipótese de que os osteoblastos eram necessários para a diferenciação osteoclástica.

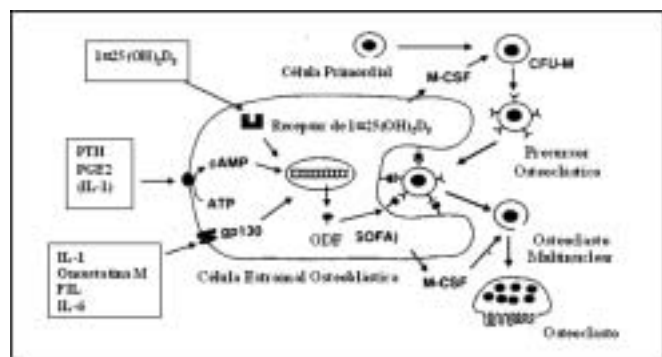
Estabeleceu-se que o fator estimulador de colônias de macrófagos é indispensável tanto para a proliferação como para a diferenciação de osteoclastos. Utilizando-se sistemas de co-cultura em que se colocavam células de baço de macacos op/op (macacos mutantes osteopetróticos, que apresentam uma mutação na região codificadora do gene do M-CSF, ou seja, que não produzem este fator), osteoblastos normais e 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, verificava-se a formação de osteoclastos. Porém, quando se colocavam células de baço normais e osteoblastos de macacos op/op, na presença de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, não havia a formação de osteoclastos. Se, nesta última cultura, adicionava-se M-CSF, havia a formação de osteoclastos. Mais recentemente, Takahashi, 1991, demonstrou que o M-CSF também prolonga a sobrevivência de osteoclastos maduros. A **figura 3** sintetiza os principais papéis do M-CSF no recrutamento de osteoclastos.

**Figura 3.** Principais papéis do M-CSF no recrutamento de osteoclastos



Diversos hormônios e fatores locais estão envolvidos no processo de formação osteoclástica, o que foi demonstrado em sistemas de co-culturas de ratos (Suda, 1992). Eles são classificados em três categorias, em termos de transdução de sinais. A  $1,25(OH)_2D_3$  induz a formação de osteoclastos através de sua ligação com receptores presentes no núcleo dos osteoblastos. O PTH, o peptídeo relacionado ao PTH, a prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e a IL-1 promovem a formação osteoclástica via ativação de proteínas quinase A, a partir da ativação da adenilato ciclase e, conseqüente aumento de AMPc. A IL-11, o oncostatin M, o fator inibidor da leucemia (LIF) e a IL-6 estimulam a osteoclastogênese por meio da ativação de glicoproteínas gp 130. Esses mecanismos, em última instância, promovem a secreção de M-CSF pelos osteoblastos, estimulando a quimiotaxia, proliferação, diferenciação e aumento de sobrevivência de osteoclastos. A **figura 4** ilustra estas diferentes vias de transdução de sinal para a diferenciação osteoclástica.

**Figura 4.** Diferentes vias de transdução de sinal para a diferenciação osteoclástica.



Nota: ODF: Fator de Diferenciação Osteoclástica

### Principais Fatores Locais Envolvidos na Regulação do Processo de Reabsorção Óssea.

1. Interleucina-6 (IL-6): diversos autores têm mostrado uma elevação dos níveis séricos dessa citocina com o avançar da idade e vários estudos lhe atribuem um papel importante como mediadora da reabsorção óssea. Citaremos uma série de

evidências que justificam tal assertiva: a IL-6 é produzida por osteoblastos e induz reabsorção óssea *in vitro* (Ishimi, 1990); a IL-6 estimula a formação de células multinucleadas que expressam fenótipo de osteoclastos (Kurihara, 1990); a IL-6 é produzida por células de mieloma múltiplo (Klein, 1991), doença de Paget (Roodman, 1992), artrite reumatóide (Kotake, 1996) e doença de Gorham-Stout (Devlin, 1994), todas caracterizadas por lesões osteolíticas focais e excessiva atividade osteoclástica; os estrogênios inibem a produção de IL-6 através da inibição da expressão do gene desta citocina, interferindo com uma seqüência proximal de 225 pares de base do promotor deste gene (Ray, 1994); a expressão do RNA mensageiro de IL-1a, IL-1b e, especialmente, IL-6 é significativamente maior em amostras de osso de mulheres na pós-menopausa com fraturas osteoporóticas, quando comparada com mulheres com densidade óssea normal ou mulheres pós-menopausadas em terapia de reposição hormonal (Ralston, 1994). Postula-se, dessa forma, que a IL-6 tenha importante papel na perda de massa óssea que se dá com o hipostrogenismo e o avançar da idade.

2. Interleucina-11 (IL-11): induz a formação de osteoclastos em co-culturas celulares, entretanto, os efeitos estimulatórios da osteoclastogênese são independentes dos estrogênios e seus níveis não se alteram com o avançar da idade. A neutralização dessa interleucina, utilizando-se anticorpos monoclonais, suprime o desenvolvimento osteoclástico induzido pelo PTH,  $1,25(OH)_2D_3$ , IL-1 e TNF. Por outro lado, inibidores de IL-1 e TNF não afetam a formação de osteoclastos induzida pela IL-11. Postula-se, assim, que a IL-11 tenha um importante papel na regulação da reabsorção óssea em condições normais.

3. Interleucina-1 (IL-1) e Fator de Necrose Tumoral (TNF): não são regulados por esteróides sexuais e estimulam a produção de IL-6.

### Conclusão

Diante do exposto, fica claro que um conhecimento maior dos eventos envolvidos na remodelação óssea, através da caracterização da seqüência de expressão gênica responsável por este processo, beneficiará a abordagem da osteoporose, ao passo que possibilitará, por meio de manipulação gênica, estimular o processo de formação óssea e/ou reduzir a reabsorção óssea. Isso tornaria possível o estabelecimento de um balanço positivo entre a formação e a reabsorção ósseas, reduzindo-se a perda ou, até mesmo, aumentando-se a massa óssea.

### ABSTRACT

Osteoporosis represents one of the major causes of morbidity in the aged population. Many risk factors are involved in its pathogenesis, but a change in the bone remodeling mechanism is believed to exist in all cases, with reabsorption exceeding new bone formation. A variety of compounds including hormones and nutrients modulate bone remodeling and, in addition to

these well-characterized substances, the immune system plays an important role through the action of cytokines, especially interleukines and growth factors. Over the last few years, studies have been conducted in order to clarify the physiological mechanisms involved in local regulation of bone remodeling, with special emphasis on the physiopathology of osteoporosis. The present article reports an exhaustive review of some of these mechanisms and is a contribution to the understanding of the changes in bone reabsorption associated with osteoporosis.

**UNITERMS:** Postmenopausal Osteoporosis, Climacteric, Menopause, Growth Factors, Cytokines, Bone Remodeling.

## Referências Bibliográficas

- Canalis E, Pash J, Varghese S.** Skeletal growth factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1993; 3:155.
- Demulder A, Suggs SV, Zsebo KM, Scarcez T, Roodman GD.** Effects of stem cell factor on osteoclast-like cell formation in long-term human marrow cultures. *J Bone Miner Res* 1992; 7:1337.
- Devlin RD, Bone HG III, Roodman GD.** Stimulation of osteoclast-like multinucleated cell (MNC) formation in long-term human bone marrow culture by the serum of patients with Gorham-Stout or disappearing bone disease. *J Bone Miner Res* 1994; 9(Suppl 1): S140, abstract.
- Girasole G, Passeri G, Jilka RL, Manolagas SC.** Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest* 1994; 93:1516.
- Harris SE, Harris MA, Mahy P, Wozney J, Feng JO, Mundy GR.** Expression of bone morphogenetic proteins by normal rat and human prostate and prostate cancer cells. *The Prostate* 1994; 24: 204.
- Harris SE, Sabatini M, Harris MA, Feng JO, Wozney J, Mundy GR.** Expression of bone morphogenetic protein messenger RNA in prolonged cultures of fetal rat calvarial cells. *J Bone Miner Res* 1994; 9:389.
- Heaney RP.** Estrogen-calcium interactions in the postmenopause: a quantitative description. *Bone Miner* 1990; 11:67.
- Hughes DE, Wrigth KR, Mundy GR.** TGF $\beta$ 1 induces osteoclast apoptosis in vitro. *J Bone Miner Res* 1994; 9:71.
- Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki S, Matsuda T, Hirano T *et al.*** IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990; 145:3297.
- Johansson AG, Lindh E, Ljunghall S.** Insulin-like growth factor I stimulates bone turnover in osteoporosis. *Lancet* 1992; 339:1619.
- Kanzaki S, Hilliker S, Baylink DJ, Mohan S.** Evidence that human bone cells in culture produce insulin-like growth factor-binding protein-4 and -5 proteases. *Endocrinology* 1994; 134:383.
- Klein B, Wijdenes J, Zhang XG, Jourdan M, Boiron JM, Brochier J, Liautard J, Merlin M, Clement C, Morel-Fournier B *et al.*** Murine anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for a patient with plasm cell leukemia. *Blood* 1991; 78:1198.
- Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I, Yamaguchi A, Kishimoto T, Suda T, Kashiwazaki S.** Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 1996; 11:88.
- Kurihara N, Bertolini D, Suda T, Akiyama Y, Roodman GD.** IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol* 1990; 144:4226.
- Manolagas SC, Jilka RL, Girasole G *et al.*** Estrogens, cytokines, and the pathophysiology of osteoporosis. In: Kohler PO, editor. *Current opinion in endocrinology and diabetes.* Philadelphia: Current Science, 1994: 275.
- Mohan S, Baylink DJ.** The role of insulin-like growth factor-II in the coupling of bone formation to resorption. In: Spencer, EM, editor. *Modern Concepts of Insulin-Like Growth Factors.* New York: Elsevier; 1991: 169.
- Mohan S, Baylink DJ.** Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991; 263:30.
- Mohan S.** Insulin-like growth factor binding proteins in bone cell regulation. *Growth Regul* 1993;3: 67.
- Mundy GR.** Local factors regulating osteoclast function. In: Rifkin BR, Gay CV, editors. *Biology and physiology of the osteoclast.* Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1992:171.
- Mundy GR, Poser JW.** Chemotactic activity of the gamma-carboxyglutamic acid containing protein in bone. *Calcif Tissue Int* 1993; 35:164.
- Nicolas V, Prewett A, Bettica P, Mohan S, Finkelmann RD, Baylink DJ, Farley JR.** Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and women: implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1011.
- Nordin BE, Need AG, Bridges A, Horowitz M.** Relative contributions of years since menopause, age, and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 20.
- Owen TA, Aronow M, Shalhoub V, Barone LM, Wilming L, Tassinari MS, Kennedy MB, Pockwinse S, Lian JB, Stein GS.** Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix. *J Cell Physiol* 1990; 143: 420.
- Partiff AM.** Osteonal and remodeling: the spacial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell*

Biochem 1994; 55:273.

**Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, Mundy GR, Roodman GD.** Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclastlike cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1989; 4:113.

**Pfeilschifter J, Mundy GR.** Modulation of type beta transforming growth factor activity in bone cultures by osteotropic hormones. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84:2024.

**Pfeilschifter J, Seyedin SM, Mundy GR.** Transforming growth factor beta inhibits bone resorption in fetal rat long bone cultures. *J Clin Invest* 1988; 82:680.

**Pfeilschifter J, Wolf O, Naumann A, Minne HW, Mundy GR, Ziegler R.** Chemotactic response of osteoblastlike cells to transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res* 1993; 5:825.

**Ralston SH.** Analysis of gene expression in human bone biopsies by polymerase chain reaction: evidence for enhanced cytokine expression in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 1994; 9:883.

**Ray A, Prefontaine KE, Ray P.** Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol in the absence of high affinity DNA binding by estrogen receptor. *J Biol Chem* 1994; 269:12940.

Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, Kukita A, Hosking D, Demulder A, Smith JF,

**Singer FR.** Interleukin 6. A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 1992; 89:46.

**Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ.** Insulin-like growth factors and bone: The osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 206:83.

**Stein G, Lian JB.** Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoclast phenotype. *Endocrinol Rev* 1993; 14:424.

**Suda T, Takahashi N, Martin TJ.** Modulation of osteoclast differentiation. *Endocrine Rev* 1992; 13:66.

**Takahashi N, Akatsu T, Udagawa N, Sasaki T, Yamaguchi A, Moseley JM, Martin TJ, Suda T.** Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology* 1988; 123:2600.

**Takahashi N, Udagawa N, Akatsu T, Tanaka H, Isogai Y, Suda T.** Deficiency of osteoclasts in osteopetrotic mice is due to a defect in the local microenvironment provided by osteoblastic cells. *Endocrinology* 1991; 128:1792.

**Wright KR, Hughes DH, Guise TA et al.** Osteoclasts undergo apoptosis at the interface between resorption and formation in bone remodeling units. *J Bone Miner Res* 1994; 9:86.

**Yates AJ, Oreffo RO, Mayor K, Mundy GR.** Inhibition of bone resorption by inorganic phosphate is mediated by both reduced osteoclast formation and decreased activity of mature osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991; 6:473.

**Zaidi M.** "Calcium receptors" on eukaryotic cells with special reference to the osteoclast. *Biosci Rep* 1990; 10:493.

---

*Conflito de interesses: RAF é editor desta revista, e o trabalho teve análise externa independente*

---

Recebido em: 08/03/2001  
Aprovado em: 05/07/2001

# Características clínicas e hormonais das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, em relação à distribuição de gordura corporal.

Clinical and hormonal features in women with PCO according to body fat distribution pattern.

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

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Avaliar as características clínicas e laboratoriais das pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em função da distribuição de gordura corporal.

**METODOLOGIA:** Em 69 pacientes portadoras da SOP, divididas em dois grupos, um com distribuição de gordura tipo ginecóide (Cintura / Quadril <8) (n=22) e outro com tipo androgênica (C/Q>0,8) (n=47), foram comparadas as freqüências da acne, hirsutismo, acantose nigricans, IMC, LH, FSH, PRL, T3, T4, TSH, T, glicemia e insulina de jejum, GTT, e curva de insulina.

**RESULTADOS:** O IMC foi significativamente maior, e a acantose nigricans foi sete vezes mais freqüente nas pacientes com distribuição de gordura androgênica (p=0,0001). Os níveis de insulina e de glicemia de jejum, de testosterona, os valores médios da glicemia e insulina, durante o teste de tolerância à glicose, foram maiores nas pacientes com distribuição de gordura androgênica. Observamos um valor da área sob a curva significativamente maior no grupo das pacientes com distribuição androgênica.

**CONCLUSÕES:** A resposta insulinêmica e glicêmica, frente ao teste de estímulo com dextrosol foi significativamente maior nas pacientes portadoras da SOP com distribuição de gordura tipo androgênica.

**UNITERMOS:** Hiperinsulinemia; Glicemia; Peso corporal; Ovários policísticos; Relação cintura quadril

## Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) tem sido reconhecida como uma síndrome heterogênea, freqüentemente acompanhada por sinais e sintomas de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual, em mulheres sem uma causa bem definida para o excesso de androgênios (Taylor, 1998).

Em adição, a hiperinsulinemia tem sido referida como um importante componente na fisiopatologia dessa síndrome (Nestler *et al*, 1991), embora nem sempre isso seja sempre reconhecido clinicamente, em estágios iniciais, e principalmente, não existem testes laboratoriais precisos para o diagnóstico de hiperinsulinemia (Halbe *et al*, 1997). Entretanto é importante reconhecermos os sinais clínicos e laboratoriais indiretos do hiperinsulinismo, já que o conhecimento atual mostra importantes ligações da SOP com o câncer de endométrio, com a obesidade, com as doenças

cardiovasculares e o diabete mellitus (Bachmann, 1998). Vários estudos epidemiológicos têm mostrado que o padrão de distribuição de gordura corporal é um importante fator preditor de diabete, hipertensão, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina (Haffner *et al*, 1988, Freedman *et al*, 1990, Haffner *et al*, 1999).

Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar e comparar os sinais clínicos e laboratoriais das pacientes portadoras da SOP, com distribuição de gordura corporal tipo androgênica ou tipo ginecóide.

## Metodologia

Foram analisadas 69 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 - upe  
Endereço para correspondência: rua bruno maia 217 / 1001  
graças Recife PE  
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), 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 80ng/dl.

Foram avaliados dados da história clínica (faixa etária, padrão menstrual, queixa principal), 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), glicemia de jejum e insulina de jejum).

O IMC foi calculado dividindo-se o peso corporal (Kg) pela altura (m) ao quadrado (Keys *et al*, 1972).

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), de acordo com a Organização Mundial de Saúde (1988). Considerou-se a distribuição de gordura corporal como ginecóide quando a C/Q < 0,8 e andróide quando C/Q ≥ 0,8 (Kooy & Seidell, 1993).

Em 44 pacientes foi realizada uma curva de tolerância à glicose, que consistiu da ingestão de 100 gr de dextrosol e imediatamente antes, 30, 60, 120 e 180 minutos após, amostras de sangue foram coletadas para a dosagem de glicose e insulina.

Os hormônios LH, FSH, PRL e TSH foram dosados pelo método fluoroimunométrico, T3 e T4 pelo método de fluoroimunoensaio, T e insulina de jejum pela técnica de radioimunoensaio, glicemia de jejum pelo método enzimático de glicose oxidada. A faixa de normalidade para cada um deles está descrita a seguir: LH (4-20 mU/ml), FSH (4-20um/ml), PRL (4-25 ng/ml), T (20-80 ng/dl), glicemia (70-10mg/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 resultados serão apresentados em gráficos e tabelas. Para a análise utilizou-se médias, desvios e porcentagens. Na análise estatística, para comparação de duas médias utilizou-se o Teste T de Student, para avaliar a associação entre duas variáveis, o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). As áreas sob as curvas de glicose e insulina foram calculadas em todas as pacientes que realizaram a curva de tolerância à glicose. Foram colocados no eixo das ordenadas os valores de glicemia (mg/dl) ou da insulina (mU/l) obtidas na curva de tolerância à glicose, e no eixo das abcissas os intervalos de tempo (jejum, 30, 60, 120 e 180) em minutos. Para o cálculo das áreas, calculou-se, em cada paciente, a soma dos valores das áreas, determinadas pelos intervalos de tempo, expressando-se os resultados em ng/dl/3hs (curva de glicose) e mU/L/3hs (curva de insulina). Para comparação das áreas entre os grupos, calculou-se as médias das áreas de cada grupo, com posterior comparação entre as médias pelo T de Student. Considerou-se diferenças estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

## Resultados

Das 69 pacientes estudadas, em 47 pacientes a distribuição de gordura tinha um padrão androgênico (68%) e em 22 a distribuição tinha um padrão ginecóide (32,%).

A Tabela I mostra características clínicas e antropométricas das pacientes com distribuição de gordura corporal tipo androgênica e das com padrão tipo ginecóide e o grau de significância estatística das diferenças encontradas entre os grupos. Podemos observar que nas pacientes com distribuição de gordura tipo androgênica, o índice de massa corporal e a relação cintura quadril foram significativamente maiores, quando comparadas com as pacientes com distribuição de gordura tipo ginecóide.

**Tabela I:** Distribuição das pacientes portadoras da SOP, com distribuição de gordura androgênica ou ginecóide, segundo características clínicas e antropométricas (média e desvio padrão).

Características	Androgênica (n=47)	Ginecóide (n= 22)	P
Idade (anos)	26,8 ± 3,4	23,8 ± 5,2	0,16
Idade menarca(anos)	12,7 ± 1,6	13,1 ± 1,6	0,34
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,0 ± 5,5*	24,1 ± 4,8	<b>0,000003</b>
C / Q	0,85 ± 0,06	0,74 ± 0,07	<b>0,00004</b>

\* 60% tinham IMC >30 kg/m<sup>2</sup>

A Tabela II apresenta os achados do exame físico nas pacientes portadoras de SOP, com distribuição de gordura corporal tipo androgênica ou tipo ginecóide, e o nível de significância estatística das diferenças encontradas entre os grupos. A "acantose nigricans" foi cerca de sete vezes mais freqüente nas pacientes com distribuição de gordura androgênica que na ginecóide ( $p=0,0001$ ).

**Tabela II:** Distribuição das pacientes portadoras de SOP (%), com distribuição de gordura tipo androgênica ou ginecóide, segundo os achados do exame físico.

Exame físico	Androgênica (n=47)	Ginecóide (n=22)	P
Hirsutismo	36,1	36,3	0,97
Acne	4,2	9,1	0,38
Acantose nigricans	61,7	9,1	<b>0,0001</b>
Infertilidade	19,1	13,6	0,52
Galactorréia	4,2	4,5	0,60

A Tabela III apresenta os níveis plasmáticos de gonadotrofinas, prolactina, hormônios tireoideanos, androgênios, glicemia e insulina de jejum das pacientes com distribuição de gordura tipo androgênica e tipo ginecóide e o nível de significância estatística das diferenças. Os níveis de

insulina e de glicemia de jejum, e de testosterona foram maiores nas pacientes com padrão de gordura androgênica.

**Tabela III:** Dosagens hormonais plasmáticas (média e desvio padrão) das pacientes portadoras de SOP, com distribuição de gordura tipo androgênica e ginecóide.

