

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 7000 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 - raferrria@fmrp.usp.br - Home Page: www.sobrage.org.br. Nome de citação: **REPROD CLIM.**

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

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto, Campinas, SP
Agnaldo Pereira Cedenho, São Paulo, SP
Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ
Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR
Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS
Anaglória Pontes, Botucatu, SP
Ângela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP
Antonio Alberto Nogueira, Ribeirão Preto, SP
Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG
Carlos Alberto Petta, Campinas, SP
Edmundo Chada Baracat, São Paulo, SP
Eduardo Leme Alves da Mota, São Paulo, SP
Eduardo Pandolfi Passos, Porto Alegre, RS
Fernando Freitas, Porto Alegre, RS
Francesco Antonio Viscomi, São Paulo, SP
George Dantas de Azevedo, Ribeirão Preto, SP
Gerson Pereira Lopes, Belo Horizonte, MG

Hélio Lima Ferreira Costa, Recife, PE
João Sabino Pinho Neto, Recife, PE
José Arnaldo de Souza Ferreira, São Paulo, SP
José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP
José Weydson de Barros Leal, Recife, PE
Lucas Viana Machado, Belo Horizonte, MG
Luis Bahamondes, Campinas, SP
Luiz Cavalcanti de A. Neto, São Paulo, SP
Marcos Dias de Moura, Ribeirão Preto, SP
Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP
Maria Célia Mendes, Ribeirão Preto, SP
Maria Matheus de Sala, Ribeirão Preto, SP
Mariângela Badalotti, Porto Alegre, RS
Marta Finotti, Goiânia, GO
Mauri José Piazza, Curitiba, PR
Mauricio Simões Abrão, São Paulo, SP
Miriam da Silva Wanderley, Brasília, DF

Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP
Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP
Paulo Serafini, São Paulo, SP
Paulo Spínola, Salvador, BA
Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS
Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG
Rosana Maria dos Reis, Ribeirão Preto, SP
Rosires Pires de Andrade, Curitiba, PR
Rui Yamazaki, Ribeirão Preto, SP
Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT
Selmo Geber, Belo Horizonte, MG
Sônia Maria Rolim Rosa Lima, São Paulo, SP
Tecia Maria de Oliveira Maranhão, Natal, RN
Vicente Renato Bagnoli, São Paulo, SP
Wagner José Gonçalves, São Paulo, SP

Editores e Impressão

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



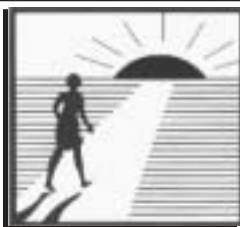
Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

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



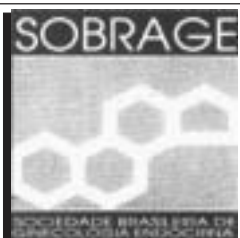
Sociedade Brasileira do Climatério

Caixa Postal n° 60160 - São Paulo-SP
CEP 05391-970 – Tel: (11) 3781-7124 / 3781-1188; Home Page: www.menopausa.org.br

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
Home Page: www.sobrage.org.br

Diretoria

Presidente
Vice – Presidente
Secretário Executivo
Tesoureiro

Rui Alberto Ferriani
Fernando Freitas
Ricardo Melo Marinho
Aloisio Bedone

Editorial 217

Agenda 219

Atualização

Papel do hormônio luteinizante na indução da ovulação

LH role in ovulation induction

O LH apresenta efeitos importantes no desenvolvimento folicular sendo o seu uso na indução da ovulação em ciclos de FIV objetos de controvérsias.

Fernando Marcos Gomes
Paula Andrea de A. Salles Navarro
Rosana Maria dos Reis
Maria Matheus de Sala
Rui Alberto Ferriani
Marcos Dias de Moura

221

Atuação das aromatases na endometriose pélvica

Aromatase's role in pelvic endometriosis

Revisamos os mecanismos pelos quais a aromatase é implicada no processo da endometriose e como seu inibidor pode contribuir como modalidade terapêutica.

Rosa Maria Neme
Maurício Simões Abrão
Andréia David Sapienza
Carlos Alberto Petta
Rui Alberto Ferriani

227

Malformações genitais e urinárias sem conotação com estados intersexuais

Malformations of the female genital and urinary tract not related to intersex

As malformações geniturinárias necessitam de um diagnóstico precoce, acompanhamento, avaliação e uma possível intervenção, com repercussões sobre a qualidade de vida.

Rafaela Borges Cardoso
Mauri José Piazza

231

Ablação Endometrial: Uma Atualização

Endometrial Ablation: An Update

A ablação endometrial é procedimento minimamente invasivo que pode evitar a histerectomia na maioria das pacientes com menorragia essencial.

Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa
Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa
Arinaldo Vasconcelos de Alencar

239

Artigos originais

Distribuição das concentrações de proteínas no pool de fluidos peritoneais de pacientes com e sem endometriose

Protein concentration in peritoneal fluid pool of patients with and without endometriosis

As concentrações de proteínas do pool de fluidos peritoneais dos grupos estudados não foram diferentes.

Fernando Freitas
Laurival de Luca
Anaglória Pontes
João Cunha Fº
Andrea Facin
Carlos Souza
Adriano Brandelli
Cristiano Salazar
Eduardo Passos

247

Hábitos e estilo de vida em mulheres climatéricas de baixa renda em Cuiabá

Vivaldo Naves de Oliveira
Joaquim Gonçalves Valente
Sebastião Freitas de Medeiros

253

Life style and habits in low economic profile climacteric women in Cuiabá

O consumo de álcool e fumo esteve presente em mais de 50% das mulheres climatéricas de baixa renda. A atividade física mais praticada foi a caminhada e as mulheres obesas queixaram-se menos de sintomas vasomotores.

Viabilidade e função endócrina de auto-implantes ovarianos com drenagem pela veia porta ou cava

Leonardo de Souza Vasconcellos
Luiz Ronaldo Alberti
Andy Petroianu
Maurício Buzelin Nunes

259

Viability and endocrine function of autologous ovarian transplantation with drainage through portal or cava vein

Avaliou-se a influência da localização, de acordo com a drenagem venosa, de ovários auto-implantados, apresentando maior preservação morfofuncional aqueles com drenagem pela veia porta.

Análise da eficácia no alívio dos sintomas climatéricos e da aceitabilidade de um gel contendo 1 mg de 17-beta estradiol (Sandrena gel®) em mulheres climatéricas

José Arnaldo de Souza Ferreira
Maria S. Navarrete

265

Evaluation of the efficacy and acceptability of a gel containing 17-beta estradiol 1 mg in relieving climacteric symptoms in menopausal women

A via percutânea de administração de estradiol parece ser eficiente no alívio dos sintomas climatéricos, com boa tolerância e alta aceitabilidade durante o período de estudo.

Gestação após auto-implante ovariano avascular em coelha

Leonardo de Souza Vasconcellos
Andy Petroianu
Luiz Ronaldo Alberti
Juliana Moysés Leite
Lúcia Porto Fonseca de Castro

273

Pregnancy after autologous ovarian transplantation without vascular pedicle in rabbits

Obteve-se gestação natural após auto-implante ovariano ortotópico sem anastomose vascular em coelhas.

Relato de Caso

Fertilização e gestação após ICSI e cultura de tecido testicular em casos de azoospermia não obstrutiva: relato de três casos

Adriana Bos-Mikich
Jair Kolling
Ana Luiza Gelpi Mattos
Arnaldo Nicola Ferrari

277

Fertilization and pregnancy after ICSI and testicular tissue culture in cases of non-obstructive azoospermia: three case reports

Descrevemos três casos de TESE/ICSI, nos quais foi realizada coleta antecipada e cultura por 48 horas em pacientes com diagnóstico prévio de azoospermia não-obstrutiva.

Índice Remissivo

281

Instruções aos Autores

282

Porque Reprodução & Climatério

A existência desta revista completa 16 anos. Em um país que passou por sérias dificuldades, inclusive no campo científico, não foi fácil sobreviver todos estes anos. Mas o melhor de tudo, é que a “sobrevivência” em sido gratificante, pois a nossa revista tem melhorado ao longo dos anos. Por que prestigiar esta revista?