Hormônios	Androgênica (n= 47)	Ginecóide (n=22)	P
LH (mU/ml)	11,6 ± 6,7	10,7 ± 4,6	0,50
FSH (um/ml)	11,5 ± 6,9	8,9 ± 2,7	0,14
LH/FSH	2,5 ± 0,9	1,8 ± 0,5	0,59
PRL (ng/ml)	18,0 ± 8,2	14,5 ± 8,2	0,10
T3 (ng/dl)	139,5 ± 32,0	131,0 ± 23,0	0,40
T4 mcg/dl)	8,7 ± 1,2	8,5 ± 2,5	0,40
TSH (um/ml)	2,5 ± 2,3	1,7 ± 1,0	0,40
Testosterona (ng/dl)	106,8 ± 53,9*	72,7 ± 31,0**	0,06
Glicemia jejum (mg/dl)	82,0 ± 12,4	71,0 ± 12,0	0,001
Insulina jejum (mU/l)	25,4 ± 22,0"	17,9 ± 14,6""	0,057

\*n=38 \*\*n=19 "n=31 ""n=13

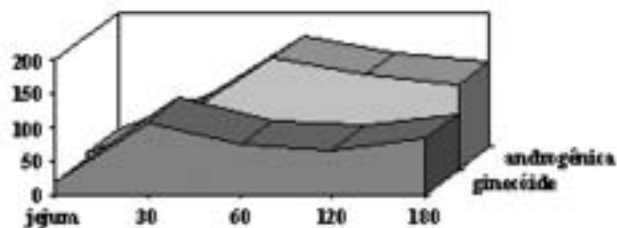
**Tabela IV:** Valores médios (± desvio padrão) da glicemia (mg/dl) e da insulina (mU/L), no jejum e nos tempos 30, 60, 120 e 180 minutos após curva de tolerância à glicose, de todas as pacientes, com distribuição de gordura tipo androgênica ou ginecóide.

Tempo(min)	Glicemia(mg/dl)		Insulina (mU/L)	
	Androgênica (n=31)	Ginecóide (n=13)	Androgênica (n=31)	Ginecóide (n=13)
Jejum	82,0 ± 12,4*	71,0 ± 12,0*	25,0 ± 22,0♦	7,9 ± 14,0♦
30	126,0 ± 32,0	111,4 ± 27,0	79,0 ± 48,0	109,0 ± 86,07
60	131,0 ± 40,0#	99,0 ± 21,0#	167,0 ± 189,0♣	74,0 ± 31,0♣
120	123,3 ± 40,0**	92,0 ± 25,0**	142,0 ± 89,0	66,0 ± 40,0
180	120,5 ± 43,0#	87,0 ± 23,0#	127,0 ± 77,0f	83,0 ± 57,0φ

\*p=0,001 \*\*p=0,05 ♣p=0,01  
#p=0,04 ♦p=0,057 φp=0,009

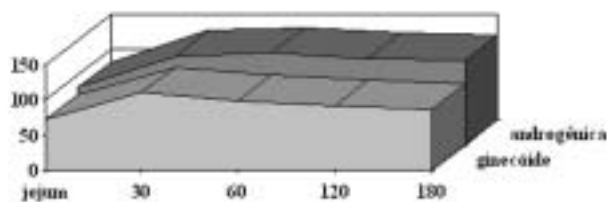
As médias da área sob as curvas de insulina das pacientes com distribuição de gordura corporal tipo androgênica foi de 22.590 mU/ L /3h, e das pacientes com distribuição ginecóide foi de 13.320mU/L/ 3h, calculadas como descrito na metodologia. A figura 1 mostra as áreas sob as curvas de insulina, dos dois grupos (androgênica e ginecóide). Comparando-se os valores médios das áreas, pode-se observar um valor significativamente maior no grupo das pacientes com distribuição androgênica, quando comparada com as de distribuição ginecóide.

A Tabela IV mostra os valores médios da glicemia e da insulina, no jejum e nos tempos 30, 60, 120, 180 minutos após a ingestão de 100 gramas de dextrosol (curva de tolerância à glicose), de todas as pacientes portadoras de SOP, com distribuição de gordura tipo androgênica ou ginecóide. Os valores médios das glicemias em todos os tempos, durante o teste de tolerância à glicose, foram maiores nas pacientes com distribuição de gordura androgênica que os valores observados nas pacientes com distribuição ginecóide. Os níveis de insulina obtidos em jejum, aos 60 e 180 minutos após a ingestão do dextrosol mostraram-se maiores nas pacientes com distribuição de gordura androgênica. Das pacientes com distribuição de gordura tipo androgênica uma (3,2%) apresentou glicemia às 2h superior a 200mg/dl, e 4 (13%) apresentaram glicemia às 2h superior a 139 mg/dl, enquanto apenas uma paciente (4,5%) do grupo com distribuição ginecóide apresentou glicemia às 2h de 139 mg/dl.



**Figura 1:** Áreas sob as curvas de insulina nas pacientes portadoras de SOP, com distribuição de gordura tipo androgênica e tipo ginecóide.

As médias das áreas sob as curvas glicêmicas nas pacientes com distribuição de gordura corporal tipo androgênica foi de 21.885 mg/dl/3h e as com distribuição tipo ginecóide foi de 16770 mg/dl/3h, diferença que não foi estatisticamente significativa ( $n=0,13$ ) (figura 2)



**Figura 2:** Áreas sob as curvas de glicose, nas pacientes portadoras da SOP com distribuição de gordura tipo androgênica e tipo ginecóide.

## Discussão

Jean Vague, em 1956, foi quem primeiro observou que o padrão de distribuição de gordura corporal em indivíduos obesos pode ser influenciado pelos esteróides sexuais, particularmente os androgênios e estrogênios. Desde então, o conceito de distribuição tipo masculina vem sendo associada à deposição de gordura no tronco ou abdome (tipo maçã ou androgênica), enquanto a tipo feminina, associada à deposição da gordura no quadril e coxas (tipo pêra ou ginecóide). A proporção de gordura abdominal tem sido estimada através da relação entre as circunferências da cintura e quadril. Vários estudos têm demonstrado que mulheres com uma relação cintura / quadril superior a 0,80 a 0,85, apresentam níveis elevados de androgênios e baixos de proteínas carreadoras dos esteróides sexuais (Nestler & Jakubowics, 1996). Além disso, alguns estudos têm mostrado que mulheres com anovulação crônica hiperandrogênica, a SOP tem relação cintura/quadril superior à observada em mulheres ovulatórias normais (Pasquali *et al*, 1993). No presente estudo, avaliamos 69 pacientes portadoras da SOP, das quais 22 tinham distribuição de gordura corporal padrão ginecóide (relação cintura quadril < 0,8) e 47 padrão androgênico (relação cintura quadril  $\geq$  0,8), segundo critérios de Kooy & Seidell, 1993.

Alguns achados observados neste estudo, foram observados mais frequentemente nas pacientes com distribuição de gordura androgênica, quando comparados aos observados nas pacientes com distribuição ginecóide, e por isso, devem ser ressaltados, como, a presença da obesidade, maiores níveis plasmáticos basais de glicose, insulina e testosterona, a presença de “acantose nigricans” e maiores áreas sob as curvas de glicose e insulina.

Como dito anteriormente, a distribuição da gordura corporal pode sofrer influência dos esteróides sexuais, principalmente os androgênios, testosterona e androstenediona. Neste estudo, os níveis plasmáticos basais de testosterona foram maiores nas pacientes com distribuição de gordura tipo androgênica, quando comparada ao tipo

ginecóide, embora essa diferença tenha uma significância estatística limítrofe ( $p=0,06$ ). É possível que, se o tamanho amostral de cada grupo estudado fosse maior, essa diferença poderia ser mais evidente.

Este aumento da produção de androgênios ovarianos, testosterona e androstenediona parece ser resultante da ação da insulina, diretamente no ovário, estimulando a síntese destes esteróides, (Dunaif, 1995), e indiretamente na hipófise, incrementando a secreção de gonadotrofinas (Nestler & Jakubowics, 1996). Além dos efeitos diretos e indiretos da insulina na secreção dos androgênios ovarianos, existem evidências de que a insulina suprime a produção das proteínas carreadoras dos hormônios sexuais (SHBG) (Nestler *et al*, 1991), reduzindo a concentração dessas proteínas e aumentando a fração livre dos androgênios, que é a forma biologicamente ativa (Kiddy *et al*, 1989). No presente estudo, tanto os níveis basais de insulina, os valores obtidos 1 e 3 horas após a ingestão do dextrosol, na curva de tolerância à glicose e, a área sob a curva de insulina mostraram-se superiores nas pacientes com distribuição de gordura tipo andróide, quando comparados aos valores das pacientes com distribuição ginecóide, o que sugere uma resposta hiperinsulinêmica frente à sobrecarga glicídica imposta pelo dextrosol, naquele grupo de pacientes. Esse resultado parece reforçar a correlação positiva entre os níveis de insulina e testosterona, previamente referida por outros autores (Chang *et al*, 1983).

A maioria das pacientes com distribuição de gordura corporal padrão androgênica tinham um IMC igual ou maior que  $30 \text{ kg/m}^2$  (60%), embora, em quase 40% delas o IMC encontrava-se dentro dos limites de normalidade. Embora a maioria dos autores concorde que as pacientes obesas com SOP tem maior resistência periférica à insulina, por uma diminuição no número de receptores à insulina (Saad *et al*, 1994), acredita-se que graus variados de resistência à insulina podem ser observados em pacientes magras com a SOP (Holte *et al*, 1994). Essa variabilidade na sensibilidade à insulina, entre mulheres obesas e magras, parece desaparecer, quando se leva em consideração a distribuição da gordura corporal, ao invés do índice de massa corporal apenas (Holte *et al*, 1995). Esta hiperinsulinemia compensatória parece ser resultante também de um defeito pós-receptor, demonstrado nas pacientes com SOP (Dunaif, 1992; Taylor, 1998), pode explicar a resistência à insulina observada em mulheres magras.

A “acantose nigricans”, uma mancha cutânea, marrom, aveludada, observada principalmente em nível da região cervical e axilas, tem sido reconhecida como um marcador clínico, embora não específico, da resistência a insulina (Dunaif, 1992). No presente estudo, observamos que a “acantose nigricans” esteve presente nas pacientes com distribuição de gordura corporal tipo androgênica, numa frequência sete vezes maior que nas pacientes com distribuição tipo ginecóide. Como observamos, também, níveis mais elevados de insulina nas primeiras, podem supor que talvez exista, de fato, uma relação entre a hiperinsulinemia e o aparecimento da acantose nigricans. Desta forma, é possível que a acantose possa ser utilizada como um sinal clínico sugestivo de hiperinsulinemia, já que na



prática a avaliação laboratorial da resistência à insulina tem-se mostrado pouco precisa (Halbe *et al*, 1997).

Na vigência da resistência periférica à insulina, a glicemia pode manter-se estável se o pâncreas conseguir incrementar a secreção de insulina, a ponto de compensar o estado de resistência. Se o pâncreas não conseguir compensar adequadamente com uma hiperinsulinemia, os níveis glicêmicos pós-prandiais podem começar a subir, contribuindo, inicialmente, para o desenvolvimento de intolerância à glicose e posteriormente ao maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus (Taylor, 1998). Em nosso estudo pudemos observar, que todos os valores da curva de tolerância à glicose foram maiores nas pacientes com distribuição de gordura tipo androgênica, quando comparados aos valores das pacientes com distribuição tipo ginecóide, embora apenas uma das pacientes desse grupo tenha apresentado níveis de glicemia superior a 200 mg/dl 2 horas após a ingestão do dextrosol, que, de acordo com os critérios da OMS, poderia ser classificada como portadora de diabetes mellitus. Por outro lado, 13% das pacientes com distribuição tipo androgênica mostraram esses valores superiores a 139 mg/dl, o que, segundo os mesmos critérios, seria compatível com intolerância à glicose. Da mesma forma, a área sob a curva glicêmica, também foi maior no mesmo grupo de pacientes, embora sem significância estatística. Esses resultados nos permitem supor que as pacientes com SOP, com hiperinsulinemia podem ser potenciais candidatas ao desenvolvimento de diabetes mellitus, tornando-se necessária a identificação dessas pacientes com intolerância à glicose, para que medidas apropriadas, como a dieta hipoglicídica e o exercício físico, sejam instituídas, prevenindo a rápida evolução para o franco estado diabético (Pan *et al*, 1997).

## Conclusões

- 1.O IMC nas pacientes com distribuição de gordura tipo androgênica foi maior que nas com tipo ginecóide.
- 2.Os níveis plasmáticos basais de glicose, insulina e testosterona foram maiores no grupo de distribuição tipo androgênica.
- 3.A “acantose nigricans” foi achado mais freqüente nas pacientes com distribuição de gordura androgênica.
- 4.Os valores das áreas sob as curvas de insulina e glicose foram maiores nas pacientes com distribuição de gordura tipo androgênica.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** The present paper objectives to evaluate clinical and hormonal features in women with PCOD according to fat body distribution pattern.

**PATIENTS AND METHODS:** In 69 women with PCOD, divided in two groups, one with a androgenic body fat distribution (W/H ratio = 0,8) (n=47) and another one with a gynecoid body

fat distribution (W/H ratio < 0,8) (n=22), we evaluate a frequency of acne, hirsutism, acanthosis nigricans, body mass index, and LH, FSH, PRL, T3, T4, TSH, T, fasting glicemia and insulin, GTT (glucose tolerance test) and insulin curve.

**RESULTS:** The BMI was greater and acanthosis nigricans more frequent in patients with W/H ratio = 0,8 (p=0,0001). The testosterone levels, fasting glucose and insulin levels, glucose levels in all samples of GTT and insulin levels 1, 2 and 3 h after swallow dextrosol were greater in patients with W/H ratio = 0,8. When we compared areas under curves means we observed a greater value in patients with androgenic body fat distribution (p= 0,04).

**CONCLUSIONS:** The patients with W/H ratio = 8 had greater frequency of acanthosis nigricans, BMI and insulinemic and glicemic response to glucose tolerance curve.

**UNITERMS:** waist/hip ratio, androgenic obesity, body mass index, ovarian polycystic disease, hyperinsulinemia

## Referências Bibliográficas

- Bachmann G.** Polycystic Ovarian Syndrome: Metabolic challenges and new treatment options. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(6):87-8
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL et al:** Insulin resistance in non obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:356-9
- 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-depended diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98 (suppl 1A) : 33S-39S
- Freedman DS, Jacobsen SJ, Barboriak JJ et al:** Body fat distribution and male/female differences in lipids and lipoproteins. *Circulation* 1990; 81:1498-506
- Haffner SM, Dagostinho R, Goff D.** LDL in african american, hipanius, and non-hispanius white: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2234-40
- Haffner SM, Fong D, Hazuda HP et al.** Hyperinsulinemia , upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37:338-45
- Halbe HW, Hayashida SAY, Celestino CA et al:** Síndrome dos ovários policísticos. Sinopse de ginecologia e obstetrícia 1997; 4:13-18
- Holte J, Bergh T, Berglund L.** Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1052-8
- Holte J, Bergh T, Berne C.** Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after

- weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586-93
- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N.** Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25:329
- Kiddy DS, Hamilton FD, Seppala M et al.** Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with insulin and insulin-like growth factor 1. *Clin Endocrinol* 1989; 31:757-63
- Kooy K, Seidell JC.** Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes* 1993; 17:187
- Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617-23
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW et al.** A direct effect of hyperinsulinemia on sex hormone binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:83-9
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX et al:** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-44
- Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S et al.** Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39:179-87
- Saad MF, Anderson RL, Laws A et al.** A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes* 1994; 43:1114-21
- 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

---

*Conflito de interesses: Não relatado*

---

# Incontinência urinária em pacientes com mais de 60 anos: avaliação da necessidade da realização de propedêutica diagnóstica específica

Urinary incontinence in patients over 60 years old: evaluation of specific diagnostic procedure necessity

Lúcia Jamille Abrão, Márcia Salvador Geo, Rachel Silviano Brandão Corrêa Lima  
Patricia Antonini Duarte, Ana Márcia De Miranda Cota, Alexandre Carvalho De Menezes

## RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar as causas da incontinência urinária em pacientes acima de 60 anos e estudar a necessidade de realização de propedêutica urinária nestas pacientes.

**PACIENTES E MÉTODOS:** de um total de 2633 urodinâmicas realizadas no período de janeiro de 1991 a março de 2000 dentro dos padrões da Sociedade Internacional de Continência (ICS), selecionamos 397 (15%) exames de pacientes com queixa de incontinência urinária e idade superior a 60 anos. A partir da anamnese detalhada, exame uroginecológico, neurológico superficial, um diagnóstico clínico foi estabelecido e comparado ao diagnóstico urodinâmico obtido posteriormente.

**RESULTADOS:** a média de idade foi 68 anos. Frequência de diagnósticos urodinâmicos obtidos: Hiperatividade do detrusor = 51% (n=202); Incontinência Urinária de Esforço Genuína = 21% (n=84); Incontinência Urinária Mista = 20% (n=77); Normal = 7,5% (n=30). Das pacientes com diagnóstico de hiperatividade do detrusor, 167 (83%) apresentaram instabilidade vesical, 35 (17%) apresentaram hiperreflexia do detrusor e 2 (0,5%) apresentaram urgência sensorial. O acerto entre diagnóstico clínico e urodinâmico foi de 58,4% (n=232).

**CONCLUSÃO:** O diagnóstico urodinâmico mais frequentemente encontrado no grupo de pacientes estudado foi a hiperatividade do detrusor. Após avaliação detalhada, o acerto no diagnóstico clínico da causa de incontinência urinária situa-se em torno de 41 a 72%. Os autores consideram importante o erro diagnóstico encontrado, principalmente nessa faixa etária que possui alta incidência de cirurgias anteriores sobre o colo vesical e freqüente associação com doenças neurológicas. O estudo urodinâmico deve ser realizado sempre que possível, exceto nos casos de incapacidade física, porque o tratamento adequado é diferente de acordo com a causa específica de incontinência urinária.

**UNITERMOS:** Incontinência Urinária, Hiperatividade do Detrusor, Climatério.

## Introdução

A incontinência urinária é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS), como a perda involuntária de urina, objetivamente demonstrada e que se torna um problema social ou higiênico (Abramasa *et al*, 1988). É uma condição comum que traz implicações médicas, sociais e psicológicas. Estima-se que afeta em média 40% da população feminina (Jalleys, 1988).

A prevalência estimada em pacientes idosos varia largamente, dependendo da definição de incontinência usada, da metodologia do estudo e da população estudada (Brown *et al*, 1999; Wagner & Hu, 1995; Gorton *et al*, 1998; McGrother *et al*, 1988). Mohide (1986) revisando estudos epidemiológicos

publicados de 1964 a 1985, observou que a prevalência estimada na comunidade varia de 1% a 51%.

Além disso, a incidência aumenta com a idade (Brocklehurst, 1993; Thomas *et al*, 1980) e freqüentemente é percebida como um fenômeno próprio do envelhecimento (Mittens & Barker, 1995) apesar de ter um impacto significativo na qualidade de vida dessas pacientes (Dubeau *et al*, 1999).

Segundo dados da literatura, em pacientes acima de 60 anos, 15 a 36% das pacientes integradas à sociedade, 15 a 21% das hospitalizadas e 40 a 70% das que vivem em asilos, são incontinentes (Rutchik & Resnick, 1998).

Essa condição é portanto, um problema de saúde pública, já que apresenta alta morbidade ao associar-se com infecções recorrentes devido ao uso de cateteres por tempo prolongado, imobilidade e quedas (Gorton & Stanton, 1998; Dubeau & Resnick, 1991) e por ter baixa mortalidade. Além disso, apresenta alto custo, estimados em 26.3 bilhões de dólares/ano em gastos diretos e indiretos nos EUA (Wagner & Hu, 1988).

Trabalho Realizado na Unidade de Disfunções Miccionais do Hospital Mater Dei

Endereço Para Correspondência:

Dra. Lúcia Jamille Abrão

Rua Amável Costa, 126 – Jaraguá

31.270470 – Belo Horizonte – MG

Fone: (031) 3441-8956

Nas pacientes acima de 60 anos, apesar das causas de incontinência urinária serem as mesmas (incontinência urinária de esforço genuína, hiperatividade do detrusor e incontinência mista) das pacientes mais jovens, a hiperatividade do detrusor parece ser a mais comum, o que não é universalmente aceito (Rutchik & Resnick, 1998). As mulheres na pós-menopausa tem uma predisposição à incontinência urinária por diversos fatores: as alterações neurológicas centrais e periféricas que culminam com a dificuldade de frear e inibir contrações detrusoras; a fragilidade do tecido conjuntivo causando enfraquecimento dos ligamentos pélvicos; o hipoestrogenismo levando à diminuição da pressão uretral e sintomas irritativos, diminuição do poder de cicatrização e da elasticidade dos tecidos, aumento da infiltração de gordura, atrofia celular e diminuição do tônus da musculatura lisa e esquelética (Geo *et al*, 2000) e mobilidade prejudicada, a doença pulmonar obstrutiva crônica que parece estar associada à uma incidência maior de incontinência urinária de esforço genuína e outros fatores como a impactação fecal, a depressão e o acidente vascular cerebral (AVC) (McGrother *et al*, 1988).

Apresentam ainda, uma maior incidência de doenças sistêmicas que por elas mesmas ou através dos medicamentos usados para tratá-las, podem agravar o quadro e dificultar o diagnóstico e tratamento. Dentre essas doenças podemos citar a esclerose múltipla, o acidente vascular cerebral (AVC), a doença de Parkinson, as mielopatias, dentre outras. Com relação a medicamentos, os que mais comumente induzem a sintomas de incontinência urinária, são os conhecidos como os “sete As”: analgésicos narcóticos, alfa-agonistas, anticolinérgicos, álcool, anti-parkinsonianos, ansiolíticos / benzodiazepínicos, anti-psicóticos (Rutchik & Resnick, 1998).

As cirurgias prévias sobre o colo vesical são também mais frequentes neste grupo, não raramente associada à fragilidade dos tecidos e ligamentos dificultando a abordagem e o tratamento.

Assim, torna-se necessária uma investigação detalhada para se chegar à causa da incontinência urinária, através da associação de anamnese detalhada, exame uroginecológico completo, neurológico superficial e urodinâmico, que através da cistometria de enchimento, é a única forma de se obter um diagnóstico preciso da hiperatividade do detrusor. A necessidade do estudo urodinâmico como rotina na abordagem da incontinência urinária no idoso é controverso. Alguns autores tem sugerido algoritmos (Hilton & Stanton, 1981) para selecionar pacientes que realmente necessitam de avaliação urodinâmica, já que algumas pacientes tem dificuldade na realização do exame, devido à idade. Entretanto, os estudos com algoritmos mostram sensibilidade e especificidade baixa se pensarmos no tratamento cirúrgico mas talvez suficiente para tratamento clínico de prova.

Dessa forma, o objetivo do trabalho foi analisar as causas da incontinência urinária em pacientes acima de 60 anos e estudar a necessidade da realização de propedêutica urinária nessas pacientes.

## Pacientes e Métodos

Foram realizadas no nosso serviço 2633 exames urodinâmicos, no período de janeiro 1991 a março de 2000, sendo que 397 pertenciam a pacientes do sexo feminino com idade superior a 60 anos e com queixa de incontinência urinária, correspondendo a 15% do total de exames desse período.

As pacientes foram submetidas a anamnese completa relacionando os sintomas, história pregressa, doenças associadas, história gineco-obstétrica e uso de medicamentos de acordo com o protocolo do nosso serviço. Em seguida realizou-se exame uroginecológico completo e neurológico superficial, estabelecendo-se um diagnóstico clínico. Na seqüência, procedeu-se ao estudo urodinâmico utilizando os critérios e padronização da Sociedade Internacional de Continência (ICS).

## Resultados

Foram incluídas no trabalho 397 pacientes do sexo feminino, com queixa de incontinência urinária, com idade média de 68 anos, variando de 60 a 90 anos. Verificou-se a presença de prolapso genitais em 256 pacientes, correspondendo a 64,5% das pacientes. Na história pregressa identificou-se 161 (41%) pacientes com história de cirurgias sobre o colo vesical e 42 (11%) pacientes com doenças neurológicas sendo as mais frequentemente encontradas: o AVC, a neuropatia diabética, os traumatismos raquimedulares e a doença de Parkinson.

No estudo Urodinâmico (Tabela I), foram diagnosticadas 202 pacientes (51%) com contrações não inibidas do detrusor, ou seja, hiperatividade do detrusor. Dentre estas, 167 (83%) apresentaram instabilidade vesical (IV), que é de causa idiopática, e 35 (17%) eram portadoras de hiperreflexia vesical, cuja causa é neurológica.

**TABELA I** - Resultados Urodinâmicos

	Resultados	N	(%)
Hiperatividade do Detrusor		202	(51)
Incontinência Urinária de Esforço Genuína		84	(21)
Incontinência Urinária Mista		84	(21)
Normal		30	(7,5)
Urgência Sensorial		2	(0,5)

A incontinência urinária de esforço genuína (IUEG), foi encontrada no exame de 84 (27%) pacientes e a forma mista (IUM) em 77 (20%). O exame foi considerado normal em 30 (7,5%) pacientes e 2 (0,5%) tiveram o diagnóstico de urgência sensorial.

Em 232 (58,4%) pacientes, o diagnóstico clínico foi confirmado pelo estudo urodinâmico. O acerto entre o diagnósti-

co clínico e o urodinâmico nos casos de hiperatividade do detrusor foi de 143 casos (72%), nos de IUEG 56 casos (58%) e na forma mista 33 casos (41%).

Em relação às queixas, 35 (42%) das pacientes com diagnóstico urodinâmico de IUEG apresentavam queixa de urgência, 28 (33,5%) de urge incontinência e 75 (89%) de incontinência urinária aos esforços.

Entre as pacientes com hiperatividade do detrusor no estudo urodinâmico, as queixas mais freqüentes foram urgência (187 pacientes, 92,5%) e urge incontinência (158 pacientes, 78,2%), no entanto, 101 (50%) pacientes queixavam também de incontinência aos esforços.

O prolapso genital foi achado altamente freqüente tanto nos casos de IUEG quanto nos de hiperatividade do detrusor (Tabela II). Nas pacientes com IUEG, 82% (69 casos) apresentaram prolapso genital, e nesse grupo a relação entre prolapso genital e o diagnóstico de IUEG mostrou sensibilidade de 82%, especificidade de 40% valor preditivo positivo (VPP) de 27% e valor preditivo negativo (VPN) de 89%. Nas pacientes com diagnósticos de instabilidade vesical, 60% apresentaram prolapsos genitais, e nesse grupo, a sensibilidade foi de 60%, a especificidade de 31%, o VPP de 47% e o VPN de 43%.

**TABELA II** – Correlação entre o prolapso genital e o diagnóstico urodinâmico

PROLAPSO	DIAGNÓSTICO URODINÂMICO	
	IUEG	IV
SIM	69 (82%)	121 (60%)
NÃO	15 (18%)	81 (40%)
<b>TOTAL</b>	<b>84</b>	<b>202</b>

IUEG: Incontinência Urinária de Esforço Genuína

IV: Instabilidade Vesical

## Discussão

O climatério provoca reflexos em todo o organismo. A vagina e a uretra distal tem origem embriológica no seio urogenital e apresentam receptores para estrogênios. Receptores para estrogênio e progesterona também foram identificados no colo vesical e no trígono, bem como na bexiga, assoalho pélvico, ligamentos e fâscias. Na uretra, o epitélio torna-se mais delgado e com predomínio das células parabasais e maior freqüência de epitélio pseudo-estratificado. O tecido conjuntivo periuretral sofre alterações com perda das fibras elásticas e musculares (Ribeiro *et al*, 2000).

O prejuízo nas estruturas de sustentação do colo vesical, a perda do selo uretral por diminuição do epitélio, a redução na vascularização dos vasos da submucosa uretral, a diminuição do tônus da musculatura lisa periuretral, a diminuição da sensibilidade dos receptores pela carência hormonal, as alterações tróficas da bexiga e na complacência e na atividade do detrusor, além das alterações nas vias de condução nervosa têm sido responsabilizadas pelas perdas urinárias no

climatério. A alta incidência encontrada de hiperatividade do detrusor no nosso estudo coincide com alguns trabalhos da literatura, apesar de não um consenso.

Algumas doenças intercorrentes no idoso são principalmente as neurológicas que causam importantes distúrbios urinários (Bicalho *et al*, 2000) como a doença de Parkinson, o acidente vascular cerebral e a demência. Em nosso serviço 11% (42) das pacientes apresentavam doenças neurológicas, sendo as mais freqüentemente encontradas o acidente vascular cerebral, a neuropatia diabética, traumatismos raquimedulares e a doença de Parkinson.

O prolapso genital foi um achado altamente freqüente no grupo de pacientes estudado, ocorrendo em 64,5% das pacientes, muito superior à encontrada em estudos realizados em países desenvolvidos (Amundsen *et al*, 1999). No nosso estudo, o prolapso genital esteve presente em 82% das pacientes com IUEG, e a relação entre prolapso genital e o diagnóstico de IUEG mostrou sensibilidade de 82%, especificidade de 40%, valor preditivo positivo de 27% e valor preditivo negativo de 89%. Nas pacientes com instabilidade vesical 60% apresentaram prolapsos genitais, sendo que nesse grupo a sensibilidade foi de 60%, a especificidade de 31%, valor preditivo positivo de 47% e valor preditivo negativo de 43%. Com esses dados, nota-se que a alta prevalência de prolapso genital invalida o seu valor no diagnóstico etiológico da incontinência urinária, mas a sua ausência exclui IUEG em 89% dos casos. Além disso, também foram freqüentes as cirurgias anteriores sobre o colo vesical. Encontramos 41% (161) das pacientes com história de cirurgia sobre o colo vesical, sendo que em estudos anteriores realizados no nosso serviço, em pacientes mais jovens, a incidência foi de apenas 20%. A elevada incidência de cirurgias sobre o colo vesical nas pacientes estudadas dificulta o diagnóstico e tratamento podendo ser um reflexo de diagnósticos anteriores inadequados.

Os sintomas apresentados pelo pacientes analisadas se misturam, sendo que na maioria das vezes, as queixas são complexas, tornando difícil o diagnóstico clínico. É bem estabelecido que existe uma pobre correlação entre sintomas e achados urodinâmicos (Jensen *et al*, 1994), tanto em jovens quanto em mulheres na pós-menopausa. Num estudo realizado em 200 mulheres acima de 55 anos, que foram referenciadas para uma clínica de incontinência, o diagnóstico clínico foi igual ao urodinâmico em apenas 110 mulheres (Diokno *et al*, 1987). Em outro estudo realizado por Ouslander *et al* (1987) com 135 mulheres idosas, os sintomas apresentados concordaram com os achados urodinâmicos em apenas 64% das mulheres com incontinência de esforço e 55% com urge incontinência. No nosso grupo de pacientes, o diagnóstico clínico foi confirmado pelo estudo urodinâmico em 232 pacientes (58,4%). Houve melhor correlação entre o diagnóstico clínico e urodinâmico nos casos de hiperatividade do detrusor (143 casos, 72%) do que nos casos de IUEG (56 casos, 58%) ou na forma mista (33 casos, 41%).

Com relação às queixas, 42% das pacientes com diagnóstico urodinâmico de IUEG apresentavam queixa de urgência, 33,5% de urge incontinência e 89% de incontinência urinária aos esforços. Assim, nota-se que entre as pacientes com IUEG,

predominam as queixas de perda urinária aos esforços, mas um número considerável de pacientes queixa urgência e/ou urge incontinência.

As contrações não inibidas do detrusor durante o enchimento vesical, de causa neurológica ou idiopática foi o diagnóstico mais frequentemente encontrado no grupo estudado, o que está de acordo com vários estudos (Castleden *et al*, 1981; Ribeiro *et al*, 2000; Resnik & Yalla, 1985; Sartori *et al*, 1995). No entanto essas pacientes apresentaram uma elevada incidência de doença neurológica estando indicada uma abordagem multidisciplinar.

Por outro lado a incontinência urinária de esforço genuína também está presente num número significativo de pacientes no nosso grupo (27% dos casos), assim como a forma mista (20% das pacientes). Nesse grupo devemos sempre lembrar da presença do hipoestrogenismo, que piora essa patologia ao causar diminuição da pressão intra-uretral. Apesar dos estudos não demonstrarem cura da IUEG com estrogênioterapia, esta modalidade de tratamento deve ser instituída nas pacientes com atrofia importante (Gorton & Stanton, 1998; Fantl *et al*, 1994; Sultana & Walters, 1995; Fantl *et al*, 1996; Wagg & Mallone-Lee, 1988; Doren, 1998; Goode & Burgio, 1977). De acordo com o Consenso da Sociedade Brasileira de Urologia, a reposição estrogênica propicia importante melhora clínica da incontinência urinária e dos demais sintomas genitais, apesar de haver ainda controvérsias quanto ao mecanismo de ação (Sirls & Rashid, 1999). Assim, segundo esses autores, a reposição estrogênica é essencial na abordagem da IUEG na menopausa sendo efetiva tanto de forma isolada na melhora do trofismo genital como de forma sinérgica a outras modalidades terapêuticas.

Com base no exposto, é importante que se tenha um diagnóstico definitivo e se estabeleça o diagnóstico diferencial entre as duas principais causas de incontinência urinária: HD e IUEG. Após os trabalhos clássicos de Hodkingson em 1970 e da fundação da Sociedade Internacional de Continência Urinária (ICS), definiu-se que só através do estudo urodinâmico pode ser dado um diagnóstico diferencial do sintoma incontinência urinária (Geo *et al*, 2000). Num grupo como este, de mulheres hígdas, o estudo urodinâmico deve complementar a anamnese e exame físico detalhados. Os algoritmos são úteis em pacientes muito idosas, acamadas, com grandes limitações. Ainda assim autores como Resnik *et al*, vêem o estudo urodinâmico como exame quase essencial na conduta. Como o acesso à urodinâmica é às vezes limitado em pacientes acamadas (Dennis *et al*, 1991) a cistometria simples tem sido sugerida como uma alternativa à cistometria eletrônica com multicanais. Comparando-se as duas, a cistometria simples apresenta uma sensibilidade de 88% e especificidade de 75% para o diagnóstico de instabilidade do detrusor (Gorton & Stanton, 1998). Sua acurácia pode ser aumentada combinando-se os resultados com testes clínicos de estresse, sendo que quando os dois são concordantes o diagnóstico é acurado, reservando-se a cistometria de multicanais para quando os testes discordarem.

## Conclusão

O diagnóstico urodinâmico mais frequentemente encontrado no grupo de pacientes estudado foi a hiperatividade do detrusor. Após avaliação detalhada, o acerto no diagnóstico clínico da causa de incontinência urinária situa-se em torno de 41 a 72%. Os autores consideram importante o erro diagnóstico encontrado, principalmente nessa faixa etária que possui alta incidência de cirurgias anteriores sobre o colo vesical e freqüente associação com doenças neurológicas. O estudo urodinâmico deve ser realizado sempre que possível, exceto nos casos de incapacidade física, porque o tratamento adequado é diferente de acordo com a causa específica de incontinência urinária.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** determinate the causes of urinary incontinence in elderly women (over 60 years old) and evaluate the necessity of invasive diagnosis procedures in the same group.

**PATIENTS AND METHODS:** from a total of 2633 urodynamic studies realized between January 1991 and March 2000, we selected 397 (15%) cases with urinary incontinence complaint and age over 60 years. Throughout detailed anamnesis, urogynecologic examination and neurologic evaluation, a clinical diagnosis was established and compared to the one obtained from the following urodynamic study.

**RESULTS:** mean age = 68 years. The frequency of urodynamic diagnosis was: detrusor hiperactivity = 51% (n=202), Genuine Stress Incontinence = 21% (n=84), Mixed Urinary Incontinence = 20% (n=77), and normal = 7,5% (n=30). In the detrusor hiperactivity group, 167 (83%) patients had detrusor instability, 35 (17%) had detrusor hyperreflexia and 2 (0,5%) had sensorial urgency. The clinical and urodynamic diagnosis were the same in 232 (n=58,4%) patients.

**CONCLUSIONS:** The urodynamic diagnostic most frequently found in studied patients group was the detrusor hiperactivity. After detailed evaluation, the clinical diagnostic was corroborated by the urodynamic in only 41% a 72% of cases in accordance to the causes of urinary incontinence. The diagnostic failure found was considered important by the authors, mainly in this elderly patients with high incidence of previous surgical procedures on the vesical neck and a frequent association with neurological diseases. The urodynamic study must be performed always it is possible, except in cases of physical incapacity, because the adequate treatment is different in accordance to the specific cause of the urinary incontinence.

**UNITERMS:** Urinary Incontinence, Detrusor Hyperactivity, Postmenopause.

## Referências Bibliográficas

- Abramasa P, Blaivas JG, Stanton SL et al.** The Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 114 (suppl): 5-9.
- Amundsen C, Lau M, English SF, McGuire EJ.** Do urinary symptoms correlate with urodynamic finding? *J Urol* 1999; 161:1871-4.
- Bicalho OJ, Rocha FMA, Faria Neto NA.** Doenças neurológicas e envelhecimento: disfunções miccionais habitualmente conseqüentes. In: **Bruschini H, Kano H, Damião R.** I Consenso Brasileiro – Incontinência Urinária, Uroneurologia, Disfunções Miccionais. São Paulo: BG Cultural, 2000: 55-64.
- Brocklehurst JC.** Urinary incontinence in the community: analysis of a MORI poll. *Br Med J* 1993; 306: 832-7
- Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner E, Posner SF.** Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 66-70.
- Castleden CM, Duffin HM, Ashner MJ.** Clinical and urodynamic studies in 100 elderly patients. *Br Med J* 1981; 282:1103-5.
- Dennis PJ, Rorner TJ, Hut N, Igon JF, Yu IC, Kaltreider DL.** Simple urodynamic evaluation of incontinence elderly female nursing home patients: a descriptive analysis. *Urology* 1991; 37:173-9.
- Diokno AC, Wells TJ, Brink CA.** Urinary incontinence in elderly women: urodynamic evaluation. *Am J Geriatr Soc* 1987; 24:940-6.
- Doren M.** Urogenital aging: creation of improved awareness. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 254-256.
- Dubeau CE, Kiely DK, Resnik NM.** Quality of life impact of urge incontinence in older persons: a new measure and conceptual structure. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47:989-94.
- Dubeau CE, Resnick NM.** Evaluation of the causes and severity of geriatric incontinence. *Urol Clin North Am* 1991; 18:243-256.
- Fantl JA, Bump RC, Robinson D et al.** Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence, *Obstet Gynecol* 1996;88:745-9.
- Fantl JA, Cardozo L, McClish DK.** Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis, First report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83:12-18.
- Geo MS, Lima RSBC, Soares CL, Marinho R.** Alterações do trato urinário baixo na pós-menopausa. In: Marinho R. *Climatério.* Rio de Janeiro, Medsi, 2000: 35-46
- Goode PS and Burgio KL.** Pharmacologic treatment of lower urinary tract dysfunction in geriatric patients. *Am J Med Sci* 1997; 314: 262-7
- Gorton E, Stanton S.** Urinary incontinence in elderly women. *Eur Urol* 1998; 33:241-7.
- Hilton P, Stanton SL.** Algorithmic method for assessing incontinence in elderly women. *Br Med J* 1981; 282:940-942
- Jalleys JV.** Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice. *Br Med J* 1988; 296:1300.
- Jensen JK, Nielsen FR, Ostegard DR.** The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1994; 83:904-10.
- McGrother C, Resnick M, Yalta SV, Kirschner R, Broseta E, Müller C et al.** Epidemiology and etiology of urinary incontinence in the elderly. *Word J Urol* 1988; 16 (suppl 1): 53-69.
- Mittiness LS, Barker JC.** Stigmatizing a “normal” condition: urinary incontinence in late life. *Med Anthropol Q* 1995; 9:188-210.
- Mohide EA.** The prevalence and scope of urinary incontinence. *Clin Geriatr Med* 1986; 2:639-55.
- Ouslander J, Staskin O, Raz S, Su HL, Hepps K.** Clinical versus urodynamic diagnosis in an incontinent geriatric female population. *J Urol* 1987; 137:68-71
- Resnik NM and Yalla SV.** Management of urinary incontinence in the elderly. *N Engl J Med* 1985; 313(13):800-5.
- Ribeiro RM, Girão MJBC, Santos JFM.** Alterações hormonais e perdas urinárias no climatério in: **Bruschini H, Kano H, Damião R.** I Consenso Brasileiro – Incontinência Urinária, Uroneurologia, Disfunções Miccionais. São Paulo: BG Cultural, 2000: 97-101.
- Rutchik SD, Resnick MI.** The epidemiology of incontinence in the elderly. *Br J Urol*, 1998; 82 (suppl 1): 1-4.
- Sartori MF, Baracat EC, Girão MJBC, Gonçalves WJ, Sartori JP, Lima GR.** Menopausal genuine stress urinary incontinence treated with conjugated estrogens plus progestogens. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49:105.
- Sirls LT, Rashid T** Geriatric urinary incontinence. *Geriatr Neph Urol* 1999; 9:87-99.
- Sultana C, Walters M.** Estrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1995; 20:129-38
- Thomas TM, Plymat KR, Blamin J, Mead TN.** Prevalence of urinary incontinence. *BMJ* 1980, 291:1243-8.
- Wagg A and Mallone-Lee J.** The management of urinary incontinence in the elderly. *Br. J. Urol* 1988; 82 (suppl 1): 11-7.
- Wagner TH, Hu T,** Economic cost of urinary incontinence in 1995. *Urology*, 1988; 51; 355-61.

Recebido em: 02/03/2001

Aprovado em: 08/06/2001

## Anúncio



## Anúncio

# Análise da incidência e fatores de risco associados com a ocorrência de prenhez ectópica após fertilização *in vitro*.

Analysis of the incidence and risk factors associated with the occurrence of ectopic pregnancy after *in vitro* fertilization.

George Dantas de Azevedo, Evaldo dos Santos, Rosana Maria dos Reis, Marcos Dias de Moura  
Maria Matheus de Sala, Rui Alberto Ferriani, Marcos Felipe Silva de Sá

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A ocorrência de prenhez ectópica tem se tornado mais freqüente com o desenvolvimento das técnicas de reprodução assistida (RA).

**OBJETIVO:** Determinar a incidência de prenhez ectópica após procedimentos de fertilização *in vitro* (FIV) e estabelecer uma correlação com os fatores de risco identificados.

**CASUÍSTICA E METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo retrospectivo de 78 gestações clinicamente estabelecidas, resultantes de procedimentos de FIV, realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, durante o período de janeiro de 1995 a agosto de 1999. Os casos de prenhez ectópica foram analisados individualmente, na tentativa de identificar fatores de risco, como: cirurgia tubária, antecedente de doença inflamatória pélvica, hidrossalpinge, prenhez ectópica prévia e aderências pélvicas, entre outros.