Ela se constitui em um órgão de divulgação de três sólidas sociedades. A mais antiga delas, a SBRH, fundada pelo nosso querido Campos da Paz, há mais de 40 anos, foi quem primeiro iniciou seus passos, através da revista **Reprodução**. Há 6 anos, esta poderosa sociedade aceitou unir seus esforços com SOBRAC e SOBRAGE, no sentido de concentrar esforços e manter um nível de qualidade. Esta atitude coerente pôde proporcionar uma redução de custos e esforços.

Os assuntos abordados por nossa revista têm um enfoque exclusivo, que nenhuma outra revista nacional ou latinoamericana cobre. Somos a versão nacional de diversos órgãos internacionais, devido ao assunto focado. Cita-se: Fertil Steril, Hum Reprod, Maturitas, Gynecol Endocrinol, Menopause, J Assist Reprod Gen, J Reprod Medicine, Int J Fertil, Contraception, e outras mais.

Todos os artigos aqui publicados passam por um processo de revisão por pares, ou *peer review*. Publicamos artigos originais, relatos de casos, artigos de atualização, revisão e opinião, o que tem propiciado em uma só revista uma ampla cobertura aos leitores. Temos corpo editorial de reconhecida competência, assim como nosso corpo de revisores é altamente qualificado, o que muito engrandece o seu conteúdo.

Por tudo isso, pensamos ser um dever de todos manter este órgão ativo, pois ele tem um espaço ímpar na divulgação científica e clínica aos nosso colegas do Brasil todo. Estamos solicitando de nossos autores que aqui publiquem, prestigiando o que é nosso. Lembramos que normas internacionais admitem publicações secundárias, destinadas a públicos diferentes, desde que obedçam a normas explicitadas nas Instruções aos Autores. Por isso, caso tenha uma publicação no exterior, publique aqui também, e atinja 7000 colegas brasileiros, que lerão em português um trabalho seu, e

que certamente irão se enriquecer com isso.

Nossas Instruções aos Autores sofreram pequenas modificações, a fim de atender normas internacionais de publicação, e podermos pleitear organismos de indexação. Fiquem atentos a elas, que incluem modificações nas referências bibliográficas. Leiam e publiquem! Todos ganham com isso!

Agradecimentos

Reprodução & Climatério externa aqui o seu reconhecimento pelo trabalho dedicado e despreendido de seus consultores ao longo de 2001.

Aarão Mendes Pinto

Álvaro Petracco

Ana Carolina J.S.Rosa e Silva

Antonio Alberto Nogueira

Carlos Alberto Petta

Eliana Aguiar Petri Nahas

Elvio Tognotti

Helena Von Eye Corleta

Laura Ferreira Santana

Laura Olinda Brigieiro F.Costa

Leonardo Augusto Meyer Moraes

Luiz Guilherme Bahamondes

Marcos Dias de Moura

Maria Célia Mendes

Marta Curado Finotti

Marta Edna H.D. Yazlle

Newton Eduardo Busso

Paulo César Giraldo

Rosana Maria dos Reis

Selmo Geber

Silvana Quintana

Sônia Maria Rolim R.Lima

Congressos Brasileiros

As nossas sociedades estão empenhadas em promover eventos científicos do mais alto nível. Para

isso, contamos com você. Quais as vantagens de um Congresso Brasileiro de um assunto específico? O colega consegue atender a maioria das atividades, pois o porte é menor. Há menos correrias, o público é menor, e o enfoque científico é mais direcionado, o que possibilita um melhor aproveitamento.

Em 2002, a **SBRH** está fazendo o seu Congresso Brasileiro, em novembro. Várias atividades estão sendo programadas, incluindo um grande enfoque sobre a Medicina Baseada em Evidências na Reprodução Humana. Aliado a isso tudo, o evento terá um sabor turístico também, pois ocorrerá em Porto Seguro, em um mês agradável, com muito sol previsto.

Em 2003, será a vez da **SOBRAC** e **SOBRAGE**, que juntas tem proporcionado eventos de alto teor científico, a exemplo do que ocorreu em 1997 em Porto Alegre e em 2000, em São Paulo. Desta vez, São Paulo foi novamente escolhida, pela sua facilidade em reunir pessoas do Brasil todo, e pela

grande infra-estrutura que possui. O evento acontecerá em junho, em local de fácil acesso, amplo, haverá poucas salas simultâneas, e o número de inscrições será restrito, a fim de proporcionar comodidade aos colegas. As nossas sociedades continuam trabalhando por você!!

Errata

O artigo “**Fitoestrogênios: Examinando as evidências do seu emprego no climatério**” publicado no volume 16 nº 03 – páginas 155-162, teve também como autor Fernando Monteiro de Freitas.

Rui A. Ferriani

2002

24 a 27/02

VIII World Congress on Endometriosis

Tel: 205/978-5000 Fax: 205/978-5018

E-mail: asrm@asrm.org Site: www.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

12th World Congress on In Vitro Fertilization and Molecular Reproduction

Tel (54 11) 4342-3216 Fax (54 11) 4331-0223 / 4334-3811

E-mail: invitro@congresosint.com.ar

Site: www.congresosint.com.ar/invitro/

Buenos Aires - Argentina

10-13/04

7th Congress of the European Society of Contraception

Tel: + 32 2 582-0852 Fax: + 32 2 582-5515

E-mail: orgamed@village.uu.net.be

Genova - Itália

17-18/05

II Congresso Norte-Nordeste de Climatério e Menopausa

II Congresso Norte-Nordeste de Ginecologia Endócrina

Tel: 71-339.2339/2343 Fax: 71-339.2302 / 332.4434

E-mail: humrepbahia@e-net.com.br Site: www.ceparh-ba.com.br

Salvador-BA

30/5 a 2/6 (2002)

14º Congresso Brasileiro de Genética Clínica

"Genética Médica Comunitária: Prevenção Primária e Secundária das Deficiências"

Tel: 16-627-6326

Ribeirão Preto - SP

01 a 04/06

11th World Congress of Human Reproduction

Tel: (514) 843-1729 Fax: (514) 843-1678

E-mail: seanglin.tan@muhc.mcgill.ca Site: www.humanrep2002.com

Montreal - Canadá

10 a 14/6

10th World Congress on the Menopause

Tel: +49-30-300-6690 Fax: +49-30-305-7391

E-mail: berlin@cop-hanser.de

Berlin - Germany

20 a 22/6

16ª Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

tel 11-2224254,

E-mail: ayresnet@zaz.com.br, www.santacasasp.org.br/cedogi.htm

São Paulo, SP

03-05/10

North American Menopause Society - 13th Annual Meeting

Tel: 440-442-7550 Fax: 440-442-2660

E-mail: info@menopause.org

Chicago - USA

30/06 a 03/07

ESRHE 2002

Viena - Austria

12 a 16/10

58th Annual Meeting American Society of Reproductive Medicine

Tel: +1 (205)978-5000 Fax: +1 (205)978-5005

Seattle - 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

22º Congresso de Obstetrícia e Ginecologia Norte-Nordeste

Tel: 82-326-5474

Maceió - AL

18 a 21/11

VII Congreso de la Federacion Latinoamericana del Esterilidad y Fertilidad

Tel: 598 2 487-5477 Fax: 598 2 487-5476

E-mail: flasef2002@internet.com.uy

Montevideo - Uruguai

27 a 30/11

XX Congresso Brasileiro de Reprodução Humana - SBRH

SBRH- 11-5055-6494

Porto Seguro - BA

E V E N T O S

2003

25 a 30/5

6th Congress of the European Menopause and Andropause Society

Tel: + 972 3 514-0000 Fax: + 972 3 514-0077

E-mail: menopause@kenes.com

Tel-Aviv – Israel

29 a 31/05

XVIII Reunion Annual ALIRH

Varadero – Cuba

4 a 7/6

**V Congresso Brasileiro de Climatério e Menopausa
III Congresso Brasileiro de Ginecologia Endócrina**

SOBRAC/SOBRAE

São Paulo-SP

04 a 06/09

8º Congresso Norte – Nordeste de Reprodução Humana

Tel: 71-339-2339/2343 Fax: 71-339-2302 / 332-4434

E-mail: humrepbahia@e-net.com.br

Salvador - BA

18 a 20/09

North American Menopause Society – 14th Annual Meeting

Tel: 440 442-7550 Fax: 440 442-2660

E-mail: info@menopause.org

Miami - USA

21 a 26/09

XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics

Tel: (514) 286-0855 Fax: (514) 286-6066

E-mail: info@eventsintl.com site: www.eventsintl.com

Santiago – Chile

11-15/10

59th Annual Meeting American Society of Reproductive Medicine

San Antonio - USA

Papel do hormônio luteinizante na indução da ovulação

LH role in ovulation induction

Fernando Marcos Gomes, Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro, Rosana Maria dos Reis,
Maria Matheus de Sala, Rui Alberto Ferriani, Marcos Dias de Moura*