**RESULTADOS E CONCLUSÃO:** A incidência de prenhez ectópica no período considerado foi de 7,7 % em relação ao total de gravidezes clínicas decorrentes de FIV. As patologias tubárias representaram o principal fator de risco identificado (83,3%), destacando-se a ocorrência de hidrossalpinge (50%), aderências pélvicas (50%), antecedente de cirurgia tubária (50%) e episódio prévio de prenhez ectópica (33,3%). O tratamento das pacientes envolveu a salpingectomia na maioria dos casos (66,6%). Os autores enfatizam que a realização de salpingectomia bilateral previamente ao ciclo de FIV não proporciona proteção absoluta contra a ocorrência de prenhez ectópica, especialmente as formas raras de prenhez intersticial e cornual.

**UNITERMOS:** Prenhez ectópica; Fertilização *in vitro*; Reprodução assistida; Salpingectomia.

## Introdução

A partir da década de 80, com o uso mais freqüente das técnicas de reprodução assistida no tratamento da infertilidade conjugal, inúmeros relatos de gestações ectópicas após fertilização *in vitro* e transferência de embriões (FIV) têm ocorrido. A incidência de prenhez ectópica após FIV varia de 2 a 11% nas casuísticas publicadas e, por razões ainda não bem esclarecidas é bem mais alta do que na população fértil normal (Smith *et al*, 1982; Lopata, 1983; Cohen *et al*, 1986; Martinez and Trounson, 1986; Correy *et al*, 1988; Karande *et al*, 1991; Dubuisson *et al*, 1991; Verhulst *et al*, 1993; Marcus & Brindsen, 1995).

Os estudos que analisaram os fatores de risco associados a essa complicação não têm apresentado

conclusões satisfatórias. Estudando a relação entre a altura na cavidade uterina em que era realizada a transferência dos embriões, Yovich *et al* (1985) observaram uma maior incidência de prenhez ectópica (PE) quando os embriões eram depositados nas porções mais altas da cavidade endometrial. Outros autores têm referido como fator de risco o uso de citrato de clomifeno para indução de ovulação, o que causaria alterações no meio hormonal, com interferência na função tubária (Cohen *et al*, 1986; Verhulst *et al*, 1993).

Várias evidências sugerem que a presença de patologia tubária parece ser um dos principais fatores de risco para a ocorrência de PE, mesmo quando decorrente de gravidez espontânea. O dano tubário, seja conseqüente à doença inflamatória pélvica, endometriose, cirurgia ou gravidez ectópica prévia, aumenta a ocorrência de PE após procedimento de FIV, provavelmente por causar alterações na anatomia e função das tubas uterinas, que levariam à retenção embrionária nesse nível (Zouves *et al*, 1991; Dubuisson *et al*, 1991; Verhulst *et al*, 1993; Marcus & Brindsen, 1995; Lesny *et al*, 1999; Karande *et al*, 1991).

---

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

Endereço para correspondência: George Dantas de Azevedo. Av. Bandeirantes, 3900 - Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia - 1º andar. CEP: 14049-900. Ribeirão Preto-SP.

Recentemente, Lesny *et al* (1999) demonstraram que o grau de dificuldade durante a transferência de embriões representa também uma variável importante na determinação do risco de PE. Em sua casuística, evidenciaram que uma transferência embrionária transcervical difícil esteve associada com um aumento do risco de PE variando de 1,5 a 10 vezes (*odds ratio*= 3,91). Esta última associação poderia ser explicada pela ocorrência de estimulação miometrial durante uma transferência embrionária difícil, com aumento das contrações na zona juncional, o que favoreceria o deslocamento dos embriões para as tubas uterinas (Lesny *et al*, 1998; 1999).

O objetivo deste estudo foi analisar a incidência de prenhez ectópica após FIV no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP) e estabelecer uma associação com os fatores de risco identificados.

## Casuística e Metodologia

Foi realizado um estudo retrospectivo, sendo analisados os resultados de 78 gravidezes clínicas resultantes de procedimentos de FIV, realizados no Setor de Reprodução Humana do HC-FMRP, durante o período compreendido entre janeiro de 1995 e agosto de 1999. Foram considerados apenas os procedimentos que envolveram transferência de embriões (FIV clássica e micromanipulação de gametas), não sendo incluídos na avaliação os procedimentos de inseminação intra-uterina. Foram consideradas gravidezes clínicas aquelas onde, além da positividade do  $\beta$ -hCG sanguíneo, foi evidenciada a presença de saco gestacional, no exame ultra-sonográfico realizado seis semanas após a transferência embrionária.

No período analisado, um total de seis casos de PE foram identificados, os quais foram analisados com relação à presença de prováveis fatores de risco, como: antecedentes de patologias ou cirurgias tubárias, hidrossalpinge, prenhez

ectópica prévia, doença inflamatória pélvica (DIP), aderências pélvicas, endometriose, entre outros.

Quanto ao protocolo de estimulação ovariana utilizado, todas as pacientes foram submetidas à indução de ovulação com gonadotrofinas exógenas, associado a protocolo longo de supressão hipofisária com agonistas do hormônio liberador das gonadotrofinas. O crescimento folicular foi monitorizado por ultra-sonografias seriadas e a ovulação foi induzida com gonadotrofina coriônica humana (hCG) na dosagem de 10.000 UI, quando dois ou mais folículos atingiram um diâmetro superior a 18 milímetros.

A captação dos oócitos foi realizada 36 horas após a administração do hCG, sendo realizada a FIVETE clássica em quatro das seis pacientes estudadas e a micromanipulação de gametas (ICSI) em duas. Um máximo de quatro embriões foi transferido para a cavidade endometrial, cerca de 48 horas após a captação oocitária. A fase lútea foi suplementada com injeções de hCG (2.000 UI a cada três dias, totalizando 4 doses) associada a progesterona natural vaginal, a partir da administração da terceira dose de hCG (supositórios de 100 mg, duas vezes ao dia), ou administração de progesterona micronizada por via oral na dosagem de 600 mg ao dia.

A incidência de PE foi calculada utilizando-se a relação entre o número de casos positivos e o total de gravidezes clínicas após procedimentos de FIV, no mesmo período.

## Resultados

De um total de 78 gravidezes clínicas decorrentes de procedimentos de FIV, seis resultaram em prenhezes ectópicas, perfazendo uma incidência de 7,7%. A idade das pacientes variou de 29 a 40 anos, com mediana de 34 anos, e as proporções de infertilidade primária e secundária foram idênticas (50%). Na Tabela I são apresentados os sítios onde ocorreram as implantações ectópicas e suas respectivas frequências.

**Tabela I.** Incidência e sítios de prenhez ectópica após fertilização *in vitro*. Setor de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Sítio de prenhez ectópica	n°	Incidência pelo total de prenhezes ectópicas (%)	Incidência pelo total de gravidezes clínicas (%)
Ampola tubária	04	66,6	5,1
Porção intersticial da tuba	01	16,7	1,3
Ligamento largo do útero	01	16,7	1,3
Total	06	100,0	7,7

Em virtude da pequena casuística, uma descrição resumida dos casos é apresentada na Tabela II, onde os fatores

de risco identificados são apresentados, bem como aspectos do diagnóstico e tratamento referentes a cada caso em particular.

**Tabela II.** Apresentação resumida dos casos de prenhez ectópica após fertilização *in vitro*. Setor de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Paciente	Fatores de risco	Sítio da prenhez ectópica	Tratamento
1.	Hidrossalpinge bilateral Aderências pélvicas Antecedente de DIP	Ligamento largo à direita	Laparotomia com exérese do saco gestacional.
2.	Hidrossalpinge esquerda Salpingectomia direita Aderências pélvicas	Ampola tubária esquerda	Salpingectomia esquerda por laparotomia
3.	Dois episódios prévios de prenhez ectópica, inicialmente à direita e posteriormente à esquerda. Salpingectomia bilateral	Região intersticial da tuba esquerda.	Laparotomia com exérese de saco gestacional e ooforectomia esquerda
4.	Obstrução tubária direita Endometriose pélvica	Ampola tubária direita	Salpingectomia direita por laparotomia
5.	Nenhum fator identificável	Ampola tubária direita	Salpingoplastia por via laparoscópica
6.	Antecedente de DIP Hidrossalpinge bilateral Aderências pélvicas Antec. de prenhez ectópica em tuba esquerda Salpingectomia esquerda Salpingoplastia direita	Ampola tubária direita	Salpingectomia direita por laparotomia

A Tabela III apresenta as freqüências dos diversos fatores de risco entre as pacientes analisadas, onde se evidencia que o fator de risco mais importante foi a patologia tubária, presente em 5 das 6 pacientes.

**Tabela III.** Freqüências dos fatores de risco para prenhez ectópica, identificados na casuística analisada. Setor de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Fator de risco	nº	%
Patologia tubária	05	83,3
Hidrossalpinge	03	50,0
Aderências pélvicas	03	50,0
Cirurgia tubária prévia	03	50,0
-salpingectomia unilateral	02	33,3
-salpingectomia bilateral	01	16,6
-salpingoplastia unilateral	01	16,6
Antecedente de DIP	02	33,3
Prenhez ectópica prévia	02	33,3
Endometriose pélvica	01	16,6
Total	06	100,0

\*Nota: uma paciente pode apresentar mais de um fator de risco.

## Discussão

A PE é uma complicação relativamente freqüente dos procedimentos de FIV com transferência de embriões. Em nossa casuística, a incidência de PE após FIV foi de 7,7%, sendo comparável aos relatos existentes na literatura, que apontam uma incidência variando de 2 a 11% (Smith *et al*, 1982; Lopata, 1983; Cohen *et al*, 1986; Martinez and Trounson, 1986; Correy *et al*, 1988; Karande *et al*, 1991; Dubuisson *et al*, 1991; Verhulst *et al*, 1993; Marcus & Brindsen, 1995)..

Os fatores etiológicos associados à ocorrência de PE são complexos e diversos autores têm sugerido que a presença de disfunção tubária seria um dos principais fatores de risco para essa complicação potencialmente grave (Dubuisson *et al*, 1991; Pyrgiotis *et al*, 1994; Marcus & Brindsen, 1995; Ribic-Pucelj *et al*, 1995; Strandell *et al*, 1999). Na casuística avaliada, tal achado também foi prevalente, observando-se a presença de patologia tubária como o fator da infertilidade em 83,3 % dos casos. Essa associação não é de forma alguma surpreendente, uma vez que essas alterações acarretam modificações na anatomia e função das tubas uterinas, que proporcionam a implantação ectópica do embrião e seu posterior desenvolvimento.

A presença de hidrossalpinge apresenta efeitos adversos sobre os resultados da FIV, estando associada a

menores taxas de implantação e risco aumentado de perda gestacional precoce, conforme destacado em diversos estudos publicados (Katz *et al*, 1996; Zeyneloglu *et al*, 1998; Camus *et al*, 1999). Um efeito desfavorável adicional pode ser destacado e diz respeito à distorção da anatomia e função tubárias, que poderiam predispor à ocorrência de prenhez ectópica (Barmat *et al*, 1999). Em comunicação prévia, onde relatamos os 2 primeiros casos de prenhez ectópica após FIVE ocorridos no nosso Serviço, já identificamos a associação com hidrossalpinge como fator de risco relevante, sendo sugerida a opção da salpingectomia, prévia aos procedimentos de fertilização assistida (Moura *et al*, 1996). Na casuística atual, das seis pacientes estudadas, metade delas apresentava hidrossalpinge uni ou bilateral.

A doença inflamatória pélvica determina seqüelas permanentes, não apenas na anatomia das tubas uterinas, mas, sobretudo, nas relações entre os órgãos pélvicos, ocasionando distorções e processos aderenciais, que são causas comuns de dor pélvica crônica e infertilidade. Essas alterações aumentam o risco de prenhez ectópica após FIVETE, conforme destacado por Marcus & Brinsden (1995) e corroborado no presente relato, onde se observou uma prevalência desse fator de risco em 33,3% das pacientes.

Em relação ao antecedente de manipulação cirúrgica das tubas uterinas, Dubuisson *et al* (1991) relataram que a incidência de PE em pacientes com salpingectomia bilateral foi de 4%, quando comparada com incidências de 14,2% em portadoras de hidrossalpinge e 9,9 % nas pacientes com tubas uterinas patológicas, mas ainda dotadas de permeabilidade. Verhulst *et al* (1993) relataram que o dano tubário foi o principal fator de risco para o desenvolvimento de PE após FIVETE em sua casuística.

Decorrente dos resultados desfavoráveis observados nas portadoras de grave patologia tubária, especialmente hidrossalpinge, tem sido proposta a salpingectomia profilática, com o objetivo de proporcionar melhores resultados em termos de implantação embrionária e reduzir o risco de PE. Entretanto, essa conduta não é aceita com unanimidade. Alguns relatos apontam que a salpingectomia bilateral não remove o risco de PE e, mais ainda, aumenta o risco da ocorrência de formas pouco usuais de PE, como as implantações intersticial e cornual. (Sharif *et al*, 1994; Oki *et al*, 1998; Habana *et al*, 2000; Dumesic *et al*, 2001). Na casuística apresentada, evidenciou-se um caso corroborando essa última observação. A paciente n<sup>o</sup> 3, que tinha antecedente de salpingectomia bilateral, apresentou uma PE de localização intersticial.

Os dados apresentados demonstram que a presença de patologias tubárias, em especial as manipulações cirúrgicas, colabora significativamente para o aumento na incidência de PE após procedimento de FIV. A salpingectomia bilateral profilática não elimina o risco de formas menos freqüentes de PE.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The frequency of ectopic pregnancy has increased with the development of assisted reproduction

techniques (ART).

**OBJECTIVE:** To determine the incidence of ectopic pregnancy after *in vitro* fertilization (IVF) and its correlation with the risk factors identified.

**PATIENTS AND METHODS:** We studied retrospectively 78 clinical pregnancies obtained by IVF performed at Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, from January 1995 to August 1999. The cases of ectopic pregnancy detected were analyzed individually in an attempt to identify risk factors such as tubal surgery, history of pelvic inflammatory disease, hydrosalpinx, previous ectopic pregnancy, and pelvic adhesions, among others.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The incidence of ectopic pregnancies during the study period was 7.7% of the total clinical pregnancies obtained by IVF. Tubal disease represented the major risk factor identified (83.3%), with emphasis on the occurrence of hydrosalpinx (50%), pelvic adhesions (50%), previous tubal surgery (50%), and a previous episode of ectopic pregnancy (33.3%). Treatment consisted of salpingectomy in most cases (66.6%). The authors emphasize that bilateral salpingectomy performed before the cycle of IVF does not provide absolute protection against the occurrence of ectopic pregnancy, especially the rare forms of interstitial and cornual pregnancy.

**UNITERMS:** Ectopic pregnancy; In vitro fertilization; Assisted reproduction; Salpingectomy.

## Referências Bibliográficas

- Barmat LI, Rauch E, Spandorfer S, Kowalik A, Sills ES, Schattman G, Liu HC, Rosenwaks Z.** The effect of hydrosalpinges on IVF-ET outcome. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16:350.
- Camus E, Poncet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, Philippe HJ.** Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999; 14:1243.
- Cohen J, Mayaux M, Guihard-Moscato M, Schwartz D.** In-vitro fertilization and embryo transfer, a collaborative study of 1163 pregnancies. *Hum Reprod* 1986; 1:255.
- Correy JF, Watkins RA, Bradfield GF, Garmen S, Watson S, Gray C.** Spontaneous pregnancies and pregnancies as a result of treatment on an in-vitro fertilization program terminating in ectopic pregnancies or spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1988; 50:85.
- Dubuisson JB, Aubriot FX, Mathieu L, Foulot H, Mandelbrot L, de Joliere JB.** Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in-vitro fertilization: implications for preventive management. *Fertil Steril* 1991; 56:686.
- Dumesic DA, Damario MA, Session DR.** Interstitial heterotopic pregnancy in a woman conceiving by in-vitro fertilization after bilateral salpingectomy. *Mayo*

Clin Proc 2001; 76:90.

- Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE.** Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1264.
- Karande VC, Flood JT, Heard N, Veeck L, Muasher SJ.** Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1991; 6:446.
- Katz E, Akman MA, Damewood MD, Garcia JE.** Deleterious effect of the presence of hydrosalpinx on implantation and pregnancy rates with in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 66:122.
- Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD.** Uterine junctional zone contractions during assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update* 1998; 4:440.
- Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD.** Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72:305.
- Lopata, A.** Concepts in human in-vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1983; 40:289.
- Marcus SF, Brinsden PR.** Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995; 10:199.
- Martinez F, Trounson A.** An analysis of factors associated with ectopic pregnancy in a human in-vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1986; 45:79.
- Moura MD, Reis RM, Feriani RA, Barreira MI, Manetta LA, Nogueira AA.** Prenhez ectópica pós-fertilização *in vitro*. *Rev Bras Ginec Obstet* 1996; 18:843.
- Oki T, Douchi T, Nakamura S, Maruta K, Ijuin H, Nagata Y.** A woman with three actopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1998; 13:468.
- Pyrgiotis E, Sultan KM, Neal GS, Liu HC, Grifo JA, Rosenwaks Z.** Ectopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11:79.
- Ribic-Pucelj M, Tomazevic T, Vogler A, Meden-Vrtovec H.** Risk factors for ectopic pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12:594.
- Sharif K, Kaufmann S, Sharma V.** Heterotopic pregnancy obtained after in-vitro fertilization and embryo transfer following bilateral total salpingectomy: case report. *Hum Reprod* 1994; 9:1966.
- Smith DH, Pike I, Tucker M, Sinosich MJ, Kemp JF, Picker RH, Sanders DM.** Tubal pregnancy occurring after successful in-vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1982; 38:105.
- Strandell A, Thorburn J, Hamberger L.** Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71:282.
- Verhulst G, Camus M, Bollen N, Van Steirteghem A, Devroey P.** Analysis of the risk factors with regard to the occurrence of ectopic pregnancy after medically assisted procreation. *Hum Reprod* 1993; 8:1284.
- Yovich JL, Turner SR, Murphy AJ.** Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 1985; 44:318.
- Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL.** Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in-vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70:492.
- Zouves C, Erenus M, Gomel V.** Tubal ectopic pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer: a role for proximal occlusion or salpingectomy after failed distal tubal surgery? *Fertil Steril* 1991; 56:691.

---

*Conflito de interesses: RAF é editor desta revista e o trabalho teve avaliação externa independente*

---

Recebido em: 08/05/01  
Aprovado em: 12/06/01

# Avaliação do uso da metformina em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP): estudo duplo cego randomizado.

Evaluation of the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) with metformin: a double blinded study.

Sandro Magnavita Sabino, Marco Antônio B. Melo, Marcos Sampaio, Selmo Geber

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Avaliar os efeitos da utilização da metformina em pacientes portadoras da SOP, sob o ponto de vista clínico e laboratorial.

**TIPO DE ESTUDO:** Estudo clínico randomizado duplo cego.

**MATERIAL E MÉTODOS:** 22 pacientes com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos foram randomizadas em dois grupos: Grupo A, controle (placebo) e Grupo B, que utilizou metformina 850 mg de 12/12 h. O estudo teve duração de 3 meses. Foram realizados exames laboratoriais, ultra-sonográficos e cuidadoso questionário antes e após o tratamento.

**RESULTADOS:** Houve redução significativa dos níveis de insulina sérica e da resistência insulínica no grupo que utilizou metformina, além disso, 90% das pacientes deste grupo tiveram seu ciclo menstrual regularizado. Também se observou redução, porém não significativa dos níveis de androgênios, triglicérides e colesterol total com elevação do HDL. A metformina se mostrou uma droga bem tolerada.

**CONCLUSÃO:** A metformina é uma opção para o tratamento da SOP, sendo uma droga bem tolerada e eficaz em restabelecer a ciclicidade menstrual e reduzir os níveis de insulina destas pacientes.

**UNITERMOS:** Síndrome dos Ovários Policísticos; Resistência Insulínica; Anovulação Crônica; Hiperandrogenismo; Metformina.

## Introdução

Em 1935 Irving Stein e Michael Leventhal descreveram, a partir de um relato de 7 casos, uma nova entidade clínica que foi denominada síndrome dos ovários policísticos (SOP). Este termo foi utilizado devido ao fato de todas as pacientes estudadas apresentarem ovários aumentados de volume e repletos de pequenos folículos atresícos em sua camada cortical. O termo "ovários policísticos" já foi criticado por muitos autores pelo fato de passar a falsa impressão de que este achado é essencial para o diagnóstico, além de sugerir que as alterações encontradas nestas pacientes se resumem aos ovários.

A SOP é uma síndrome complexa que envolve uma série de alterações endócrino-metabólicas e acomete cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva (Franks *et al.*, 1995). Caracteriza-se principalmente por irregularidade menstrual

(oligomenorréia e amenorréia), infertilidade por anovulação crônica, obesidade, graus variados de hiperandrogenismo e resistência à insulina (Franks, 1989). Morfologicamente os ovários encontram-se aumentados de volume em aproximadamente 2,8 vezes, com 20 a 100 folículos atresícos, por ovário, na camada cortical, além de apresentar o estroma espessado (Dunaif *et al.*, 1992). Estas alterações podem ser evidenciadas pela ultra-sonografia em cerca de 75% das pacientes, contudo, cerca de 15 a 20% das mulheres sem SOP apresentam imagens ultra-sonográficas compatíveis com esta síndrome (Polson *et al.*, 1988).

A SOP representa a principal causa de anovulação crônica, sendo responsável por 75% das causas de infertilidade por fator ovariano (Adams *et al.*, 1986). Cerca de 70% destas pacientes apresentam alterações de pele devido ao estado de hiperandrogenismo, como oleosidade aumentada, acne e hirsutismo (Rosenfield *et al.*, 1986). A *acanthosis nigricans* pode ser observada em 5% das pacientes com SOP (Dunaif *et al.*, 1985). A obesidade é encontrada em 50% dos casos, e a distribuição de gordura tende a ser do tipo androgênica, com maior concentração de tecido adiposo nas vísceras e abdômen (Apter *et al.*, 1995).

Os níveis séricos de testosterona e androstenediona estão elevados, apenas 9% das pacientes não apresentam

Clínica ORIGEN - Centro de Medicina Reprodutiva - Belo Horizonte, Minas Gerais.

Endereço para correspondência:

Rua dos Otoni, 881, 15º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais

CEP: 30.150.270 Telefone: (031) 3271-77-88

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

alterações em nenhum destes dois hormônios (Ronald *et al*, 1988). Os níveis de estradiol e estrona estão elevados, principalmente os de estrona devido à conversão periférica de androgênios em estrogênios (Devane *et al*, 1975). A produção das globulinas carreadoras (SHBG e IGFBP-I) está reduzida, aumentando as frações livres dos hormônios esteróides e do fator de crescimento insulina símile (IGF-I) (Conover *et al*, 1992). Os níveis de LH estão elevados, e os de FSH suprimidos, evidenciando uma relação LH/FSH maior que 2,5 em 60 a 70% dos casos (Futterweit, 1984).

O achado de resistência insulínica nas pacientes com SOP varia muito na literatura, provavelmente por não existir ainda um método diagnóstico ideal para este quadro. Os relatos variam de 32 a 87%, sendo mais comum em obesas (Reis *et al*, 1995). Esta resistência à insulina, com aumento dos seus níveis séricos, é apontada como um dos principais fatores responsáveis pelo desencadeamento da SOP (Nestler & Jakubowicz, 1996). Ao nível hepático a insulina atua reduzindo a produção de SHBG e IGFBP-I, aumentando os níveis séricos livres dos hormônios esteróides e de IGF-I. Na hipófise ela aumenta a secreção de LH, e ao nível ovariano, a insulina atua incrementando a atividade da enzima citocromo P 450 17a, principal enzima responsável pela produção ovariana de androgênios (Nestler *et al*, 1997). Além disso, o tecido adiposo presente nas vísceras e abdômen, é mais resistente à ação da insulina, e nos estados de hiperandrogenismo encontramos este tipo de concentração de gordura, contribuindo ainda mais para o aumento dos níveis deste hormônio (Dunaif *et al*, 1988).

A SOP é responsável por uma série de repercussões em longo prazo, como diabetes, dislipidemias, doenças cardíacas, osteoporose, câncer de endométrio e talvez de mama (Dahlgren *et al*, 1992). A maioria dos tratamentos para a SOP não aborda as alterações que ocorrem em longo prazo bem como um dos seus principais fatores etiológicos, a resistência insulínica (Marinho *et al*, 1999). Com o intuito de atuar na etiologia da SOP, foi avaliada a utilização da metformina, uma biguanida usada para o tratamento do diabetes, principalmente na Europa e no Canadá, há quase meio século. Ela diminui a resistência insulínica atuando ao nível de receptores periféricos de insulina aumentando sua afinidade. Ao nível de pós-receptor, eleva a concentração dos transportadores de glicose tipo 4 (GLUT 4) (De Fronzo *et al*, 1991). Além disso, ela tem uma ação redutora dos níveis de colesterol e triglicérides (Bailey & Natrass, 1988). A utilização desta droga na SOP tem sido associada com redução dos níveis de androgênios, de insulina, melhoria do perfil lipídico, regularização dos ciclos menstruais e redução do peso com normalização da destruição do tecido adiposo (Marinho *et al*, 1999). Existem poucos estudos avaliando a utilização da metformina na SOP, sendo que, a maioria deles, são prospectivos simples.

## Material e Métodos

No período de janeiro a setembro de 2000, foram estudadas 22 pacientes em idade reprodutiva, portadoras da

síndrome dos ovários policísticos, e que foram divididas em dois grupos, sendo o GRUPO A composto de 11 mulheres que receberam placebo e o GRUPO B composto por 11 mulheres que receberam metformina. Os critérios de inclusão foram: pacientes não grávidas em idade reprodutiva entre 18 e 35 anos completos; pacientes com sinais e sintomas clínicos da SOP, tais como oligomenorréia, amenorréia, hirsutismo; pacientes que estivessem realizando nenhum tratamento hormonal por pelo menos 3 meses antes de iniciar o estudo; assinatura do termo de consentimento. Os critérios de exclusão foram: diabetes; doenças renais e hepáticas; outras doenças endócrinas, colagenoses. As pacientes do grupo B fizeram uso de metformina 850 mg de 12/12 horas e as do grupo A, de placebo, também de 12/12 horas, por um período de 3 meses. Foi realizada uma entrevista cuidadosa para evidenciar a presença de antecedentes familiares compatíveis com a SOP, seguindo os critérios de Hague *et al*, 1988. Foram calculados o índice de massa corporal (IMC) e a relação cintura/quadril (C/Q) para caracterizar o tipo de distribuição de gordura corporal. Consideramos: Obesidade - IMC > 30; sobrepeso - IMC > 25 e < 30; magra - IMC < 25; gordura androgênica - C/Q > 0,85; gordura ginecóide C/Q < 0,75. A caracterização do hirsutismo foi realizada de forma subjetiva, seguindo os critérios de Ferriman & Gallway, 1961. Os exames laboratoriais foram realizados antes e após o término do estudo no vigésimo primeiro dia do ciclo com o objetivo de caracterizar a presença de ovulação. Níveis de progesterona maiores que 5 ng/ml foram considerados como compatíveis com ovulação. As dosagens de glicose, colesterol e triglicérides foram realizadas pelo método enzimático. Para as dosagens de testosterona total e livre, estradiol e progesterona foi utilizado o método de radioimunoensaio e para dosagem de insulina, FSH, LH, TSH, DHEAS e prolactina utilizou-se a quimioluminescência. As dosagens de TSH e prolactina foram realizadas apenas na fase inicial do estudo, com o objetivo de afastar doenças da tireóide e a hiperprolactinemia, causas comuns de anovulação e irregularidade menstrual. O diagnóstico de resistência insulínica foi obtido através da relação glicemia/insulina menor que 4,5 e/ou insulina sérica maior que 25UI/ml (Reis *et al*, 1995). As avaliações ultra-sonográficas foram realizadas, pelo mesmo examinador, entre o terceiro e o sétimo dias do ciclo, por sonda convexa de 3,75 MHZ, em pacientes virgens, ou sonda endovaginal de 6,5 MHZ (Toshiba Sonolayer, modelo SSA-220).

Na análise estatística, para a comparação de médias de grupos independentes com variáveis contínuas, foi utilizado o teste t-Student, considerando P < 0,05 (5%) como ponto de corte para significância, ou seja, nível necessário para rejeição da hipótese. Para avaliar a associação entre amostras dicotômicas e independentes foi utilizado o teste exato de Fisher. Valor de P < 0,05 (5%) foi considerado significativo. Para a avaliação de cada dosagem laboratorial separadamente, foi necessário afastar a influência de algumas variáveis que pudessem interferir nos resultados, como o IMC. Com esse objetivo foi utilizado a análise de regressão múltipla. Também nestes cálculos foram utilizados valores de P < 0,05 (5%) como significantes.



## Resultados

A idade das pacientes variou entre 19 e 35, com média de 26,18 anos no GRUPO A (DP: 4,75) e 27,0 anos no GRUPO B (DP: 4,80;  $p=0,692$ ). Do total de pacientes, 27% (6) estavam em amenorréia e 73% (16) tinham ciclos oligomenorréicos (amenorréia: Grupo A – 18,2% (2), Grupo B – 36,4% (4); oligomenorréia: Grupo A – 81,8% (9), Grupo B – 63,6% (7),  $p=0,635$ ). A presença de hirsutismo foi evidenciada em 41% (9) das pacientes (Grupo A – 45,5% (5); Grupo B – 36,4% (4),  $p=1,00$ ). História familiar foi positiva para SOP em 73% (16) dos casos (Grupo A – 63,6% (7); Grupo B – 81,8% (9),  $p=0,625$ ). A obesidade foi diagnosticada em 55% (Grupo A – 45,5% (5); Grupo B – 63,6% (7),  $p=0,670$ ), sendo que a distribuição de gordura corporal se apresentou como do tipo androgênica em 91% (21) das pacientes (Grupo A – 100% (11); Grupo B – 90,9% (10),  $p=1,00$ ). A resistência insulínica foi observada em 45,5% (10) dos casos avaliados (Grupo A – 45,5% (5); Grupo B – 45,5% (5),  $p=1,00$ ). Níveis elevados de androgênios foram encontrados em 73% (Grupo A – 81,8% (8); Grupo B – 81,8% (8),  $p=1,00$ ). Dislipidemia, caracterizada por níveis elevados de colesterol e triglicérides foi caracterizada em 41% (9) das pacientes (Grupo A – 36,4% (4); Grupo B – 45,5% (5),  $p=1,00$ ). Achados ultra-sonográficos compatíveis com SOP foram observados em 84% (19) dos casos (Grupo A – 72,7% (8); Grupo B – 100% (11),  $p=0,214$ ). Apenas 1 paciente apresentou níveis de progesterona compatíveis com ciclo ovulatório (progesterona maior que 5 ng/ml no 21º dia do ciclo), antes do tratamento. Os valores de  $p$  descritos são relativos às características encontradas em cada grupo, assim, podemos observar que não houve diferença estatística entre os dois grupos em nenhum destes parâmetros avaliados na caracterização da amostra, desta forma consideramos os grupos A e B comparáveis.

Entre as 22 pacientes que participaram do estudo, 8 em

cada grupo terminaram os três meses de acompanhamento. Com relação aos efeitos adversos, 36,4% (4) das pacientes que utilizaram metformina apresentaram efeitos colaterais, todos referentes ao trato gastrointestinal, como náuseas diminuição da consistência das fezes e diarreia leve tendo ocorrido melhora dos sintomas até o final da segunda semana de tratamento em todos os casos (Grupo A – 9,1% (1); Grupo B – 36,4% (4),  $p=0,311$ ). Metade (50%) das pacientes que utilizaram metformina relataram diminuição do apetite.

Após os três meses de estudo observamos, no grupo que utilizou a metformina, redução significativa dos níveis de insulina (Grupo A – 20,37 para 21,42 mcUI/ml, Grupo B – 20,79 para 16,88 mcUI/ml,  $p=0,026$ ) e da resistência insulínica, avaliada pelo aumento da relação glicemia/insulina (Grupo A – 5,86 para 5,30, Grupo B – 4,87 para 6,68,  $p=0,006$ ). Também encontramos redução dos níveis séricos de testosterona livre e colesterol total com elevação dos níveis de HDL colesterol, porém sem significância estatística. Os níveis séricos de LH, FSH, estradiol e DHEAS não apresentaram diferença antes e após o tratamento (tabela I). Após os três meses de estudo, nós não detectamos a presença de ciclos ovulatórios através da dosagem sérica dos níveis de progesterona em nenhum dos dois grupos. O IMC e a relação C/Q não sofreram modificações em ambos os grupos ( $P=0,152$  e  $p=0,645$ , respectivamente). No GRUPO B (metformina), 90% das pacientes tiveram seus ciclos menstruais regularizados, enquanto que no GRUPO A (placebo), apenas uma paciente apresentou ciclos regulares ( $p=0,002$ ). Durante o tratamento, ocorreram pequenas variações no IMC. Como modificações no IMC estão associadas à elevação ou redução da resistência insulínica e dos níveis de androgênios, e a perda de apenas 5% do peso corporal está associado com redução dos níveis de androgênios e regularização do ciclo menstrual em pacientes com SOP, realizamos nosso estudo pela análise de regressão múltipla para evitar que pequenas variações da massa corporal pudessem influenciar na análise final dos dados.

**Tabela I** - Análise geral dos dados, antes e após tratamento com metformina.

	Grupo A- Antes	Grupo A- Após	Grupo B- Antes	Grupo B - Após	P
IMC	28,18 Kg/m <sup>2</sup>	27,82 Kg/m <sup>2</sup>	32,80 Kg/m <sup>2</sup>	33,14 Kg/m <sup>2</sup>	0,152
C/Q	87,33%	89,33%	88,61%	89,4%	0,645
Insulina	20,37 mcUI/ml	21,42 mcUI/ml	20,79 mcUI/ml	16,88 mcUI/ml	0,026
Glicose/insulina	5,86	5,30	4,87	6,68	0,006
Testosterona Total	661,83 Pg/ml	690,11 Pg/ml	626,46 Pg/ml	639,1 Pg/ml	0,576
Testosterona Livre	2,25 ng/ml	2,86 ng/ml	2,58 ng/ml	2,20 ng/ml	0,259
LH	8,51 U/L	6,58 U/L	7,11 U/L	7,9 U/L	0,120
FSH	4,67 U/L	6,37 U/L	6,67 U/L	6,41 U/L	0,888
Estradiol	100,86 Pg/ml	75,51 Pg/ml	89,27 Pg/ml	68,28 Pg/ml	0,478
DHEAS	1837,3 ng/ml	1810,5 ng/ml	2011,6 ng/ml	2172,5 ng/ml	0,476
Triglicérides	100,18 mg/dl	92,5 mg/dl	113,18 mg/dl	94,12 mg/dl	0,289
Colesterol Total	189,72 mg/dl	190,72 mg/dl	195,27 mg/dl	191,25 mg/dl	0,240
HDL colesterol	45,0 mg/dl	47,5 mg/dl	39,18 mg/dl	44,75 mg/dl	0,890
LDL colesterol	123,45 mg/dl	128,12 mg/dl	135,9 mg/dl	129,8 mg/dl	0,315
VLDL colesterol	20,81 mg/dl	21,50 mg/dl	19,81 mg/dl	18,00 mg/dl	0,419

\* Resultados segundo a média dos valores entre os grupos

\*\* Grupo A – Placebo; Grupo B - Metformina

## Discussão:

A observação de que pacientes com SOP tinham riscos aumentados para o desenvolvimento de *diabetes mellitus*, hiperplasia endometrial, câncer de endométrio, dislipidemias e doenças cardiovasculares, determinou uma busca de tratamentos que não abordassem apenas os sinais e sintomas manifestados pela síndrome (irregularidade menstrual, anovulação e hirsutismo), mas também a busca de medidas terapêuticas que evitassem as complicações a longo prazo associadas a estas alterações endócrino-metabólicas (Barbieri & Hornstein, 1988; Dahlgren *et al*, 1991; Dahlgren *et al*, 1992).

Após alguns estudos terem demonstrado a participação da insulina na gênese do hiperandrogenismo na SOP, e da observação de que um estado de resistência insulínica era muito freqüente nestas pacientes, várias pesquisas foram realizadas com o uso de drogas que melhorassem a sensibilidade à insulina, reduzindo a resistência insulínica, entre elas a metformina (Dunaif *et al*, 1988; Nestler & Jakubowicz, 1996).

Velázquez *et al*, em 1994, já descreviam redução dos níveis de androgênios e insulina com a utilização da metformina em pacientes com SOP, estes mesmos autores, publicaram outros dois estudos, em 1997, relatando estes mesmos resultados, entretanto, estes achados foram obtidos através de estudos clínicos prospectivos, sem randomização e sem utilização de grupo controle com placebo. Além disso, devemos observar que em um destes trabalhos ocorreu redução do IMC destas pacientes, o que nos leva ao questionamento sobre se a ação da metformina foi direta, em promover a redução dos níveis de insulina e androgênios, ou indireta, através da diminuição do IMC.

Um dos primeiros estudos randomizados, duplo cego, com a utilização de placebo, foi descrito por Crave *et al*, em 1995, contudo, estes autores não observaram resultados satisfatórios com a utilização da metformina. Nesta linha de pesquisa, Nestler & Jakubowicz, em 1996, publicaram um dos primeiros trabalhos randomizados com a utilização de placebo, em que houve diminuição da resistência insulínica e do hiperandrogenismo, em pacientes com SOP que utilizaram metformina, por quatro semanas. Estes autores encontraram estes resultados, mesmo não havendo alterações no IMC. A utilização desta droga em pacientes com SOP ainda é tema de pesquisa em todo o mundo, sendo poucos os estudos com uma metodologia mais criteriosa. Assim, realizamos este estudo randomizado, duplo cego, com a utilização de grupo controle em uso de placebo, para avaliar o efeito da metformina em pacientes com SOP.

Nossa amostra foi avaliada segundo critérios de comparação pré-estabelecidos para determinarmos se os dois grupos eram comparáveis ou não. Na análise destes critérios encontramos a presença de hirsutismo em 41% das nossas pacientes, estando este achado de acordo com o observado na literatura, mostrando que este achado é uma das importantes manifestações da SOP (Conway *et al*, 1989). Ciclos oligomenorréicos foram descritos em 73% e amenorréia em

27%. Adams *et al* (1986), relataram que a SOP é responsável por até 90% dos quadros de oligomenorréia e 40% das causas de amenorréia secundária. A SOP tem sido apontada como o principal fator de infertilidade por anovulação, sendo responsável por 75% dos casos de infertilidade ovariana (Adams *et al*, 1986; Hull, 1987). Apenas 9% das nossas pacientes apresentaram ciclos ovulatórios à admissão e 45% tinham história progressiva de infertilidade por anovulação.

Diversos estudos têm associado fatores genéticos como sendo um dos responsáveis pelo desenvolvimento da SOP (Hague *et al*, 1986; Franks *et al*, 1997; Guarani *et al*, 1997). Hague *et al*, em 1988, descreveram que os familiares de pacientes com SOP apresentavam determinadas alterações com maior freqüência, entre elas: hiperinsulinemia, hiperandrogenismo, irregularidade menstrual, infertilidade, calvície precoce, intolerância à glicose, *diabetes mellitus* tipo 2. Em nosso estudo, 73% das pacientes apresentavam parentes de primeiro grau com pelo menos um destes critérios, confirmando a importância da pesquisa de antecedentes familiares em pacientes com SOP.

A obesidade tem sido relatada em cerca de 50% das pacientes com SOP, sendo a distribuição de gordura predominantemente do tipo androgênica (Apter *et al*, 1995). Em nossa amostragem 55% das pacientes apresentaram IMC maior que 30, sendo consideradas como obesas. Distribuição de gordura androgênica, ou seja, que apresentavam relação C/Q maior que 0,85, foi encontrada em 91% dos casos.

Quadros de resistência insulínica são descritos com muita freqüência na SOP. Conway *et al*, em 1989, relataram hiperinsulinemia em 32% das pacientes com SOP. Reis *et al* (1995), encontraram níveis elevados de insulina em 86,6% das pacientes obesas com SOP e em 64,4% das pacientes magras com esta síndrome. Em nosso estudo foram encontrados 45,5% de pacientes com diagnóstico de resistência insulínica, ou seja, apresentando níveis elevados de insulina sérica e relação glicose/insulina menor que 4,5. Como nós podemos observar, existem variações com relação à prevalência da resistência insulínica nos diversos estudos que avaliam pacientes com SOP. Provavelmente isto é devido ao fato de ainda não termos uma avaliação simples, com baixa morbidade e uma precisão ideal para este diagnóstico. A curva de tolerância à glicose com dosagens seriadas de insulina tem apresentado uma sensibilidade maior, contudo, sua realização é mais complexa e com maior custo, motivos pelos quais nos levaram a utilizar a relação glicemia/insulina como método diagnóstico para a resistência insulínica.

O hiperandrogenismo é um dos principais elementos na caracterização da SOP. Ronald *et al*, em 1988, descreveram que 60% destas pacientes possuem níveis séricos elevados de testosterona e androstenediona. Em nosso estudo encontramos níveis elevados de testosterona em 73% das pacientes.

Níveis séricos elevados de colesterol total e triglicérides são freqüentes nas pacientes com SOP, caracterizando quadros de dislipidemia que estão associados à maior morbidade nas mulheres portadoras desta síndrome (Barbieri & Hornstein, 1988). Nós encontramos elevação nos níveis séricos destes

lipídeos em 41% dos casos.

Polson *et al* (1988), descreveram ovários com características polimicrocísticas em 96% de pacientes com irregularidade menstrual, num total de 149 pacientes avaliadas. Em nossa amostragem descrevemos 84% de ovários com características típicas de quadros de SOP, sendo que todas estas pacientes apresentavam ciclos irregulares. Este achado nos mostra que a ultra-sonografia é uma importante coadjuvante no diagnóstico da SOP. Fox *et al*, em 1991, descreveram que 100% das pacientes anovulatórias com ovários característicos da SOP apresentavam esta síndrome, enquanto que apenas 18% das pacientes com ovários normais, ao ultra-som, apresentavam sinais de SOP. A ultra-sonografia, entretanto, deve ser associada com os achados clínicos já que em até 20% das mulheres sem SOP, e com ciclos menstruais regulares, podemos encontrar ovários com estas características polimicrocísticas (Polson *et al*, 1988).