RESUMO

Na tentativa de mimetizar a foliculogênese, os protocolos de estimulação ovariana para indução da ovulação utilizam gonadotrofinas (LH e FSH) a fim de promover super ovulação. Com a introdução de preparações farmacológicas isentas de LH, a quantidade e a importância de LH para uma ótima estimulação folicular têm se tornado tópicos de debate. O presente trabalho tem por objetivo realizar uma breve revisão sobre o papel das gonadotrofinas e dos estrogênios na indução da ovulação. São discutidos estudos que utilizaram preparações com e sem LH para indução da ovulação. Conclui-se que são necessários mais estudos clínicos controlados para uma definição conclusiva do papel do LH na foliculogênese normal e na indução farmacológica da ovulação.

UNITERMOS: Foliculogênese; FIV; LH; Estimulação Ovariana

Introdução

A foliculogênese e a maturação oocitária são processos que dependem da integração de mecanismos celulares e endócrinos. A maturação das células germinativas ocorre em grande parte na vida intra-uterina (Adashi, 1996). As células germinativas migram do endoderma embrionário para a crista genital no segundo mês de gestação; a partir daí multiplicam-se rapidamente. No sexo feminino, a crista genital dará origem aos ovários e as células germinativas (agora denominadas oogônias), as quais sofrerão mitoses e atingirão o ápice numérico (6-7 milhões) na metade da gestação. A partir deste momento, estas células começarão a sofrer meiose e atresias, reduzindo seu número drasticamente e atingindo cerca de 300 000 oócitos no início da puberdade.

As oogônias serão transformadas em oócitos primários no início da divisão meiótica e assim permanecerão, em estágio de prófase-1, até bem antes da ovulação; quando completarão a meiose e se transformarão em oócitos secundários. A maturação das células germinativas, durante a vida intra-uterina e após o nascimento, ocorre paralelamente às modificações ao redor do folículo que se forma. O crescimento folicular inicial ocorre independentemente da influência hormonal e a estimulação pelo FSH impulsiona os folículos para o estágio pré-antral. As células da granulosa aumentam

de espessura e tornam-se estratificadas e as células da teca são formadas simultaneamente.

Ação das Gonadotrofinas

Os hormônios gonadotróficos - hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) - possuem um papel crítico no crescimento dos folículos ovarianos.

O aumento seletivo de FSH que ocorre na transição lúteo-folicular funciona como estímulo para o recrutamento folicular e crescimento dos folículos que se encontram em fase pré-antral. O FSH também estimula a aromatização de androgênios na camada de células da granulosa, resultando na produção de estrogênios, além de promover o crescimento da camada de células da granulosa (Yong *et al*, 1992). Em conjunto com o FSH, os estrogênios aumentam a quantidade de receptores do próprio FSH no folículo. O FSH também induz o aparecimento de receptores de LH nas células da granulosa à medida que o folículo cresce (Erickson *et al*, 1979).

O LH estimula a produção de androgênios pelas células da teca, as quais, constitucionalmente, possuem receptores para LH. Os androgênios serão posteriormente aromatizados em estrogênios na camada granulosa. Em condições fisiológicas os androgênios estão envolvidos no processo de atresia folicular, visto que folículos atrésicos possuem alta concentração de androgênios; ao contrário do folículo dominante que possui altas concentrações de estrogênios e baixas concentrações de androgênios (Andersen, 1993).

Assim sendo, um mecanismo de sinergismo LH-FSH sustenta o desenvolvimento folicular na metade da fase folicular do ciclo. O LH funciona como gatilho da ovulação na metade do ciclo (onda de LH) e ainda o LH interage com o

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Endereço para correspondência:
Marcos Dias de Moura
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Avenida Bandeirantes, 3900
14049-900 – Ribeirão Preto – SP
e-mail: mddmoura@fmrp.usp.br

folículo promovendo uma ruptura das células da granulosa no *cumulus oophorus* e induzindo à maturação meiótica. Também o LH possui um papel fundamental na ruptura folicular e luteinização das células da granulosa.

Ação dos Estrogênios

Como descrito, os estrogênios são formados nas células da granulosa através de aromatização de androgênios produzidos na teca sob estimulação do LH. O FSH é o responsável pela estimulação da aromatização, mas, em primatas, o FSH é incapaz de estimular a síntese de estrogênios na ausência de androgênios (Karnitis *et al*, 1994).

Os estrogênios são em sua grande maioria produzidos pelos folículos pré-ovulatórios e a eficácia do folículo dominante em produzir estrogênio pode ser aumentada sinergicamente pelos mecanismos autócrinos e parácrinos do próprio estrogênio, além da ação de outros fatores ovarianos, como as citocinas e do aparecimento de receptores de LH. Os efeitos extra gonadais da elevação dos estrogênios incluem a estimulação do crescimento uterino e endometrial e a preparação hipofisária para a onda de gonadotrofinas que ocorre na metade do ciclo. Além disso, os estrogênios parecem proteger o crescimento do folículo dominante da atresia induzida pelos androgênios. Os estrogênios são responsáveis pela maturação do oolema e do citoplasma oocitário, condições estas primordiais para um adequado processo de fertilização, implantação e desenvolvimento embrionário. Apesar disso, foi demonstrado que a foliculogênese pode progredir na presença de estímulo com FSH isolado (Rabinovici *et al*, 1989 e Pelicer *et al*, 1991).

Efeitos Deletérios do LH

A secreção excessiva de LH é encontrada frequentemente em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Diversos estudos têm correlacionado níveis elevados de LH com falhas na função reprodutiva, como irregularidade menstrual, anovulação, infertilidade e abortamento. O LH estimula a produção de androgênios pelas células da teca, androgênios estes que são responsáveis pela atresia dos folículos não dominantes e pelo mesmo mecanismo podem ser responsáveis pela dinâmica folicular alterada na SOP.

Níveis elevados de LH podem encurtar a fase folicular alterando o processo de maturação e podem também promover a ruptura das células da granulosa no *cumulus oophorus*, o que altera a maturação oocitária, reduzindo a fertilidade e aumentando a taxa de abortamento (Yoshimura *et al*, 1987).

Estímulo Exógeno com Gonadotrofinas

No tratamento dos casos de infertilidade, uma gama de drogas é usada para promover a ovulação ou superovulação,

quando esta é desejada. As preparações farmacológicas podem ser classificadas em drogas principais e acessórias. As drogas principais são: citrato de clomifeno, gonadotrofinas menopáusicas humanas (HMG), FSH purificado, FSH recombinante, gonadotrofina coriônica humana (HCG) e hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). As drogas acessórias são: bromocriptina, lisurida, dexametasona, agonistas do GnRH e, mais recentemente, os antagonistas do GnRH.

Dentre as gonadotrofinas utilizadas, a HMG é extraída de urina de mulheres menopausadas e contém FSH e LH em proporções iguais; o FSH purificado é obtido através da purificação da urina de mulheres menopausadas e contém baixas quantidades de LH e o FSH recombinante é obtido através de técnicas de engenharia genética e é isento de LH. A HCG é obtida da urina de gestantes e de tecido placentário, apresenta semelhança estrutural com o LH e é usada para simular o pico de LH e provocar a ovulação, a formação de corpo lúteo e a secreção de progesterona.