A metformina tem sido usada há mais de 30 anos para tratar quadros de resistência insulínica. É uma droga bem tolerada, de baixa toxicidade e baixo custo. Os efeitos adversos relatados com a utilização desta droga ocorrem em cerca de 20% dos casos, são de baixa intensidade e são relativos ao trato gastrointestinal, tais como diarreia leve, náuseas e vômitos. Todos estes efeitos tendem a desaparecer após a primeira semana de tratamento (Bell & Hadden, 1997). Efeitos colaterais foram relatados em 36,5% de nossas pacientes e estavam relacionados, como descrito pela literatura, ao trato gastrointestinal. Estes efeitos desapareceram após a primeira semana de tratamento, com exceção de uma paciente, em que a diarreia persistiu por mais tempo, tendo sido suspenso o tratamento.

Outro achado relativo ao uso da metformina que ocorre com muita frequência é a diminuição do apetite (Bailey *et al*, 1986). Em nosso estudo, 50% das pacientes relataram anorexia leve. Este achado é, em muitos casos, considerado como aliado no tratamento da SOP, já que a perda de peso contribui para a resolução do quadro clínico desta síndrome (Johnson *et al*, 1993).

Com a utilização da metformina o retorno da ciclicidade menstrual tem sido relatado em até 95% das pacientes com SOP (Velazquez *et al*, 1997). Em nossa avaliação, após três meses da administração da metformina, o retorno da regularidade menstrual foi encontrado em 90,0% das nossas pacientes, enquanto que no grupo que utilizou placebo, apenas 9% das pacientes relataram ciclos menstruais regulares. Esta diferença entre os grupos teve significância estatística e representa uma das vantagens na utilização da metformina como opção terapêutica da SOP.

Além da ciclicidade menstrual, foram analisados outras variáveis em nosso estudo, com o objetivo de avaliar os efeitos da utilização da metformina em pacientes com SOP: IMC, relação C/Q, níveis séricos de insulina, relação glicemia/insulinemia, testosterona total, testosterona livre, LH, FSH, estradiol, progesterona, DHEAS, colesterol total, frações e triglicérides.

A perda de peso nas pacientes com SOP está associada com normalização dos níveis de androgênios e dos ciclos menstruais (Pasquali *et al*, 1997). Pasquali *et al*, em 1985,

descreveram que diminuição de apenas 5% do peso corporal pode ser eficaz nestes casos. Uma crítica que vem sendo feita em alguns estudos envolvendo a utilização da metformina é o fato de não haver controle da variação de peso destas pacientes. Por isso, em nosso estudo avaliamos as variações do IMC nas pacientes e o estudo de cada uma das variáveis pesquisadas foi realizado através da análise de regressão múltipla com o objetivo de controlar a influência de pequenas modificações no IMC durante o tratamento.

Encontramos também redução significativa dos níveis séricos de insulina e da resistência insulínica nas pacientes que utilizaram a metformina em relação ao grupo controle. Os níveis de testosterona livre e colesterol total, também foram reduzidos, com a utilização da metformina, porém, sem significância estatística. Os níveis de HDL foram elevados, entretanto, nesta avaliação o valor de p, também foi maior que 0,05. Provavelmente esta não significância estatística se deve a nossa pequena amostragem, exigindo um número de casos maior para ser estudado. A observação de que houve redução dos níveis de testosterona livre apenas, e não da testosterona total, está de acordo com um dos mecanismos descritos para a ação da metformina, já que esta droga reduz os níveis de insulina e, este hormônio, atua a nível hepático reduzindo a produção de SHBG, elevando a fração livre da testosterona (Nestler & Jakubowicz, 1996).

A redução da resistência insulínica seguida da diminuição dos níveis séricos de insulina obtidos com a utilização da metformina apresentam grandes vantagens para o tratamento destas pacientes. Primeiro é o fato deste medicamento estar atuando diretamente no mecanismo que é considerado, atualmente, um dos principais fatores etiológicos desta síndrome (Nestler & Jakubowicz, 1996; Morin-Papunen *et al* 1998). Além disso, estados de resistência insulínica estão associados a riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de diabetes tipo 2, o que torna a metformina uma excelente opção nestes casos. A utilização desta droga tem sido associada à redução dos níveis de colesterol com aumento dos níveis de HDL por ação direta, independente da perda de peso e da redução dos níveis de androgênios (Bailey & Natrass, 1988). Este mecanismo de ação é mais um fator importante na prevenção de complicações futuras das pacientes com SOP, já que estas mulheres tendem a desenvolver estados de dislipidemias com mais frequência do que a população geral (Barbieri & Hornstein, 1988). O retorno dos ciclos menstruais, que é obtido com muita frequência após a utilização da metformina, possivelmente exerce um importante papel na prevenção de hiperplasia e do câncer endometrial (Velazquez *et al*, 1997; Morin-Papunen, 1998).

Não há dúvida que a SOP deva ser encarada como uma entidade clínica complexa, com repercussões sistêmicas imediatas e futuras, contribuindo para aumentar a morbidade, e talvez até a mortalidade destas pacientes. Nosso estudo demonstrou que a metformina é uma real opção terapêutica para o tratamento da SOP, sendo uma droga bem tolerada e eficaz em restabelecer a ciclicidade menstrual e reduzir os níveis de insulina destas pacientes.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To evaluate the effects of the use of metformin on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

**TYPE OF STUDY:** Randomized double blinded study.

**MATERIAL E METHOD:** 22 patients with PCOS diagnosis were randomized in two groups: Group A, control (placebo) and Group B, which used metformin 850 mg, 12/12 h. These drugs were used for 3 months. We realized laboratorial exams and ultrasonographics evaluations and a detailed questionnaire before and after the study.

**RESULTS:** There was a significant decrease of the insulin levels and the insulin resistance on the metformin group, besides, 90% of this patients had their menstrual cycle regularized. We also, observed a decreased, but not significant, in the androgens, triglicerides, cholesterol levels with an increase of the HDL levels. The metformin was well tolerated.

**CONCLUSION:** Metformin is an option for the PCOS treatment, had a good tolerability and is effective to re-establish the menstrual ciclicity and decrease the insulin levels of this patients

**UNITERMS:** Polycystic Ovary Syndrome; PCOS; Insulin Resistance; Chronic Anovulation; Hyperandrogenism; Metformin.

## Referências Bibliográficas

- Adams J, Polson DW, Frank SS.** Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J*, 1986;293:355-359.
- Apter D, Butzowt, et al.** Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescents girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995;80:2966-2973.
- Bailey CJ, Flatt PR, et al.** Anorectic effect of metformin in lean and genetically obese hyperglycaemic (ob/ob) mice. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1986;282:233-237.
- Bailey CJ, Natrass M.** Treatment-metformin. *Clin Endocrinol Metab*, 1988;2:455-476.
- Barbieri RL, Hornstein MD.** Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. *Endocrinol Metabol Clin N Am*, 1988;17:685-703.
- Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, et al.** Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992;74: 1355-1361.
- Conway GS, Honour JW, Jacobs HS.** Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol*, 1989;30:459-470.
- Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Déchaud H, Puget M.** Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995;80:2057-2062.
- Dahlgren E, Friberg LG, et al.** Endometrial carcinoma: ovarian dysfunction- a risk factor in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1991;41:143-150.
- Dahlgren E, Janson PO, et al.** Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956-65. A long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*, 1992;57:505-513.
- De Fronzo RA, Barzilai NIR, Simonson DC.** Mechanism of metformin action on obese and lean non-insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991;73:1294-1301.
- Devane GW, et al.** Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovary disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1975;121:496-501.
- Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A.** The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988;66:131-139.
- Ferriman D, Gallwey JD.** Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1961;21:1440-1447.
- Fox R, Cirrigan E, Thomas PG, et al.** Oestrogen and androgen states in oligo-amenorrhoeic women with polycystic ovaries. *Br J Obstet. Gynecol.*, 1991;98:294-299.
- Frank SS.** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 1995;333:853-861.
- Frank SS.** Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol*, 1989;31:87-95.
- Futterweit W.** Polycystic ovarian disease. *Clinical Perspectives in Obstetrics and Gynecology*. New York, Springer Verlag, p.105, 1984.
- Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al.** Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*, 1997;6:397-402.
- Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TEA, Jacobs HS.** Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol*, 1988;29:593-605.
- Hull MGR.** Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol. Endocrinol*, 1987;1:235-245.
- Johnson AB, Webster JM, et al.** The impact of metformin on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen syntheses activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism*, 1993;42:1217-1223.
- Marinho RM, Sabino SM, Melo MAB.** Uso do metformin no tratamento da síndrome de ovários policísticos. *Femina*,

1999;27:153-158.

**Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokunen A, Martikainen HK.** Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 1998;69:691-696.

**Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Decrease in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 1996;335:617-623.

**Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997;82:4075-4079.

**Pasquali R, Fabbri R, et al.** Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex-hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 1985;154:139-144.

**Pasquali R., Casimirri F, et al.** Weight control and its beneficial effects on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 1997;12: suppl 82-87.

**Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al.** Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *Lancet*, 1988;1:870-872.

**Reis RM, Foss MC, et al.** Insulin secretion in obese and non-

obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol*, 1995;9:45-50.

**Ronald L, et al.** Clinical manifestations of polycystic ovary disease. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 1988;4:621-636.

**Rosenfield RL.** Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. *Clin Endocrinol Metab*, 1986;15:341-362.

**Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1935;29:181-191.

**Velázquez EM, Acosta A, Mendoza SG.** Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 1997;90:392-395.

**Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ.** Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*, 1994;43:647-654.

---

**Conflito de interesses:** não relatado

---

Recebido em: 04/06/2001

Aprovado em: 25/07/2001

## Anúncio

# Percepção do sangramento mensal entre usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados

Perception of monthly bleeding between hormonal contraceptive users

Rogério Bonassi Machado, César Eduard/o Fernandes, Edna Marina Cappi Maia  
Carolina Ferrari Innocente, Álvaro da Cunha Bastos

## RESUMO

**OBJETIVOS:** avaliar a percepção de usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados (COCs) acerca do sangramento de privação durante o uso da pílula. Estabelecer o percentual de mulheres que utilizam pílulas sem pausa, incluindo as justificativas para tanto, além da preferência quanto ao padrão de sangramento durante o uso de contraceptivos orais.

**CASUÍSTICA E MÉTODOS:** foram estudadas 231 mulheres, usuárias de COCs, com idade média de  $27,4 \pm 6,9$  anos, separadas em 3 grupos: pacientes, médicas e estudantes de medicina. As participantes responderam a questionário pré-estabelecido, contendo questões sobre a necessidade ou não do sangramento durante a pausa contraceptiva, incluindo as razões que justificassem o sangramento mensal, além da possibilidade de uso de contraceptivos sem pausa e, ainda, sobre a periodicidade ideal do sangramento na vigência do uso de COC.

**RESULTADOS:** o sangramento durante a pausa contraceptiva foi considerado necessário por 58,4% das mulheres entrevistadas, com tendência decrescente entre pacientes (68,8%), estudantes (50,0%) e médicas (29%), com significância estatística ao se compararem pacientes e médicas (OR = 5,4; IC 95% = 2,14 – 13,92). A principal justificativa para o sangramento mensal foi a tentativa de se aproximar do natural, sem diferença entre os grupos. O uso sem pausa de contraceptivos foi referido por 36% da amostra, sendo o maior percentual observado entre as médicas (67,8%), também com diferença significativa em relação ao grupo de pacientes. Ao se questionar sobre o padrão de sangramento ideal na vigência do uso de COC, 61,5% das mulheres entrevistadas preferiram ter o sangramento a cada 3, 6, 12 meses ou mesmo nunca; 38,5% preferiram o sangramento mensal.

**CONCLUSÕES:** pode-se observar a influência do conhecimento sobre os COCs como fator preponderante na percepção do sangramento mensal durante o uso da pílula. Aproximadamente um terço das pacientes estudadas já utilizaram pílulas sem pausa na tentativa de suprimir o sangramento mensal. Ainda, a maior parte das mulheres avaliadas não preferiu o sangramento mensal durante o uso do contraceptivo.

**UNITERMOS:** Anticoncepcional oral; Sangramento; Menstruação

## Introdução

Desde sua introdução, no início da década de 60, os contraceptivos hormonais orais combinados (COCs) representam a forma mais utilizada de anticoncepção em todo o mundo. Estima-se que 90 milhões de mulheres sejam usuárias dessa modalidade contraceptiva, atribuindo-se a elevada aceitação do método à alta eficácia, facilidade de uso e baixa taxa de eventos adversos (International Federation of Fertility Societies, 1999).

O uso clássico dos COCs inclui a administração cíclica, em geral por 21 dias, seguida de pausa de 7 dias entre os

comprimidos, período onde ocorre o sangramento decorrente da privação hormonal, após a suspensão do uso. Embora não idealizada inicialmente com o propósito da pausa mensal (Pincus, 1965), o regime clássico de uso da pílula anticoncepcional apresenta como racionalidade a tentativa de se aproximar de um ciclo menstrual normal.

No entanto, a aceitação do sangramento mensal entre usuárias vem sendo motivo de discussão, seguindo a tendência atual de se questionar os benefícios da menstruação entre as mulheres. Avaliando jovens até 19 anos, Abraham *et al* (1985) concluíram ser a menstruação incômoda e inconveniente em 80% das entrevistadas, que referiram o desejo de evitar o período, se fosse possível. Embora os meios de comunicação disponibilizem dados semelhantes, inclusive para o Brasil, a literatura médica carece de estudos com metodologia pertinente ao se tratar do assunto.

Da mesma maneira, são escassos os relatos sobre o conhecimento e opinião de usuárias quanto ao sangramento

Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí – São Paulo  
Endereço para correspondência:  
Dr. Rogério Bonassi Machado  
Rua do Retiro, 395  
CEP 13209-000 – Jundiaí – São Paulo

mensal durante a pausa do contraceptivo oral. O sangramento durante a pausa contraceptiva deve-se fundamentalmente à privação hormonal, sendo suprimidos os níveis de gonadotrofinas, à semelhança do estradiol e da progesterona, que se mantém em patamar constante durante o tempo que o COC for utilizado; o endométrio encontra-se com padrão secretor, tendendo à atrofia, em decorrência da ação progestacional predominante (Speroff & DeCherney, 1993). Por sua vez, o substrato fisiológico da menstruação normal inclui intensa flutuação hormonal, além de aspectos histológicos endometriais definidos - proliferativo e secretor - respectivamente, na primeira e segunda metade do ciclo (Speroff *et al*, 1994). Pode-se depreender do exposto que o grau de conhecimento das diferenças entre a menstruação normal e o sangramento por privação durante a pausa contraceptiva representa elemento preponderante, sendo razoável considerar que diferentes opiniões sejam obtidas, de acordo como o nível sócio cultural envolvido.

Rutter *et al* (1988) estudaram 178 usuárias de contraceptivos orais, separando-as em grupo de 158 pacientes e 20 médicas. Ao se considerar a justificativa para o sangramento durante a pausa contraceptiva, observaram diferenças importantes entre os grupos, denotando a influência do conhecimento dos mecanismos que levam ao sangramento.

A necessidade do sangramento mensal durante o uso de COC foi justificada como uma forma de permitir o funcionamento normal do organismo por 60% das pacientes. No grupo de médicas, 33% responderam da mesma forma. Em 25% das médicas a razão apontada para a pausa mensal durante o uso de COC referiu-se ao controle do ciclo, motivo assinalado por 14% das pacientes.

Diante do pequeno número de publicações e de aspectos ainda controversos, objetivou-se, nesse estudo, avaliar a percepção de usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados acerca do sangramento de privação durante o uso da pílula, em particular sobre a necessidade e as razões para a pausa mensal. Ainda, procurou-se estabelecer o percentual de mulheres que utilizam pílulas sem pausa, incluindo as justificativas para tanto, além da preferência quanto à periodicidade do sangramento durante o uso de contraceptivos orais.

## Casística e métodos

Foram avaliadas 231 usuárias atuais de contraceptivos orais combinados (COCs), com idade média de  $27,4 \pm 6,9$  anos, através de questionário pré-estabelecido, contendo cinco questões com alternativas previamente elaboradas - do tipo teste de múltipla escolha. O quadro 1 expõe o questionário utilizado no estudo.

Todas as mulheres foram entrevistadas por um único investigador, responsável pelo preenchimento dos dados obtidos em ficha clínica própria. Os dados de identi-

cação continham as iniciais da participante e a idade. O tempo de uso do COC foi referido como menor que um ano, entre um e dois anos, de dois a quatro anos e maior que quatro anos. As questões referentes à opinião pessoal da participante quanto aos aspectos do sangramento durante o uso de COCs iniciaram-se pela necessidade ou não do sangramento mensal na pausa do contraceptivo, optando-se pelas alternativas "sim" ou "não". As participantes que responderam sim passaram, a seguir, a justificar a necessidade do sangramento durante o COC, optando por uma ou mais das seguintes alternativas: o sangramento é necessário para se tentar aproximar o organismo do natural; para "limpar" o organismo dos hormônios, reduzindo a quantidade destes; para saber que não engravidou; para prevenir sangramento inesperado durante o uso do COC; ou para prevenção do câncer.

A terceira questão referiu-se à mudança na forma de prescrição do anticoncepcional. Foi investigado o hábito de se utilizar a pílula por um ou mais ciclos consecutivos, sem pausa, obtendo-se respostas de acordo com as opções de nunca ter mudado a forma de prescrição clássica dos COCs, ou se já fez uso de pílulas sem pausa entre as cartelas. Entre as mulheres que responderam ter utilizado a pílula por dois ou mais ciclos consecutivos sem pausa, foi investigado o motivo para a mudança na prescrição original, optando-se entre as alternativas "por conveniência (festas, viagem, opção pessoal)" ou "para evitar sintomatologia indesejável no período de pausa contraceptiva".

A preferência das participantes em relação ao padrão de sangramento durante o uso do COC foi investigada através da questão "se pudéssemos fazer uma pílula especial para você, mantendo a eficácia e sem nenhum efeito colateral, como você preferiria menstruar, durante o uso dessa pílula?". As alternativas de resposta incluíram: "gostaria de menstruar mensalmente", "a cada três meses", "a cada 6 meses", "uma vez por ano" e "nunca".

Os questionários foram adequadamente respondidos por 138 pacientes dos ambulatórios de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), por 62 alunas do curso de graduação em Medicina da FMJ e por 31 médicas de diferentes especialidades que atuam na instituição, constituindo-se, então, os três grupos de participantes, denominados de "pacientes", "estudantes" e "médicas". A tabela I apresenta as características etárias dos três grupos, bem como o tempo de utilização de contraceptivos hormonais orais combinados.

Os dados referentes à necessidade do sangramento mensal e ao percentual de mulheres que utilizaram ou não pílulas sem pausa foram submetidos à análise estatística, utilizando tabela 2 x 2 com cálculo do *Odds Ratio* (OR), considerando o grupo de médicas como referência, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os outros parâmetros avaliados foram expressos por meio de medidas descritivas.



**Quadro 1** - Questionário utilizado para avaliação de 231 usuárias de contraceptivos hormonais orais

Iniciais \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ anos

**Tempo de uso de COC**

( ) menos de 1 ano ( ) de 1 a 2 anos ( ) de 2 a 4 anos ( ) mais de 4 anos

**Em sua opinião, há necessidade de menstruar durante o uso de pílulas anticoncepcionais?**

( ) sim ( ) não

**Em sua opinião, qual é o motivo pelo qual a mulher deve menstruar após o término de cada cartela da pílula?**

( ) para tentar se aproximar do que é natural  
 ( ) para "limpar" o organismo dos hormônios  
 ( ) para saber que não está grávida  
 ( ) para prevenir sangramentos inesperados no meio da cartela  
 ( ) para prevenir câncer  
 ( ) para evitar outros sintomas  
 ( ) outros: (descrever)

---

**Você já mudou a maneira de tomar a sua pílula propositalmente (por exemplo, emendando uma cartela a outra para evitar sangramento)?**

( ) não  
 ( ) sim, raramente  
 ( ) sim, ocasionalmente  
 ( ) sim, frequentemente

**Qual o motivo para a utilização por mais de 21 dias consecutivamente?**

( ) por conveniência, ou ocasião especial (festa, viagem, etc)  
 ( ) para evitar sintomas no período de pausa da pílula  
 ( ) nunca alterei o esquema de uso da pílula

**Se pudéssemos fazer uma pílula especial para você, mantendo a eficácia e sem nenhum efeito colateral, como você preferiria menstruar, durante o uso dessa pílula?**

( ) gostaria de menstruar mensalmente  
 ( ) a cada 3 meses  
 ( ) a cada 6 meses  
 ( ) uma vez por ano  
 ( ) nunca

**Tabela 1** - Média e desvio-padrão (d.p.) da idade e tempo de utilização de COC em 231 mulheres, separadas em 3 grupos – pacientes, estudantes de medicina (estudantes) e médicas.