Implicações Clínicas

Existem situações, como na Síndrome de Kallmann (hipogonadismo hipogonadotrófico), em que a indução da ovulação pode ser feita com a administração exógena de gonadotrofinas. Estas pacientes, quando tratadas com preparações que contém exclusivamente FSH, desenvolvem múltiplos folículos, mas produzem concentrações inadequadas de estradiol. Em vários estudos, poucos folículos atingiram o estágio pré-ovulatório quando comparados a pacientes tratadas com drogas que contém uma combinação de LH e FSH (Shoham *et al*, 1991), enquanto outros autores não observaram diferença (Balasch *et al*, 1995). A administração de FSH sem LH a pacientes hipogonadotróficas resulta em decréscimo de estradiol no soro e no fluido folicular, diminuição da espessura endometrial, redução da taxa de ovulação, redução da taxa de fertilização e redução da taxa de sobrevivência após criopreservação, quando comparadas a pacientes tratadas com HMG (Shoham *et al*, 1991; Scoot *et al*, 1994; Balasch *et al*, 1995; Kousta *et al*, 1996). Nenhuma gestação foi observada em pacientes hipogonadotróficas que receberam FSH sem LH para indução da ovulação, apesar da reposição estrogênica (Hull *et al*, 1994; Balasch *et al*, 1995). As discrepâncias dos estudos citados podem ser explicadas pela heterogeneidade das síndromes que causam hipogonadismo hipogonadotrófico e pela possível existência de LH endógeno.

Em mulheres com esterilidade sem causa aparente submetidas a hiperestimulação ovariana controlada com citrato de clomifeno e HMG, a ocorrência de uma onda de LH espontânea na fase folicular é um evento favorável associado a um aumento significativo na taxa de gravidez (Costello *et al*, 1998).

Pacientes normo-ovulatórias, quando estimuladas com FSH (150 UI/dia) acrescido de pequena quantidade de HCG (50 UI/dia), quando comparadas a pacientes estimuladas somente com FSH, necessitaram de menos dias de estímulo e menor quantidade de FSH, não havendo diferença nos níveis

séricos de LH, estradiol, progesterona e testosterona (Filicori *et al*, 1999).

Em um estudo avaliando a concentração de LH no dia 3 de indução da ovulação, em pacientes estimuladas com FSH purificado, sem supressão hipofisária com análogos do GnRH, distinguiram-se 2 grupos: grupo I (LH < 3 mUI/ml) e grupo II (LH > 3 mUI/ml). O grupo I mostrou um menor pico de estradiol (703 ± 388 ng/ml x 955 ± 400 ng/ml) e um menor número de

folículos maiores que 15mm de diâmetro ($2,6 \pm 1,6$ X $3,6 \pm 1,8$) no dia da administração do HCG (Noci *et al*, 1998) (Tabela I). Em estudo semelhante, Fleming *et al*. (1998) encontraram menor concentração de estradiol no dia da administração do HCG em pacientes que mostraram baixa dosagem de LH na fase folicular média (LH < 0,5 UI/l), além de uma menor quantidade de embriões aptos à criopreservação.

Tabela I - Resultados de estimulação ovariana com FSH purificado – ciclos completos.

	Grupo-I (n=34)	Grupo-II (n=49)	Valores de p
Pico de estradiol (ng/ml)	703±388	955±400	0,005
Nº de folículos >15mm	2,6±1,3	3,6±1,8	0,004
Nº de folículos >10mm	6,0±3,9	7,8±4,3	0,06
Estradiol : folículos >15mm	256±118	269±93	0,563

Grupo-I= pacientes com concentrações de LH<3mUI/ml no dia 3 do ciclo

Grupo-II= pacientes com concentrações de LH>3mUI/ml no dia 3 do ciclo

* Adaptado de Noci *et al*, 1998

Experimentos com injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), usando dois diferentes protocolos de estimulação (FSH e FSH+LH), mostraram que não houve diferença na taxa de formação de blastocisto, porém a inclusão do LH resultou em melhores taxas de implantação e gravidez (Schoolcraft *et al*, 1999).

A quantidade de LH necessária para um desenvolvimento foliculo-ocitário normal não é ainda conhecida, mas sabe-se que é necessário que se ocupe menos de 1% dos receptores foliculares de LH a fim de promover uma esteroidogênese normal. (Catt e Dufau, 1977; Doerr, 1979; Chappel e Howles, 1991). Em um recente estudo comparando doses de LH recombinante que foram usadas na suplementação de FSH recombinante na indução da ovulação de 34 pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, verificou-se que os grupos que receberam doses mais altas de LH (75 e 225 UI/dia) tiveram um significativo aumento no número de folículos grandes, bem como uma maior concentração de estradiol por folículo, que os grupos que receberam doses baixas (0 e 25 UI/dia). Concepção foi verificada somente no grupo que recebeu dose mais elevada, enquanto que 11 de 15 ciclos foram cancelados por má resposta nos dois grupos que receberam doses mais baixas de LH. As concentrações de LH permaneceram abaixo do limite de detecção (1,0 UI/dia), exceto em 3 pacientes do grupo que recebeu 225 UI/dia. Apesar das variações individuais, a maioria das pacientes que recebeu 75 UI/dia de LH recombinante mostrou uma resposta adequada, com concentrações séricas de LH indetectáveis (Recombinant Human LH Study Group, 1998). Laml e colaboradores mostraram que a adição de LH recombinante ao esquema de indução da ovulação com FSH recombinante e supressão hipofisária com GnRH-a (protocolo longo) em pacientes que responderam mal e tinham baixas dosagens de LH melhora a resposta ovariana a indução (Laml *et al*, 1999). Já Sills e colaboradores em estudo semelhante mostraram que a adição de LH

recombinante não melhorou a resposta ovariana em pacientes más respondedoras (Sills *et al*, 1999). Assim, concentrações residuais de LH endógeno que permanecem durante a supressão hipofisária com agonistas do GnRH são suficientes para uma adequada maturação folicular durante a estimulação ovariana com FSH purificado ou recombinante. Entretanto, tem-se sugerido que a supressão hipofisária com agonistas do GnRH, em várias mulheres normogonadotróficas, tem resultado em uma profunda supressão das concentrações de LH, impedindo a síntese adequada de estradiol. Portanto, nos casos onde o FSH purificado ou recombinante é usado para indução da ovulação após a supressão hipofisária com agonistas do GnRH, níveis muito baixos de LH podem causar efeitos adversos nos resultados de técnicas de reprodução assistida. É possível que estas mulheres normogonadotróficas, que têm a hipófise suprimida pela ação dos agonistas do GnRH, possam se beneficiar de preparações que contenham LH (Tabela II). Gordon e colaboradores mostraram que a concentração residual de LH endógeno após supressão hipofisária com GnRH-a é adequada para a resposta ovariana e síntese de estradiol, porém a adição de LH endógeno melhorou as taxas de implantação (Gordon *et al*, 2001).

Em dois elegantes estudos, Duijkers e colaboradores (1997) analisaram o fluido antral de folículos maduros, em ciclos de fertilização *in vitro*, e dosaram testosterona, androstenediona, estrona, estradiol, progesterona, LH e FSH. No primeiro estudo, foram analisadas pacientes induzidas com FSH purificado e HMG; não sendo detectada nenhuma diferença nos níveis hormonais entre os dois grupos. No segundo estudo, foram analisadas pacientes induzidas com FSH recombinante e HMG; sendo que as concentrações de testosterona, androstenediona, estrona, estradiol, progesterona e FSH foram menores no grupo induzido com FSH recombinante, porém a variação era grande e a diferença não foi estatisticamente significativa (Duijkers *et al*, 1997).

Tabela II - Estudos comparando diferentes preparações de gonadotrofinas com supressão hipofisária com GnRH-a na fase lútea

Estudo	Protocolo	Oócitos Captados (n)	Taxa de Fertilização (%)	Pré-embriões Transferidos (n)	Taxas de Implantação (%)	Taxas de Gestação (%)
Söderström-Antila (1996)	HMG	18,4 ± 12,7	40,0		15,0	26,0
	GnRH-a (3,6mg)					
Fleming(1996)	FSH-HP	16,0 ± 7,9	36,0		12,0	25,0
	GnRH-a (3,6mg)					
	HMG	8,05 ± 3,5	62,4			
Westergaard(1996)	GnRH-a (1,0mg)					
	FSH-HP	7,5	65,1			
	GnRH-a (1,0mg)					
Balash(1996) (Estudo 1)	HMG	13,4 ± 0,6	50,0	4,0 ± 0,1	30,0	33,0
	GnRH-a (0,5mg)					
	FSH-HP	13,7 ± 0,7	56,0 ^b	3,2 ± 0,1 ^a	30,0	29,0
Balash(1996) (Estudo 2)	GnRH-a (0,5mg)					
	FSH-P	9,5 ± 5,8	7,2 ± 5,9/9,5 ± 5,8	6,6 ± 5,0		13,0
	GnRH-a (1,0mg)					
Balash(1996) (Estudo 2)	FSH-P + HMG	9,3 ± 6,4	6,2 ± 5,6/9,3 ± 5,6	5,7 ± 5,0	11,0	2,0
	GnRH-a (1,0mg)					
	FSH-HP	9,3 ± 5,6	6,1 ± 5,0/9,3 ± 5,6	5,6 ± 4,5	16,0	2,0
Balash(1996) (Estudo 2)	GnRH-a (1,0mg)					
	FSH-HP + HMG	9,6 ± 4,9	6,6 ± 4,5/9,6 ± 4,9	5,8 ± 4,2	21,0	4,0
	GnRH-a (1,0mg)					

HMG=gonadotrofina menopausica humana; FAH-HP= FSH ultra purificado; FSH-P= FSH purificado

a = p< 0,01 comparado ao grupo de HMG

b = p< 0,005 comparado ao grupo de HMG

* Modificado de Levy e cols, 2000

Pacientes tratadas com antagonistas do GnRH (Ganirelix) em altas doses (2mg/dia), iniciando no dia 6 da estimulação, mimetizam a deficiência de LH. Experimentos usando antagonistas do GnRH para bloqueio hipofisário e FSH recombinante para indução da ovulação resultaram em profunda supressão gonadotrófica, redução na concentração de estradiol e encurtamento da fase folicular. Estas observações foram acompanhadas de baixa taxa de implantação, baixa taxa de gravidez e altas taxas de aborto. Quando doses menores (0,25 mg/dia) de antagonistas do GnRH foram usadas, observou-se uma alta taxa de gestação, bem como uma taxa baixa de abortamentos. Interessantemente, concentrações de LH detectáveis (>1UI/l) estiveram presentes até 8 horas após a administração do antagonista de GnRH (Ganirelix Dose Finding Study Group-1998). O LH endógeno residual pode explicar a resposta de estradiol relativamente alta (1160 pg/ml) no dia da administração do HCG e pode explicar as altas taxas de gestação e baixas taxas de abortamento observadas. Entretanto, o pequeno número de pacientes (n=60) não nos permite nenhuma conclusão estatisticamente válida. A profunda supressão de LH endógeno pode necessitar de estimulação de preparações de FSH acrescidas de LH. Mais estudos são necessários para delinear qual a concentração mínima ou ótima de LH ou a razão FSH/LH necessária para a adequada estimulação ovariana para cada paciente.

ana para cada paciente.

A administração de HMG para pacientes com SOP, com ou sem supressão hipofisária, com agonistas do GnRH não resultou em significativo aumento nas concentrações de LH (Sagle *et al*, 1991; Filicori *et al*, 1988). As concentrações de LH e FSH contidas na HMG são iguais, porém a meia vida do LH é bem menor que a do FSH. Enquanto o FSH exógeno permanece presente por 24 horas, o LH já foi completamente eliminado (Yen *et al*, 1968). Assim as concentrações diárias de LH permanecem baixas durante a administração de HMG, enquanto o FSH exógeno se acumula (Filicori, 1999).

Estudos de células da granulosa de pacientes com SOP sugerem que o efeito do LH é ampliado em muito pela presença de insulina (Willis *et al*, 1996). Quando as células da granulosa de pacientes com SOP são incubadas com insulina, a produção de esteróides induzidas pelo LH aumenta significativamente. Assim, a hiperinsulinemia observada nas pacientes com SOP incrementa as ações do LH que já está elevado nestas pacientes. Desta forma, o efeito do LH na maturação folicular das pacientes com SOP é similar ao da época do pico de LH no meio do ciclo. Enquanto as células da granulosa de pacientes normais respondem normalmente ao LH, quando os folículos atingem 9-10 mm de diâmetro, as células da granulosa de pacientes com SOP respondem prematuramente ao LH quan-

do os folículos estão com 4mm de diâmetro (Willis *et al*, 1996). Parece, portanto, que o LH por si só não parece ter um impacto negativo nas células da granulosa. Aparentemente, os efeitos deletérios das altas concentrações de LH, encontradas nas pacientes com SOP, são resultantes de uma concomitante hiperinsulinemia.

Conclusões

Segundo mecanismos fisiológicos e experimentos clínicos descritos, pressupõe-se que a atividade do LH é essencial para uma ótima maturação e desenvolvimento folículo-ocitário durante a indução da ovulação. Isto confirma a teoria “2 células, 2 gonadotrofinas”, enfatizando que a estimulação das células da teca pelo LH e das células da granulosa pelo FSH e LH são necessárias para a adequada biossíntese de estradiol e também para a ótima maturação folículo-ocitária. Em resumo, não existe evidência clínica de que preparações contendo LH sejam prejudiciais aos resultados de fertilização assistida. É possível que mulheres normogonadotróficas, que são submetidas à supressão hipofisária, possam se beneficiar da adição de LH aos protocolos de estimulação. São necessários estudos prospectivos randomizados e com adequado número de pacientes, associando FSH (purificado ou recombinante) com LH recombinante, HMG e HCG em várias concentrações, a fim de se obter conclusões estatísticas válidas.

ABSTRACT

In an attempt to mimic folliculogenesis, the protocols of ovarian stimulation for ovulation induction use gonadotrophins (LH and FSH) in order to promote superovulation. With the introduction of pure LH pharmacological preparations, the amount and importance of LH for optimum follicular stimulation has become a debated topic. The objective of the present study was to review briefly the role of gonadotrophins and estrogens in ovulation induction. Studies using preparations with and without LH for ovulation induction are discussed. It is concluded that further controlled clinical studies are necessary for a conclusive definition of the role of LH in normal folliculogenesis and in the pharmacological induction of ovulation.

UNITERMS: Folliculogenesis; IVF; LH; Ovarian Stimulation

Agradecimento

FAPESP processo 98/16428-8

Referências Bibliográficas

- Adashi EY.** The ovarian follicular apparatus. In: Adashi, E. Y, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. Reproductive endocrinology, surgery and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 17-40.
- Andersen CY.** Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after *in vitro* fertilization. J Clin Endocrinol Metab 1993;77: 1227-34.
- Balash J, Fabregues F, Creus M, Moreno V, Puerto B, Penarrubia J.** Pure and highly purified follicle-stimulating hormone alone or in combination with human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation after pituitary suppression in *in vitro* fertilization. Hum Reprod 1996; 11: 2400-4.
- Catt KJ e Dufau ML.** Spare receptors in rat testes. Nature 1977; 244: 219.
- Chappel SC, Howles C.** Reevaluation of the role of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. Hum Reprod 1991; 6: 1206-12.
- Costello MF, Hughes GJ, Garret DK, Hanjani A, Steigrad SJ.** A spontaneous luteinizing hormone surge is beneficial in women with unexplained infertility undergoing controlled ovarian hyperstimulation with *in vitro* fertilization. Int J Fertil 1998; 43: 28-33.
- Doerr P.** Relationship between saturation of LH receptors and steroidogenic response in isolated rat granulosa cells. Horm Metab Res. 1979; 11: 181-2.
- Duijkers IJM, Willemsen WNP, Hollanders HMG, Hamilton CJCM, Thomas CMG, Vemer HM.** Follicular fluid hormone concentration after ovarian stimulation using gonadotropin preparations with different FSH/LH ratios. I. Comparison of an FSH- dominant and a purified FSH preparation. Int J Fertil 1997; 42: 426-30.
- Duijkers IJM, Willemsen WNP, Hollanders HMG, Hamilton CJCM, Thomas CMG, Vemer.** Follicular fluid hormone concentration after ovarian stimulation using gonadotropin preparations with different FSH/LH ratios. II. Comparison of hMG and recombinant FSH. Int J Fertil 1997; 42: 431-35.
- Erickson GF, Wang C, Hsueh AJ.** FSH induction of functional LH receptors in granulosa cells cultured in chemically defined medium. Nature 1979; 279: 336-8.
- Filicori M.** The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. Fertil Steril 1999; 71: 405-14.
- Filicori M, Campaniello E, Michelacci L.** Gonadotropin releasing hormone (GnRH) analog suppression renders polycystic ovarian disease patients more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRH. J Clin Endocrinol Metab 1996; 66: 327-33.
- Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, Tabarelli de Fatis C, Pocognoli C.** Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle stimulating hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2659-63