	Pacientes	Estudantes	Médicas	Total
<b>Idade (média + d.p.)</b>	29,2 ± 7,6	22,3 ± 2,1	29,7 ± 5,0	27,4 ± 6,9
<b>Tempo de uso de COC</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
< 1 ano	23 (16,6)	20 (32,2)	4 (12,9)	47(20,3)
De 1 a 2 anos	23 (16,6)	16 (25,8)	6 (19,3)	45 (19,6)
De 2 a 4 anos	27 (19,5)	17 (27,4)	9 (29,0)	53 (22,9)
> 4 anos	65 (47,1)	9 (14,5)	12 (38,7)	86 (37,2)

## Resultados

A necessidade do sangramento mensal durante a pausa do COC está descrita na tabela II. Observou-se que as respostas quanto à necessidade do sangramento foram significativamente diferentes entre os grupos analisados. O maior percentual de respostas positivas quanto à necessidade do

sangramento foi observado entre as pacientes (68,8%). Em contraste, apenas 29% das médicas consideraram necessário o sangramento na pausa contraceptiva, o mesmo referido por metade do grupo de estudantes de medicina. A comparação entre as respostas de médicas e pacientes obteve significância estatística (OR = 5.4; IC 2.14 – 13.92).

**Tabela II.** Opinião de 231 mulheres quanto à necessidade ou não do sangramento durante a pausa do uso de COCs.

<b>Necessidade de sangramento mensal</b>			
	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Pacientes</b>	95 (68,8)	43 (31,2)	5.4 (2.14 – 13.92)
<b>Estudantes</b>	31 (50,0)	31 (50,0)	2.4 (0.89 – 6.83)
<b>Médicas</b>	9 (29,0)	22 (71,0)	
<b>Total</b>	135 (58,4)	96 (41,6)	

IC = intervalo de confiança

Entre as mulheres que responderam positivamente quanto à necessidade do sangramento durante a pausa mensal contraceptiva, a justificativa predominante referiu-se à tentativa de se aproximar do ciclo menstrual natural, nos três grupos analisados.

Estão expostas na tabela III as justificativas encontradas pelas mulheres para a necessidade do sangramento durante a pausa dos COCs.

**Tabela III.** Justificativas apontadas pelas mulheres entrevistadas para a necessidade do sangramento durante a pausa dos COCs.

	<b>Pacientes</b>	<b>Estudantes</b>	<b>Médicas</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tentativa de se aproximar do natural</b>	45 (47,3)	23 (74,1)	6 (66,6)
<b>“limpar” o organismo dos hormônios</b>	43 (45,2)	2 (6,4)	0 (0,0)
<b>Saber que não engravidou</b>	26 (27,2)	19 (61,2)	2 (22,2)
<b>Prevenir sangramento inesperado</b>	2 (2,1)	2 (6,4)	6 (66,6)
<b>Prevenção do câncer</b>	6 (6,3)	2 (6,4)	0 (0,0)

\* uma ou mais respostas de cada participante foram aceitas.

**Tabela V.** Razões para o uso sem pausa dos COCs

	<b>Pacientes</b>	<b>Estudantes</b>	<b>Médicas</b>	<b>Total</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Conveniência, motivo pessoal</b>	26 (83,8)	23 (74,1)	18 (85,7)	67 (80,7)
<b>Evitar sintomatologia no período de pausa</b>	5 (16,2)	8 (25,9)	3 (14,3)	16 (19,3)

Observou-se, no grupo de pacientes, desejo de sangramento trimestral em 22 (15,9%) casos, semestral em 15 (10,8%), anual em 14 (10,1%), sendo que nunca ter sangramento foi referida por 22 (15,9%) das mulheres.

Entre as estudantes do curso médico, 18 (29%) optaram pela opção de nunca mais menstruar, 11 (17,7%) preferi-

A alteração na forma de uso do contraceptivo oral, evitando-se a pausa em pelo menos dois ciclos consecutivos foi referido por 83 (36%) das mulheres avaliadas. Também foram observadas diferenças significativas entre o grupo de médicas e pacientes, conforme exposto na tabela IV.

**Tabela IV.** Utilização de COCs por mais de um ciclo consecutivo sem pausa, em 231 mulheres separadas em 3 grupos.

<b>Uso de COC sem pausa</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)</b>
<b>Pacientes (n=138)</b>	107 (77,5)	31 (22,5)	7.25 (2.87 – 18.63)
<b>Estudantes (n =62)</b>	31(50,0)	31 (50,0)	2.10 (0.78 – 5.73)
<b>Médicas (n = 31)</b>	10 (32,2)	21 (67,8)	
<b>Total (n=231)</b>	148 (64,0)	83 (36,0)	

A principal razão apontada para o uso continuado de contraceptivos orais correspondeu a conveniência ou motivos pessoais, observado por 67 (80,7%) das participantes do estudo (tabela V).

Em 16 (19,3%) das mulheres a principal motivação para a extensão no uso de COCs referiu-se ao desejo de se evitar eventual sintomatologia no período da pausa.

A tabela VI expõe a preferência das mulheres estudadas em relação ao padrão de sangramento ideal durante o uso de COC, em resposta à questão hipotética que propõe um contraceptivo isento de efeitos colaterais. O sangramento mensal foi preferido por 89 (38,5%) das participantes.

Entre as participantes que não preferiram sangramento mensal durante o COC ideal, 53 (22,9%) responderam que nunca desejariam menstruar, 41 (17,7%) preferiram ter o sangramento em intervalos de 3 meses, 29 (12,5%) a cada 6 meses e 19 (8,2%) gostariam de sangrar uma vez ao ano.

ram o sangramento trimestral, 9 (14,5%) o semestral e 5 (8%) o intervalo anual. Igualmente, 13 (41,9%) das médicas desejariam nunca apresentar sangramento durante o uso da pílula idealizada, 8 (25,8%) optaram pelo sangramento trimestral e 5 (16,1%) pelo intervalo semestral.

**Tabela VI.** Preferência de 231 mulheres quanto ao padrão de sangramento ideal durante o uso de COC.

Intervalo do sangramento	Pacientes n (%)	Estudantes n (%)	Médicas n (%)	Total n (%)
Mensal	65 (47,1)	19 (30,6)	5 (16,1)	89 (38,5)
A cada 3 meses	22 (15,9)	11 (17,7)	8 (25,8)	41 (17,7)
A cada 6 meses	15 (10,8)	9 (14,5)	5 (16,1)	29 (12,5)
Uma vez ao ano	14 (10,1)	5 (8,0)	0 (0,0)	19 (8,2)
Nunca	22 (15,9)	18 (29,0)	13 (41,9)	53 (22,9)

## Discussão

A média etária de  $27,4 \pm 6,9$  anos da casuística avaliada encontra-se em concordância com a maioria dos estudos, que considera o uso predominante de contraceptivos orais entre mulheres de 20 a 29 anos (Selwood & Leeton, 1981; Siedlecky, 1986), embora, ao se estratificar os dados, a tendência foi de maior média etária nos grupos de médicas ( $29,2 \pm 7,6$ ) e pacientes ( $29,7 \pm 5,0$ ).

A utilização de pílulas como método contraceptivo foi relacionado à maior nível de instrução e menor faixa etária entre mulheres inglesas (Clare, 1983). Pelas características do nosso país procurou-se analisar comparativamente diferentes usuárias de COC. Optou-se, nesse estudo, pela identificação de três grupos distintos: pacientes, estudantes de medicina e médicas. No primeiro grupo, não foram avaliadas pacientes atendidas no setor de planejamento familiar, que inclui medidas educativas rotineiramente aplicadas às usuárias, a fim de minimizar um viés de tendência na análise final dos dados.

O desenho teórico do estudo previa, dessa maneira, influência crescente do grau de conhecimento acerca do uso de contraceptivos entre pacientes, estudantes e médicas, uma vez que essa variável é apontada como fator preponderante ao se considerar a opinião de usuárias sobre uso de COC (Rutter *et al*, 1988).

A análise da presente casuística demonstrou considerar-se necessário o sangramento durante a pausa de uso do COC em 58,4% das mulheres estudadas, e desnecessário em 41,6% (tabela II). O sangramento mensal foi considerado necessário de forma decrescente entre pacientes, estudantes e médicas, em 68,8%, 50% e 29%, respectivamente. Ao contrário, porém também correspondendo a diferenças significativas, houve tendência crescente em não se considerar necessário o sangramento durante a pausa contraceptiva entre pacientes (31,2%), estudantes (50%) e médicas (71%). Dispõe-se de poucos dados comparativos na literatura acerca dessa questão, uma vez que a maioria dos relatos refere-se à menstruação normal, e não ao sangramento durante o uso de pílulas. Entre mulheres australianas usuárias de pílulas, demonstrou-se haver necessidade do sangramento mensal em 83% das pacientes e em 60% das médicas (Rutter *et al*, 1988). As diferenças podem refletir a tendência atual de se questionar os benefícios da menstruação, associada ao grau de

conhecimento do mecanismo de sangramento durante o uso de contraceptivos entre as mulheres analisadas em nosso estudo.

A tentativa de se aproximar de um ciclo menstrual natural foi apontado como a principal justificativa para o sangramento mensal durante a pausa contraceptiva (tabela III), corroborando os achados de Rutter *et al* (1988), em estudo conduzido na Austrália. De acordo com esses autores, 60% das pacientes e 33% das médicas indicaram ser esse o principal motivo para a pausa contraceptiva. Nesse sentido, diferenças em nossa população podem ser nitidamente observadas, uma vez que 47,5% e 66,6% das pacientes e médicas, respectivamente, responderam dessa forma. Críticas quanto às diferenças apresentadas podem situar-se na comparação entre dados de épocas diferentes, com tendências culturais próprias de cada país. No entanto, embora não se relacionando aos aspectos atuais quanto ao questionamento dos benefícios da menstruação normal, advém do mesmo período a publicação, do mesmo grupo de autores australianos, apontando para 80% de jovens que consideravam a menstruação incômoda (Abraham *et al*, 1985). Assim, esperar-se-ia menor taxa de aceitação do sangramento entre usuárias contraceptivas naquele país, o que efetivamente não ocorreu.

A redução da dose hormonal utilizada durante a contracepção oral, muitas vezes referida pela usuária como “limpar” o organismo dos hormônios, é motivo bastante comum na prática diária para justificar a pausa contraceptiva, em que pese a falta de consistência fisiológica para a afirmativa. Pode-se considerar essa resposta como indicativo quanto ao grau de conhecimento sobre os COCs, uma vez que 45,3% das pacientes consideraram essa alternativa pertinente, comparadas a 6,4% das estudantes e não referida por nenhuma médica. Taxa semelhante foi observada por Rutter *et al* (1988), cuja resposta foi obtida por 28% das pacientes e nenhuma médica.

Os resultados de nosso estudo mostram diferenças no percentual de mulheres que acreditaram ser necessário o sangramento durante a pausa contraceptiva na tentativa de atestar a eficácia do método, como forma de saber que não estaria grávida. Embora também desprovida de racional fisiológico, essa resposta foi referida por 34,8% das mulheres, sendo o maior taxa entre as estudantes (61,2%), pacientes (27,2%) e médicas (22,2%). Entre as mulheres australianas avaliadas por Rutter *et al* (1988), obteve-se essa justificativa em 16% das pacientes e 8% das médicas.

Somente 7,4% das mulheres avaliadas referiram a

prevenção do sangramento irregular como motivo para a pausa contraceptiva. Nesse aspecto, houve tendência crescente para a resposta entre pacientes (2,1%), estudantes (6,4%) e médicas (66,6%), mostrando a influência do conhecimento sobre o método contraceptivo e suas características de uso. O mesmo pode ser observado ao se comparar pacientes, estudantes e médicas que consideraram a prevenção do câncer como o motivo para a pausa mensal. A justificativa, totalmente inadequada, foi aventada por 6,3% das pacientes, 6,4% das estudantes e nenhuma médica, também corroborando a casuística australiana (Rutter *et al*, 1988), que obteve essa resposta em 9% das pacientes e nenhuma médica.

A supressão do sangramento durante a pausa contraceptiva, através da utilização de pílulas continuamente, representa alternativa no contorno de eventos adversos que ocorrem nesse período, em entidades clínicas como distúrbios hematológicos e endometriose, entre outros, além da opção pessoal, evitando o sangramento por conveniência da paciente (Sulak *et al*, 1997). A aceitação da alteração na maneira clássica do uso do contraceptivo está intimamente relacionada à concepção da necessidade ou não do sangramento pela usuária do COC. Ainda que a prescrição de contraceptivos sem pausa seja informalmente referida entre médicos e pacientes, poucos são os relatos sobre essa peculiaridade na literatura pertinente. Pode-se observar que 36% das mulheres avaliadas utilizaram-se por algum período do artifício de suprimir o sangramento durante a pausa contraceptiva através do uso continuado de COC (tabela 4). Entre os grupos por nós avaliados observou-se diferenças significativas entre pacientes, estudantes e médicas, que referiram o uso contínuo em 22,5%, 50% e 68,7%, respectivamente. Embora seja indiscutível a prescrição de pílulas continuamente em situações clínicas definidas, o principal motivo para tanto foi a conveniência pessoal (tabela V). Os resultados corroboram os achados de Rutter *et al* (1988), que demonstraram hábito de supressão do sangramento através do uso de pílulas continuamente em 43% das pacientes e 46% das médicas, sendo também o principal motivo questões referentes à conveniência pessoal da usuária.

Alterações no intervalo do sangramento durante o uso de pílulas são aventados há tempos. O regime de administração de COC por três ciclos consecutivos, obtendo-se sangramento trimestral, foi estudado por Miller e Smith (1975). Mais de 80% das usuárias aprovaram o esquema trimestral, desejando continuar o regime por tempo indeterminado. Proposições de dois ou mais ciclos consecutivos de COC também são descritos, com resultados satisfatórios (de Voogd, 1991; Kornaat *et al*, 1992; Cachrimanidou *et al*, 1993; Kovacs, 1994).

Avaliamos a preferência quanto ao padrão de sangramento ideal durante o uso de uma pílula hipotética, isenta de efeitos colaterais e de eficácia máxima (tabela 6). Curiosamente, embora em nossa casuística 58,4% das mulheres consideraram necessário o sangramento durante a pausa contraceptiva, apenas 38,5% preferiram o sangramento mensal como padrão quando do uso da pílula ideal. O sangramento mensal foi preferido em ordem decrescente entre pacientes (47,1%), estudantes (30,6%) e médicas (16,1%).

Sangramento em intervalos de três, seis ou doze meses

foi referido por 38,4%, sendo que 22,9% das mulheres prefeririam nunca ter o sangramento durante o uso de COC. Observou-se correlação significativa entre estudantes e médicas e a tendência em se evitar o sangramento mensal, quando comparado ao grupo de pacientes. Nossos achados diferem da casuística australiana (Rutter *et al*, 1988), onde a preferência pelo sangramento mensal foi aventada por 54% das pacientes e 45% das médicas.

Em conclusão, pode-se demonstrar que o nível cultural e o conhecimento específico sobre os COCs interferiu na importância dada pelas pacientes sobre a ausência de sangramento ou à sua periodicidade, quando do uso desses esteróides sexuais para fins contraceptivos.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** to evaluate perception of contraceptive users concerning withdrawal bleeding during pill's use. To establish percentage of women who use pills without break, including justifications for in such a way, beyond the preference of bleeding pattern during contraceptive use.

**MATERIAL AND METHODS:** 231 oral contraceptive users had been studied, with average age of 27.4 + 6.9 years, separate in 3 groups: patients, doctors and medicine students. All participants had answered a questionnaire, contend questions on the necessity or not of bleeding during contraceptive break, including the ratios so that they justified the monthly withdrawal bleeding, beyond the possibility contraceptive use without break and, finally, on the ideal regularity of bleeding in COC use.

**RESULTS:** withdrawal bleeding in contraceptive break was considered necessary by 58.4% of interviewed women, with decreasing trend between patients (68.8%), students (50.0%) and doctors (29%), with significance statistics comparing patients and doctors (OR = 5.4; IC 95% = 2.14, 13.92). The main reason for the monthly bleeding was the attempt of approaching to natural menstrual cycle, without difference between the groups. The oral contraceptive use without break was related by 36% of the sample, being the observed percentile greater between the doctors (67.8%), also with significant difference in relation to the group of patients. If questioning on ideal bleeding pattern in oral contraceptive use, 61.5% preferred to have bleed to each 3, 6, 12 months or exactly never; 38.5% had preferred monthly bleeding.

**CONCLUSIONS:** the influence of knowledge can be observed as preponderant factor in the perception of monthly withdrawal bleeding during pill's use. Approximately one third had used pills without break in the attempt to suppress the monthly bleeding. In addition, most of evaluated women did not prefer the monthly withdrawal bleeding during contraceptive use.

**UNITERMS:** Oral contraceptive; Withdrawal bleeding; Menstruation

## Referências Bibliográficas

- Abraham S, Fraser IS, Gebiski V.** Menstruation, menstrual protection and menstrual cycle problems: the knowledge, attitudes and practices of young Australian women. *Med J Aust* 1985;142:247.
- Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S et al.** Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception* 1993;48:205.
- Clare AW.** Psychiatric and social aspects of premenstrual complaint. *Psychol Med* 1983; 13:1.
- De Voogd WS.** Postponement of withdrawal bleeding with a monophasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinylestradiol. *Contraception* 1991; 44:107.
- International Federation of Fertility Societies.** Consensus conference on combination oral contraceptives and cardiovascular disease. *Fertil Steril* 1999; 71(6) suppl 3, 1S-6S.
- Kornaat H, Geerdink MH, Klitsie JW.** The acceptance of a 7-week cycle with a modern low-dose oral contraceptive (Minulet). *Contraception* 1992;45:119.
- Kovacs GT.** A trimonthly regime for oral contraception. *Br J Fam Plann* 1994; 19(4):294.
- Miller WB, Smith PJ.** Elimination of the menses: psychological aspects. *J Psychiatr Res* 1975; 12:153.
- Pincus G.** The control of fertility. Academic Press, New York, 1965.
- Rutter W, Knight C, Vizzard J, Mira M, Abraham S.** Women's attitudes to withdrawal bleeding and their knowledge and beliefs about the oral contraceptive pill. *Med J Aust* 1988;149:417.
- Selwood T, Leeton J.** Factors influencing birth control habits in Victoria. *Aust Fam Physician* 1981; 10:96.
- Siedlecky S.** Current usage of and attitudes towards contraception in Australia. *Healtright* 1986;6:7.
- Speroff L, DeCherney A.** Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1993;81:1034.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG.** Regulation of the menstrual cycle. In: \_\_\_\_\_ (eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, Williams & Wilkins, 5<sup>th</sup> ed, 1994. p. 183.
- Sulak PJ, Cressman BE, Waldrop E et al.** Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997;89:179.

---

*Conflito de interesses: não relatado.*

---

Recebido em: 04/10/2001  
Aceito definitivo em: 24/10/2001

## Anúncio

# Correlação entre a idade da menopausa e a idade da menarca em mulheres climatéricas do distrito centro-oeste de Cuiabá-MT

Correlation between menarche and menopause ages in climacteric women in Cuiabá-MT

Vivaldo Naves de Oliveira, Cor Jesus Fernandes Fontes, Sebastião Freitas de Medeiros

## RESUMO

**OBJETIVO:** Verificar a correlação entre a idade da menopausa e a idade da menarca em mulheres climatéricas.

**CASUÍSTICA E MÉTODOS:** O estudo realizado foi o de corte transversal. A casuística foi constituída por 134 mulheres, com idade entre 35 e 57 anos, do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste, atendidas no Centro de Saúde do Ribeirão da Ponte deste distrito em Cuiabá – MT. Para a coleta de dados utilizou-se um questionário previamente testado, contendo questões específicas à proposta e ao objetivo deste estudo. A comparação entre a idade da menopausa e a idade da menarca foi feita por regressão linear simples, calculando-se o coeficiente de correlação ( $r$ ) para a verificação do grau de associação entre estas duas variáveis. Para testar a significância estatística utilizou-se o teste “ $t$ ” de Student, aceitando-se  $p < 0,05$  como estatisticamente significante.

**RESULTADO:** As idades da menarca e menopausa foram de  $13,4 \pm 1,7$  anos e  $48 \pm 4,2$  anos, respectivamente. A correlação entre estas duas variáveis não mostrou significância estatística ( $r=0,135$ ;  $p=0,414$ ).

**CONCLUSÃO:** A idade da menopausa não se correlacionou com a idade da menarca.

**UNITERMOS:** Menopausa; Menarca; Climatério; Idade.

## Introdução

A idade da menopausa parece não ter aumentado com o passar do tempo (Mckinlay, 1992). No entanto, aceita-se que alguns fatores genéticos, sócio-demográficos, ambientais, obstétricos e cirúrgicos ginecológicos possam interferir, para mais ou para menos, na idade de início da ocorrência da menopausa. Assim, alguns grupos de mulheres, sob condições específicas, estão sujeitas a sofrer alterações no momento da ocorrência da menopausa. Tem sido aceito que o tabagismo interfere na idade de início da menopausa, adiantando-a em cerca de um a dois anos (Lindquist & Bengtsson, 1979). Do mesmo modo, mulheres que vivem em altas altitudes tendem a ter a menopausa cerca de um a dois anos mais cedo (Lindquist & Bengtsson, 1979). As múltiparas tendem a retardar a idade da menopausa (Kato *et al.*, 1998).