- Fleming R, Lloyd F, Herbet M, Fenwick J, Griffith T, Murdock A.** Effects of profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation on follicular activity, oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified follicle-stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998;13: 1788-92.
- Ganirelix Dose-Finding Study Group.** A double blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-31.
- Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennely B, Gordon AC.** A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and *in vitro* fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001;75:324-31.
- Hull M, Corrigan, E Piazzzi, A.** Recombinant human luteinizing hormone: an effective new gonadotropin preparation. *Lancet* 1994; 344: 334-5.
- Karnitis VJ, Townson DH, Friedman CI, Danforth DR.** Recombinant human follicle stimulating hormone stimulates multiple follicular growth, but minimal estrogen production in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated monkeys: examining the role of luteinizing hormone in follicular development and steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 91-7.
- Kousta E, White DM, Piazzzi A.** Successful induction of ovulation and completed pregnancy using recombinant luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in a woman with Kallman's syndrome. *Human Reprod* 1994; 11: 70-1.
- Laml T, Obruca A, Fischl F, Huber JC.** Recombinant luteinizing hormone in ovarian hyperstimulation after stimulation failure in normogonadotropic women. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13:98-103.
- Levy DP, Navarro JM, Schattman GL, Davi OK, Rosenwaks Z.** The role of LH in ovarian stimulation. *Human Reprod* 2000; 15: 2258-65.
- Noci I, Biagiotti R, Maggi M, Ricci F, Cinnotti A, Scarselli G.** Low day 3 luteinizing hormone values are predictive of reduced response to ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1998; 13: 531-4.
- Pellicer A, Miro F, Sampaio M, Gomez E, Bonilla MF.** *In vitro* fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in patient with partial 17,20 desmolase deficiency. *Fertil Steril* 1991; 55: 970-5.
- Rabinovici J, Blankstein J, Goldman B, Rudak E, Dor Y, Pariente C.** *In vitro* fertilization and primary embryonic cleavage are possible in 17 alpha-hydroxylase deficiency despite extremely low intrafollicular 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 693-7.
- Recombinant Human LH Study Group.** Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support human follicle stimulating hormone (FSH)-induced development in LH and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1507-14.
- Sagle MA, Haminton-Farley D, Kiddy DS, Franks S.** A comparative, randomized, study of low-dose human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991; 55: 56-60.
- Scholcraft WB, Gardner DK, Lane M.** Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil Steril* 1999; 72: 604-9.
- Schoot DC, Harlin J, Shoham Z.** Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotropin deficient women. *Hum Reprod* 1994; 9: 1237-42.
- Sills ES, Levy DP, Moomjy M, Macgee M, Rosenwaks Z.** A prospective randomized comparison of ovulation induction using highly purified follicle-stimulating hormone alone and recombinant human luteinizing hormone in *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14:2230-5.
- Shoham Z, Balen A, Patel A, Jacobs HS.** Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertil Steril* 1991; 56: 1408-53.
- Söderström-Anttila V, Fondilla T e Hovatta O.** A randomized comparative study of highly purified follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian hyperstimulation in an oocyte donation program. *Human Reprod* 1996;11: 3850-4.
- Westergaard LG, Erb K, Laursen S, Rasmussen PE, Rex S.** The effect of human menopausal gonadotropin and highly purified urinary-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in vitro fertilization in down-regulated normogonadotropic women. *Human Reprod* 1996; 11: 1209-13.
- Willis D, Mason H, Gilling-Smith D.** Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 302-9.
- Yen SS, Llerena O, Little B, Pearson OH.** Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 1763-7.
- Yoshimura Y, Wallach EE.** Studies of the mechanism(s) of mammalian ovulation. *Fertil Steril* 1987; 47: 22-34.

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

Recebido em: 09/05/2001

Aprovado em: 10/07/2001

Atuação das aromatases na endometriose pélvica

Aromatase's role in pelvic endometriosis

Rosa Maria Neme⁽¹⁾, Maurício Simões Abrão^(1,4), Andréia David Sapienza⁽¹⁾,
Carlos Alberto Petta^(2,4), Rui Alberto Ferriani^(3,4)

RESUMO

A endometriose é doença estrogênio dependente e sua etiopatogenia, assim como seu tratamento hormonal, tem sido reavaliado. A atividade anormal da aromatase e o metabolismo alterado do estradiol na endometriose são conseqüências de defeitos metabólicos moleculares específicos. Relevância clínica destes achados foi demonstrada recentemente diante do sucesso no tratamento da endometriose com inibidores da aromatase. O objetivo deste estudo é revisar os mecanismos pelos quais a aromatase é implicada neste processo e como seu inibidor pode contribuir como modalidade terapêutica no tratamento desta doença.

UNITERMOS: Endometriose, Aromatase

Introdução

A endometriose é definida pela presença de implante de tecido endometrial ectópico extra-uterino, representando atualmente um dos mais freqüentes e mais estudados distúrbios ginecológicos.

Sua prevalência é variável e depende fundamentalmente do método empregado para seu diagnóstico. Wheeler (1989), demonstrou prevalência de aproximadamente 10% na população feminina em idade reprodutiva, baseado em achados cirúrgicos em mulheres com outros diagnósticos. Hess *et al* (1988), em análise de 1461 casos operados pela técnica laparoscópica por algia pélvica crônica, encontraram 137 casos de endometriose, representando 9,4% do total das explorações.

Comumente a endometriose não ocorre antes da menarca, incidindo preferencialmente em mulheres em fase reprodutiva. Na pós-menopausa os implantes endometrióticos parecem atrofiar e regredirem espontaneamente. Em estudo de 244 casos atendidos no Ambulatório de Endometriose da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, observou-se que a idade variou de 17 e 45, com média de 32,3 anos (Neme *et al*, 2000).

Há discordâncias sobre o comportamento e classificação da doença, além da ausência de critérios objetivos para tratamento e prognóstico da endometriose.

Observando a diversidade de comportamento da doença, Nisolle & Donnez (1997) salientaram que a endometriose peritoneal, a ovariana e a de septo retovaginal representam três doenças distintas, com diferenças clínicas e histológicas. A doença peritoneal poderia ser representada por lesões típicas (lesões negras) e atípicas. Dentre as atípicas, as lesões vermelhas produziriam mais prostaglandinas, portanto com maior resposta inflamatória.

No entanto, Brosens *et al* (2000) classificaram o tecido

endometrial ectópico de acordo com sua atividade dominante como dois fenótipos bem definidos. Os dois tipos dominantes de lesões ectópicas endometriais dependeriam basicamente da topografia das mesmas. O primeiro deles, definido como adenomiose, estaria situado ao longo do trajeto do ducto mülleriano, incluindo útero, fôrnices vaginais, septo reto-vaginal e a extensão dos ligamentos uterinos. O segundo, cujo fenótipo dominante é definido como endometriose, estaria localizado fora da extensão do ducto de Muller, principalmente em peritônio e ovários.