A idade da menopausa parece ainda variar com

escolaridade, renda familiar ou peso corporal. Mulheres que apresentam um intervalo menstrual mais longo, com ciclos irregulares na quarta década da vida, aquelas que vivem rotineiramente sob regimes dietéticos para perder ou manter o peso e as norte-americanas de origem africana, especialmente quando sob estresse de longa duração, parecem ter um “relógio biológico”, tendendo a antecipar a menopausa (Bromberger *et al.*, 1997). Mulheres com história de depressão, com perda de um ovário em idade precoce e mulheres com história familiar de menopausa mais precoce também podem ter sua menopausa antecipada (Cramer *et al.*, 1995). Mulheres com ciclo menstrual com intervalo menor de 26 dias têm menopausa 1,4 anos mais cedo do que aquelas com ciclo de 33 dias. Em adição, nulíparas tendem a adiantar o início da menopausa (Kato *et al.*, 1998). A obesidade, como variável isolada, também parece antecipar a falência ovariana (Klinga *et al.*, 1983). Em revisão recente observou-se que algumas mulheres podem ter, de modo ainda não compreendido, perda mais rápida dos oócitos (De Medeiros & Yamamoto, 1998).

Tem-se aceito uma possível associação entre a idade da menarca e a idade de início da menopausa (Stanford *et al.*, 1987). Como os achados da literatura são discrepantes (Parazzini *et al.*, 1992; Luoto *et al.*, 1994) e a maioria das informações disponíveis sobre a menopausa vem de pesquisas feitas em países desenvolvidos, este estudo tem como objetivo correlacionar a idade da menopausa com a idade da menarca em mulheres do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste de Cuiabá – MT.

Ambulatórios de Climatério e Reprodução Humana do Hospital  
Universitário Julio Muller  
Departamentos de Ginecologia e Obstetrícia e Clínica Médica da Faculdade  
de Ciências Médicas  
Instituto de Saúde Coletiva  
Universidade Federal de Mato Grosso  
Endereço para correspondência  
Rua Marechal Deodoro, 1055 / 1302 – Edifício New York  
Cuiabá-MT  
E-mail: sdemed@terra.com.br  
\*\*65-322-6043

## Casuística e Métodos

Este estudo correlacionou a idade da menopausa com a idade da menarca em 134 mulheres, com idade entre 35 e 57 anos, do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste, assistidas no Centro de Saúde do Ribeirão da Ponte do Distrito Centro-Oeste, Cuiabá – MT.

Para a coleta de dados utilizou-se um questionário anônimo previamente testado em 30 mulheres com idade entre 40 e 65 anos (funcionárias, enfermeiras e atendentes do Hospital Universitário Júlio Müller), contendo questões específicas à proposta e ao objetivo deste estudo. Com o desenho de corte transversal, o estudo seguiu os critérios éticos preconizados pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (1996) que normatiza pesquisa em seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Julio Muller e Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso. A comparação entre a idade da menopausa e a idade da menarca foi feita por regressão linear simples, calculando-se o coeficiente de correlação ( $r$ ) para a verificação do grau de associação entre estas duas variáveis. Para testar a significância estatística utilizou-se o teste “t” de Student, aceitando-se  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

## Resultados

A média de idade da menarca nas 134 mulheres incluídas neste estudo foi de  $13,4 \pm 1,7$  anos e a média de idade de ocorrência da menopausa foi de  $48 \pm 4,2$  anos. O tempo médio de menopausa foi de  $7,2 \pm 5,3$  anos e a mediana foi de 6,0 anos. Em 2,2% a menopausa foi precoce (menor que 40 anos), em 12,7% das mulheres, quando ocorreu entre 40 e 44 anos; em 44,8%, ocorreu entre 45 e 49 anos; em 35,1%, ocorreu entre 50 e 54 anos; e acima de 55 anos, em 5,2%. Quando se correlacionou a idade da menopausa com a idade da menarca não se observou a existência de correlação entre estas duas variáveis ( $r=0,135$ ;  $p=0,414$ ; Figura 1).

## Discussão

Neste estudo a correlação entre a idade da menopausa com a idade da menarca foi analisada em 134 mulheres, com idade entre 35 e 57 anos, residentes na área de abrangência do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste de Cuiabá – MT. A população, na sua maioria, caracterizou-se por ser formada por mulheres brancas, casadas, católicas, de baixa escolaridade, com baixo nível sócio econômico e dedicadas às atividades domésticas (dados não mostrados). A idade média da menarca nas mulheres deste estudo, de  $13,4 \pm 1,7$  anos, está em concordância com outros autores brasileiros. Menarca aos 13,2 anos foi encontrada por Mamede *et al.* (1992) em uma amostra de 1891 mulheres residentes em Ribeirão Preto;

aos 13,5 por Halbe *et al.* (1990) em uma amostra de 1319 mulheres com idade entre 41 e 62 anos atendidas no Serviço de Ginecologia Endócrina e Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; aos 13 anos por Sobreira *et al.* (1992) em uma amostra de 1806 mulheres, com idade entre 10 e 60 anos, residentes em Fortaleza e aos 12,6 anos encontrada por Tavares *et al.* (2000) em uma amostra de 1.602 escolares, com idade entre 8 e 17 anos, atendidas no Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Nos relatos de outros países a menarca ocorreu aos 13,2 em uma população de 865 mulheres australianas da cidade de Sydney (Walsh, 1978) com idade entre 36 e 70 anos, aos 13,6 anos em Taiwan (Chow *et al.*, 1997), aos 13,3 anos na Áustria (Kirchengast *et al.*, 2000) e aos 14 anos em uma população de mulheres, com idade entre 48 e 58 anos, residentes nas áreas rural e urbana dos Emirados Árabes (Rizk *et al.*, 1998). Em média a idade da menopausa nos Estados Unidos e na população européia varia entre 48 e 52 anos (Macmahon & Worcester, 1966; Treloar, 1974; Mckinlay *et al.* 1992). No Brasil a média de idade da menopausa está em torno de 48,3 anos (Melo & Zecchi de Souza, 1988). Nas 134 mulheres do Programa de Saúde da Família de Cuiabá analisadas neste estudo a idade média da menopausa foi de 48,0 anos. Este resultado é similar aos 47,8 anos encontrados por Halbe *et al.*, (1990), aos 48,2 anos por Noreh *et al.*, (1997), aos 48,0 anos relatados por Rizk *et al.*, (1998) e Novaczyk *et al.* (1997) e aos 47,9 anos achados por Perez *et al.* (1996). Alguns outros autores encontraram média de idade da menopausa mais tardia, como 50,4 anos na Austrália (Walsh, 1978), aos 51,1 anos (Stanford *et al.* 1987) e 51,3 anos (Mckinlay *et al.*, 1992) nos EUA, aos 50,1 anos na Áustria (Punyahotra *et al.*, 1997) e aos 49,2 anos na Califórnia (Jacobsen *et al.* 1999). Em outros relatos a média de idade da menopausa foi mais precoce; em torno de 46,5 anos em uma população de 1005 mulheres mexicanas (Latorre *et al.* 1996), aos 47 anos em 650 mulheres paquistanesas (Wasti *et al.* 1993) e aos 46,0 anos em 110 mulheres venezuelanas (Oscar, 1997).

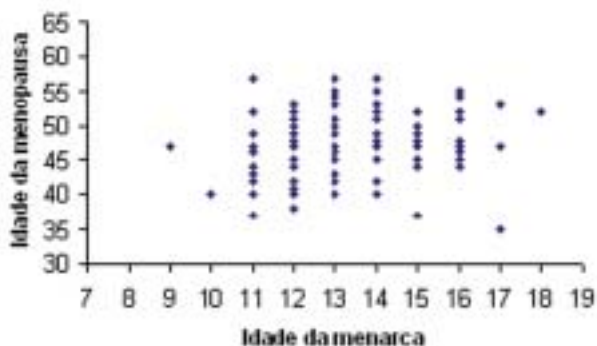
Apesar deste estudo ter sido feito em uma população de níveis sócio-econômico e cultural mais baixos, a média da idade da menarca e da menopausa está em concordância com os estudos feitos em outros países em desenvolvimento. Por outro lado, os estudos realizados nos países desenvolvidos citados acima, talvez pelas características da população estudada em relação ao nível sócio-econômico, cultural, hábitos, clima, raça ou mesmo genético, mostraram retardo na idade de ocorrência da menopausa. Vários estudos têm investigado os efeitos dos fatores reprodutivos sobre a idade da menopausa natural, mas os resultados são ainda inconsistentes ou não confirmados (Ginsburg, 1991; Khaw, 1992). O presente estudo não demonstrou a existência de qualquer correlação entre a idade da menarca e a idade da menopausa; resultado este concordante com vários outros estudos (Treloar, 1974; Walsh, 1978; Whelan *et al.*, 1990; Rizk *et al.*, 1998). No entanto, Cramer & Xu (1996) e Meschia *et al.* (2000) relataram que as mulheres com menarca precoce tiveram menopausa mais cedo e Perez *et al.* (1996) observaram



menopausa mais tardia em mulheres climatéricas que tiveram menarca aos 13 anos de idade. Boulet *et al.* (1994) também encontraram menopausa mais cedo em mulheres com menarca tardia. Na população estudada em Cuiabá, a idade da menopausa não foi influenciada pela idade de ocorrência da menarca.

## Conclusão

Nas 134 mulheres que tiveram as idades da menarca e menopausa bem definidas a menopausa ocorreu aos  $48 \pm 4,2$  anos e a menarca aos  $13,4 \pm 1,7$  anos. Nesta população, na maioria branca, de baixo nível sócio econômico e envolvida em atividades domésticas, a idade da menarca não influenciou na idade de ocorrência da menopausa.



**Figura 1** - Correlação entre a idade da menarca e a idade da menopausa nas mulheres com menopausa espontânea do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste de Cuiabá – MT. Pela coincidência da idade da menarca e menopausa em várias mulheres, há sobreposição de pontos na figura.

## ABSTRACT

**AIM:** Verify the correlation between the age of menopause and the age of the first period in climacteric women.

**SUBJECTS AND METHODS:** This was a cross-sectional study performed in 134 women, between 35 and 57 years old, from the Family Health Program of the Center-West District, attended at Ribeirão da Ponte Health Center in Cuiabá, Mato Grosso. A previously tested questionnaire was used for the collection of data. Questions were specific to the proposal and aim of this study. The comparison between the age of menopause and the age of the first period was done by simple linear regression, calculating the coefficient of correlation ( $r$ ) to verify the degree of association between these two variables. In order to test the statistical significance, the

“Student’s” test was used, accepting  $p < 0,05$  as statistically significant.

**RESULTS:** The ages of the first period and menopause were  $13,4 \pm 1,7$  years and  $48 \pm 4,2$  years respectively. The correlation between these two variables did not show significance ( $r = -0,135$ ;  $p = 0,414$ ).

**CONCLUSION:** There was no correlation between the ages of menopause and menarche.

**UNITERMS:** Menopause; Menarche; Climacterium; Age

## Referências Bibliográficas

- Boulet MJ, Oddens BJ, Lehert P, Vemer HM, Visser A.** Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries. *Maturitas* 1994; 19:157-176.
- Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Platanga P.** Prospective study of the determination for age at menopause. *Am J Epidemiol* 1997; 15:124-33.
- Chow SN, Huang CC, Lee YT.** Demographic characteristics and medical aspects of menopausal women in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1997; 96:806-11.
- Cramer DW, Xu H, Harlow BL.** Does “incessant” ovulation increase risk for early menopause? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:568-73.
- Cramer, DW & Xu H.** Predicting age at menopause. *Maturitas* 1996; 23:19-26.
- De Medeiros SF, Yamamoto MNW.** Mecanismos do consumo folicular ovariano. *Reprod Clim* 1998; 13:18-27.
- Ginsburg J.** What determines the age at the menopause? *Br Med J* 1991; 302:1288-1289.
- Halbe HW, Fonseca AM, Assis JS, Vitória SM, Arie MHA, Elias DS, Melo NR, Bagnoli VR.** Aspectos epidemiológicos e clínicos em 1319 pacientes climatéricas. *Rev Ginecol Obstet* 1990; 1:182-194.
- Jacobsen BK, Knutsen SG, Fraser GE.** Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the adventist health study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:303-307.
- Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch JÁ.** Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1271-6.
- Khaw KT.** Epidemiology of the menopause. *Br Med Bull* 1992; 48:249-61.
- Kirchengast S, Gruber D, Sator M, Huber J.** O peso corporal na pós-menopausa, a composição corporal e a distribuição de gordura em relação aos parâmetros dos históricos menstrual e reprodutivo. *Maturitas-Brasil* 2000; 2:43-52.
- Klinga K, Von Holst T, Runnebaum B.** Influence of severe obesity on peripheral hormone concentrations in pre

- and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983; 15:103-12.
- Latorre GF, Ponce IEC, Carrilo L, Avila HM.** Age of natural menopause among women in Mexico City. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 53:159-66.
- Lindquist O, Bengtsson C.** The effect of smoking on menopausal age. *Maturitas* 1979; 1:171-3.
- Luoto R, Kaprio J, Uutela A.** Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am J Epidemiol* 1994; 139:64-76.
- Macmahon B, Worcester J.** Age at menopause: United States 1960-1962. Rockville, Maryland: National Center for Health Statistics. *Vital and Health Statistics* 1966; 11:1-20.
- Mamede MV, Souza L, Rodrigues RA, Patazani RA, Shimo AKK, Spano MAS, Hilfinger DK.** Menarca-menopausa: quando ocorrem? *J Bras Ginecol* 1992; 102:441-4.
- Mckinlay SM, Brambilla DJ, Posner IG.** The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14:103-115.
- Melo NR & Souza AZ.** Síndrome do Climatério. In: *Terapêutica Ginecológica*. Eds Zecchi De Souza A. São Paulo. Ed Roca., 1988; 86-90.
- Meschia M, Pansini F, Modena AB, De Aloysio D, Gambacciani M, Parazzini F, Campagnoli C, Maiocchi G, Peruzzi E.** Determinants of age at menopause in Italy: results from a large cross-sectional study. *Climacteric Research Group Study. Maturitas* 2000; 15:119-25.
- Noreh J, Skadde-Kigundu C, Karanja IG, Thagana NG.** Median age at menopause in rural population of western Kenya. *East Afr Med J* 1997; 74:634-8.
- Novaczyk AA, Pelegrin GC, Winck CHI, Piovesan CM.** Aspectos epidemiológicos das pacientes climatéricas atendidas no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) Universidade Federal de Santa Maria. *Reprod Clim* 1997; 12:12-36.
- Oscar A.** Estudos sobre climatério y menopausia en Venezuela. *Rev Ginecol Venezuela*, 1997; 57:125-132.
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia.** Reproductive and general lifestyle determinants of age at menopause. *Maturitas* 1992; 15:141-9.
- Perez MG, La Rosa IC, Durán RS.** Factores que influyen en la edad de la menopausia natural. *Rev Cubana Endocrinol* 1996; 8:217-22.
- Punyahotra S, Dennerstein I, Leher P.** Menopausal experiences thai women. part 1: symptoms and their correlates. *Maturitas* 1997; 26:1-7.
- Rizk DE, Bener A, Ezimokhai M, Hassan MY, Micallef R.** The age and symptomatology of natural menopause among Unided Arab Emirates women. *Maturitas* 1998; 29:197-202.
- Sobreira TT, Damasceno RN, Simões MMM, Oliveira ZR, Ximenes AM, Gurgel AH, Carvalho FAM.** Investigaçãõ sobre a idade da menarca e da menopausa em mulheres de Fortaleza-CE. *Femina* 1992; 20:97-03.
- Stanford JI, HartgeP Briton LA, Hoover RN, Brookmeyer R.** Factors influencing the age at natural menopause. *J Chronic Diseases* 1987; 40:995-1002.
- Tavares CH, Haeffner LS, Barbieri MA, Bettiol H, Barbieri MR, Souza ID.** Age at menarche among schoolgirls from a rural community in southeast Brasil. *Cad Saude Pública* 2000; 16:709-715.
- Treloar AE.** Menarche, menopause and intervening fecundability. *Hum Biol* 1974; 46:89-107.
- Walsh RJ.** The age of the menopause of Australian women. *Med J Austral* 1978; 2:181-185.
- Wasti S, Robinson SC, Akthar Y, Khan S, Badaruddin N.** Characteristics of menopause in three socioeconomic urban group in Karachi, Pakistan. *Maturitas* 1993; 16:161-9.
- Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR, Weinberg CR.** Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1990; 13:625-32.

---

*Conflito de interesses: não relatado.*

---

Recebido em: 16/04/01

Aprovado em: 08/06/01

# Gravidez Heterotópica : um caso de bom resultado

Heterotopic Pregnancy : a case of good resultad

Daniela Angerame Yela , Aarão Mendes Pinto-Neto

## RESUMO

Caso de gravidez heterotópica que apresentou uma boa evolução de gestação tópica após a laparotomia.

**UNITERMOS:** Gravidez heterotópica

## Introdução

A gravidez heterotópica é um evento raro que ocorre em 1:30.000 gestações espontâneas (Yarali *et al* 2000). O primeiro caso documentado de gravidez heterotópica foi em 1708 por Durverney. O diagnóstico foi feito durante a autópsia de uma mulher que morreu devido à gravidez ectópica rota (Shah *et al* 1980).

Este caso relata uma gravidez heterotópica que foi tratada por laparotomia com sucesso.

## Relato do Caso

Paciente de 35 anos, quintigesta, tercípara, com um aborto, que chegou ao Ambulatório de Ginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) com quadro de atraso menstrual (16 semanas) e dor em baixo ventre de forte intensidade. A paciente trouxe um exame ultra-sonográfico realizado há 15 dias, que mostrava uma gestação intra-uterina de 8 semanas. Ao exame apresentava-se descorada, hipotensa e taquicárdica, com descompressão brusca dolorosa presente à palpação abdominal. O útero não foi possível de ser avaliado devido à dor intensa. Foi realizada culdocentese que mostrou sangue incoagulável na cavidade. Frente a esse quadro, a hipótese diagnóstica foi de gravidez ectópica rota e a paciente foi submetida a laparotomia exploradora sob anestesia peridural contínua. No ato cirúrgico foi visualizado grande quantidade de sangue na cavidade, o útero encontrava-se aumentado para 11 semanas e havia na

trompa esquerda uma gestação ectópica rota. Foi realizada salpingectomia à esquerda. No pós-operatório, a paciente manteve-se estável, sem contrações uterinas. Foi realizado exame ultra-sonográfico de controle que mostrou gestação intra-uterina de 10 semanas, com batimentos cardíacos fetais presentes. O anatomopatológico confirmou o diagnóstico de gravidez ectópica rota na trompa esquerda. Em 6 de outubro de 2000 nasceu de parto cesária o RNT, feminino, peso 2.330 g, com Apgar 8/9 e Capurro de 39 semanas e 2 dias.

## Discussão

A gravidez heterotópica espontânea é um acontecimento raro. Hoje, devido às técnicas para indução da ovulação, esse evento é mais comum (1:2.600 mulheres com ciclos induzidos) (Remorgida *et al* 1995). O diagnóstico de gravidez heterotópica é muito difícil. Uma revisão de literatura mostrou que menos de 50% dos casos são diagnosticados pelo exame ultra-sonográfico antes do ato cirúrgico (Tal *et al*, 1996). A revisão da literatura também indicou que menos de 10% dessas gravidezes são corretamente diagnosticadas. Na atualidade, os testes de gravidez disponíveis podem detectar níveis de gonadotrofina coriônica humana (HCG) menores que 0,5 UI/ml, o ultra-som tem sido mais utilizado para identificação do saco gestacional precocemente e a endoscopia está disponível em muitos centros. Essas técnicas podem facilitar o diagnóstico de gestação heterotópica. Um teste de gravidez positivo duas semanas após o abortamento não significa necessariamente a presença de gravidez heterotópica. Algumas mulheres continuarão com níveis circulantes de frações de moléculas de HCG imunologicamente competentes até 4 semanas após a interrupção de uma gravidez de primeiro trimestre (Shah *et al*, 1980). O diagnóstico laparoscópico deve ser utilizado quando o teste de gravidez permanecer positivo e o material obtido por curetagem ou aspiração uterina não revelar material trofoblástico. Alguns autores já descreveram o tratamento através de laparoscopia com bons resultados

Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas  
Endereço para correspondência:  
Aarão Mendes Pinto-Neto  
Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz”.  
Fone: (19) 3788-9402  
13.083-970 – CAMPINAS - SP

(Remorgida *et al* 1995). Apesar do ultra-som visualizar corretamente o saco gestacional, pode não identificar a localização correta da gravidez, como ocorreu no presente caso. O tratamento preconizado é o cirúrgico, com o mínimo de complicações para o feto intra-uterino que pode ser viável.

Este caso mostrou uma gravidez herotópica que foi tratada com sucesso via laparotomia e relembra aos colegas tal possibilidade, havendo a necessidade de todos estarem atentos a esta possibilidade que, apesar de rara, pode ocorrer.

---

**ABSTRACT**

A case of heterotopic pregnancy with good evolution of a topic pregnancy after laparotomy.

**UNITERMS:** heterotopic pregnancy

---

## Referências Bibliográficas

**Remorgida V, Career C, Ferraiolo A, Natucci M, Anserini P.** Laparoscopic surgery in pregnancy. *Surg Endosc* 1995; 9: 195-196.

**Shah MDY, Zevallos MDH, Moody RNL.** Combined intra-and extrauterine pregnancy – A diagnostic challenge. *J Reprod Med* 1980; 25: 290-292.

**Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I.** Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996; 66: 1-12.

**Yarali H, Bukulmez O, Gurgan T.** Combined bilateral ectopic and intrauterine pregnancy following ovulation induction with the low-dose step-up protocol in a patient with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 37-38.

---

**Conflito de interesses:** não relatado

---

Recebido em: 05/04/2001

Aprovado em: 25/04/2001