Do ponto de vista terapêutico, o primeiro fenótipo seria caracterizado por pobre resposta a progesterona das glândulas e do estroma, mas o tecido conectivo e a musculatura lisa responderiam com diferenciação e proliferação, semelhante a resposta da camada basal do endométrio aos hormônios sexuais. Já no segundo fenótipo, o tecido acometido seria similar ao endométrio superficial e com quadro clínico principal caracterizado por episódios de sangramento dependente basicamente de hormônios sexuais.

Admite-se que sua etiopatogenia seja multifatorial, já que a teoria da menstruação retrógrada, proposta por Sampson, apesar de ainda ser a mais aceita, não justifica todos os casos de endometriose. Desta forma, teorias relacionadas a alterações moleculares intrínsecas vêm sendo propostas. Dentre elas estão a expressão deficiente da aromatase, citoquinas e metaloproteases teciduais, deficiência de 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 e resistência à ação protetora da progesterona (Zeitoun *et al*, 1999; Osteen *et al*, 1996; Bruner *et al*, 1995).

Apesar da divergência ainda existente com relação ao comportamento da endometriose, é consenso geral que a resposta terapêutica depende de vários fatores como estadiamento, localização, resposta imunológica, profundidade de invasão e classificação histológica da doença.

Com relação ao tratamento clínico da endometriose, este tem como base a diminuição do crescimento e conseqüente involução dos focos, pois nem sempre são visibilizados todos os sítios da doença, além da possibilidade de encontrá-la em 13% das biópsias de peritônio macroscopicamente normal.

As principais modalidades terapêuticas disponíveis

¹Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas-UNICAMP

³Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

⁴NEPE- Núcleo Universitário de Estudos e Pesquisa em Endometriose

Não se sabe ao certo se a aromatase predispõe à implantação de tecido endometrial ectópico ou se sua atividade está anormalmente aumentada devido à pré-existência do implante. De acordo com a teoria da menstruação retrógrada, a expressão anormal de aromatase já existe, o que estimularia a aderência e implantação de tecido endometrial ectópico. A teoria metaplásica, por outro lado, nos leva a crer que após o aparecimento das lesões, estímulos inflamatórios de citocinas e prostaglandinas levariam à expressão e atividade aumentadas da aromatase (Kitawaki *et al*, 1999).

Outro mecanismo biomolecular da perpetuação da ação de estradiol sobre as células endometrióticas seria a ausência de 17-HSD 2, responsável pela conversão de E2 a E1, a despeito do estímulo progesteragênico. Foi encontrada 17-HSD tipo 1 em endométrio tópico e em lesões endometrióticas, nas fases proliferativa e secretória. No entanto, a 17-HSD tipo 2 só foi encontrada em endométrio tópico, e apenas na fase secretória (Zeitoun *et al*, 1998). Além disso, a deficiência de 17-HSD 2, demonstrada em implantes endometrióticos, não está diretamente relacionada à presença de receptores de progesterona, não excluindo, no entanto, a possibilidade de receptores defeituosos (Zeitoun *et al*, 1998). Baixos níveis de progesterona podem ser encontrados em lesões de endometriose devido ao aporte sanguíneo deficiente do local (Zeitoun *et al*, 1998). Assim a presença de 17-HSD 1, juntamente com a ausência de 17-HSD 2 e resistência à progesterona, definem a perda do fator protetor na endometriose (Zeitoun *et al*, 1999). A progesterona também acelera a atividade da aromatase em tecido com adenomiose, contribuindo para a biossíntese de estrógenos nesses casos (Yamamoto *et al*, 1993).

Alguns estudos observaram que a aromatase é expressa somente no componente estromal da endometriose, enquanto a 17-HSD tipo 1 foi detectada também em células glandulares (Zeitoun *et al*, 1999). Estudos em adenomiose, no entanto, demonstraram a presença de aromatase apenas no componente glandular (Yamamoto *et al*, 1993).

A atividade da aromatase e os níveis de transcrição do citocromo p450 nestas células podem ser fortemente estimulados por outros componentes como análogos do AMPc, citocinas como interleucina-6 (IL-6), 11 (IL-11), oncostatina M e o fator inibidor da leucemia (Noble *et al*, 1997). As citocinas produzidas pelos monócitos sanguíneos ou macrófagos locais podem induzir a síntese de prostaglandinas em células endometrióticas glandulares e estromais, além de células endoteliais vasculares. Isto, por sua vez, pode estimular em grande escala a produção de estrógeno nos implantes pélvicos de endometriose (Noble *et al*, 1997).

Nobel *et al* (1996) demonstraram que substâncias de crescimento derivadas de macrófagos e os membros da família da citocina IL-6 foram encontrados no fluido peritoneal das pacientes com endometriose.

Portanto, tais dados sugerem que a formação estrogênica local no tecido endometriótico poderia ter impacto no crescimento dos implantes pélvicos tão significativo quanto o estrogênio circulante originário do tecido adiposo destas mulheres (Takayama *et al*, 1998).

Aromatase: Aspectos Terapêuticos e Prognósticos

Através das diversas interações moleculares presentes no processo fisiopatológico da endometriose, pode-se entender porque algumas vezes o tratamento clínico hormonal preconizado não apresenta o sucesso esperado ou mostra-se refratário depois de determinado intervalo de tempo.

O tratamento com agonistas de GnRH pode apresentar falhas pela ausência de 17-HSD 2 local, o que impediria a conversão de E2 a E1; pela estimulação constante da produção de aromatase; e pela presença de outros sítios produtores de estrógenos (tecido adiposo e pele) (Zeitoun *et al*, 1999).

Os progestogênios, por acelerarem a atividade da aromatase, demonstram porque essa modalidade de tratamento clínico apresenta-se tantas vezes insuficiente, como foi demonstrado em estudos com pacientes portadoras de adenomiose (Yamamoto *et al*, 1993).

O danazol, além de atuar em receptores estrogênicos, pode se ligar ao sítio ativo do substrato da aromatase P450 em tecido com adenomiose, suprimindo sua atividade (Yamamoto *et al*, 1993).

Os inibidores da aromatase (anastrozole, hidrocloro de fadrozole) representam atualmente importante modalidade terapêutica pois atuam diminuindo os níveis séricos de estrógenos e inibindo o crescimento do tecido endometriótico (Zeitoun *et al*, 1999; Yano *et al*, 1996). A inibição da atividade da aromatase também foi demonstrada em placenta humana, ovários de roedores e câncer de mama em humanos, com ação hipoestrogênica semelhante à ooforectomia. Além disso, atuam indiretamente reduzindo a expressão do gene da aromatase devido à diminuição de estímulo da biossíntese da prostaglandina E2 e bloqueando a atividade enzimática local em tecidos endometrióticos por competição direta pelo substrato.

O hidrocloro de fadrozole mostrou-se eficaz na diminuição do processo inflamatório em lesões de endometriose, na medida em que não se observou infiltrado leucocitário local resultando em melhora dos sintomas relacionados à dor (Yano *et al*, 1996).

Seus efeitos colaterais são basicamente anti-estrogênicos, principalmente relacionados à diminuição da reabsorção óssea, levando à osteoporose mesmo em uso concomitante de alendronato (Zeitoun *et al*, 1999; Takayama *et al*, 1998). Além disso, estaria relacionado à maior ocorrência de infertilidade devido à insuficiência de corpo lúteo, luteinização incompleta, hipertrofia de células da teca e inibição do crescimento dos folículos (Yano *et al*, 1996). No entanto, seus efeitos, benéficos e colaterais, são dose-dependente.

Estudos com YM511, inibidor não-esteroidal da aromatase, demonstraram inibição da atividade enzimática em microsommas do ovário de ratas e de placenta humana além da prevenção da proliferação de células cancerosas de mama tipo MCF-7. Os níveis séricos de estradiol diminuíram com o YM511 a níveis semelhantes a ooforectomia, bem como o volume uterino (Kudoh *et al*, 1997). Estes achados sugerem a possibilidade de que o YM511 iniba diretamente a atividade da aromatase e reduza a produção estrogênica não apenas nos ovários, mas também nos implantes endometriais. Portanto, as reduções no volume e na expressão gênica da IGF-I nos

implantes endometriais pode ser atribuída à diminuição da concentração de estrogênios secundária a inibição da produção hormonal ovariana (Kudoh *et al*, 1997).

Assim, futuros estudos aliando a especificidade da ação hormonal estrogênica em receptores aos avanços nas drogas que inibem a aromatase poderiam contribuir como forma alternativa no tratamento da endometriose.

Além disso, a expressão de aromatase poderia, ainda, ser utilizada como método diagnóstico e prognóstico, pois, apesar de não estar associada à progressão da doença como o CA-125 II, é sensível e específica suficientemente para identificar estágios iniciais de endometriose (Kitawaki *et al*, 1999).

Novos estudos relacionados diretamente ao mecanismo regulatório da expressão da aromatase na endometriose, através do uso de culturas de células endometrióticas ou ainda modelos experimentais, são necessários para responder questões relacionadas à patogênese e tratamento desta enigmática doença.

ABSTRACT

The development and growth of endometriotic lesions are estrogen dependent and nowadays mechanisms and effectiveness of hormonal treatments are being reevaluated. Aberrant aromatase activity and defective E2 metabolism in endometriosis are consequences of specific molecular defects. Clinical relevance of these findings was shown recently by the successful treatment of endometriosis using aromatase inhibitors. The goal of this study is to review the mechanisms as aromatase is implicated in endometriosis and how its inhibitor can contribute as a therapeutic event to this disease.

UNITERMS: Endometriosis, Aromatase

Referências Bibliográficas

- Bruner KL, Rodgers WH, Gold LI, Korc M, Hargrove JT, Matrisian LM et al.** Transforming growth factor beta mediates the progesterone suppression of an epithelial metalloproteinase by adjacent stroma in the human endometrium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 7362-6.
- Brosens IA, Brosens JJ.** Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? *Human Reprod* 2000;15: 1-13.
- Hess R, Alam V, Salinas R, Miranda C.** Endometriosis: Algunos Aspectos Clínicos. *Endometriosis y Esterilidad* 1988;139-149.
- Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H.** Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for *endometriosis*. *Fertil Steril* 1999; 72 (6); 1100-6.
- Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Honjo H.**

Expression of aromatase cytochrome P-450 in eutopic endometrium and its application as a diagnostic test for endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48 Suppl S1; 21-28.

- Kudoh M, Susaki Y, Ideyama Y, Nanya T, Mori M, Shikama H.** Inhibitory effects of a novel aromatase inhibitor, YM511, on growth of endometrial explants and insulin-like growth factor-I gene expression in rats with experimental endometriosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 63 (1-3); 75-80.
- Neme RM, Abrão MS.** Fisiopatologia e quadro clínico da endometriose. In: Abrão, M.S. *Endometriose – Uma visão contemporânea*. Rio de Janeiro, Revinter, 2000. cap. 6. p. 55-65.
- Nisolle M & Donnez J.** Endometriosis and infertility. In: Peritoneal, ovarian and recto-vaginal endometriosis are three distinct entities. 1997. New York; Parthenon:25-7.
- Nobel LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE.** Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 174-9.
- Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE.** Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 600-6.
- Osteen KG, Rodgers WH, Gaire M, Hargrove JT, Gorstein M, Matrisian LM.** Stromal-epithelial interaction mediates steroidal regulation of metalloproteinase expression in human endometrium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10129-33.
- Osteen KG, Bruner KL, Sharpe-Timms KL.** Steroid and growth factor regulation of matrix metalloproteinase expression and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol* 1996;15: 301-8.
- Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE.** Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998;69: 709-13.
- Wheeler JM.** Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989;34:41-6
- Yano, S, Ikegami Y, Nakao, K.** Studies on the effect of the new non-steroidal aromatase inhibitor fadrozole hydrochloride in na endometriosis model in rats. *Arzneim Forsch Drug Res* 1996;46 (1); 92-5.
- Yamamoto T, Noguchi T, Tamura T, Kitawaki J, Okada H.** Evidence for estrogen synthesis in adenomyotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 734-8.
- Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghirabi N, Andersson S, Johns A, Meng L, Putman M, Carr B, Bulun SE.** Deficient 17-beta-hidroxyesteroid deshydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17-beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 63: 4474-80.
- Zeitoun KM, Bulun SE.** Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999;72: 961-9.

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

Recebido em: 24/05/2001

Aprovado em: 24/07/2001

Malformações genitais e urinárias sem conotação com estados intersexuais

Malformations of the female genital and urinary tract not related to intersex

Rafaela Borges Cardoso, Mauri José Piazza

RESUMO

O desenvolvimento embriológico errôneo dos órgãos genitais poderá causar uma genitália externa ou interna anormal. Crianças e adolescentes com genitália anormal são uns desafios médicos, cirúrgicos e psicológicos para a equipe de saúde responsável. Decisões e tratamentos realizados o quanto antes serão uma vantagem para solucionar da melhor maneira possível a parte afetada pelo desenvolvimento embriológico anormal. Nas anomalias müllerianas o sexo genético é sempre feminino, e as anomalias são estruturais, mas as pacientes têm maior probabilidade de serem vítimas de disfunções sexuais ou na área reprodutiva. As falhas no desenvolvimento, tunelização e fusão que ocorrem no processo de diferenciação dos ductos de Müller geram as malformações genitais internas. Quando precoces, acarretam diferentes formas e graus de agenesia de trompas, útero, cérvix e vagina. Se mais tardias, comprometem a fusão dos ductos de Müller, acarretando a vagina dupla, úteros duplos, bicornos ou septados, septo longitudinal ou oblíquo; os defeitos de tunelização originam o hímen imperfurado, atresia de vagina e colo, bem como septos transversais.

UNITERMOS: Anormalidades Urogenitais; Anormalidades; Genitais Femininos; Útero

Introdução

A diferenciação sexual tem uma seqüência específica de eventos antenatais; em primeiro lugar se estabelece o sexo genético, em segundo, sob controle do sexo genético, ocorre a diferenciação sexual das gônadas que propiciarão o ambiente hormonal do embrião. Diferencia-se a seguir o sistema interno dos ductos (Müller e Wolff) e a genitália externa.

As malformações müllerianas conhecidas são: útero bicorno, útero arqueado, septo parcial, útero didelfo, septo total e útero unicorno. Este tem incidência baixa descrita na literatura por ser oligo ou assintomático. A incidência de imperfuração himenal é relativamente alta (50%), e participa como causa, juntamente com os septos vaginais transversos, agenesia de vagina (1:4000) e atresia cervical, de criptomenorréia em adolescentes.

São relatadas distócias da apresentação fetal e outras complicações no parto como conseqüência de anomalias dos ductos müllerianos, além dos freqüentes problemas de fertilidade.

Como esse assunto é muito importante para o pediatra, ginecologista, obstetra, cirurgião, assim como clínico geral, apresentaremos uma revisão sobre o tema, pois a identificação desses problemas e sucesso depende do conhecimento prévio pelo profissional que presta assistência.

Diferenciação Sexual e Embriologia

Na *terceira semana* após a fertilização surge, a partir do mesoderma embrionário, a crista urogenital de onde se originarão os ductos paramesonéfricos e mesonéfricos. Estes, na *quinta semana*, serão recobertos com protuberâncias, as cristas gonadais, iniciando a formação das gônadas. Na *sexta semana*, ocorre invaginação do epitélio celômico na porção lateral da crista urogenital. A coalescência desta invaginação é que origina os ductos paramesonéfricos ou de Müller. Estes ductos se estendem ao longo da crista urogenital, lateralmente ao longo do ducto de Wolff. A gônada embrionária é composta de células germinativas, epitélio especial (potencial para células da granulosa ou de Sertoli) e mesênquima (potencial para células da teca ou de Leydig).

Contrariamente ao feminino, o desenvolvimento genital masculino é um evento ativo, já que a diferenciação das células de Leydig resultará na produção de testosterona, responsável pelo desenvolvimento dos ductos de Wolff e da genitália externa masculina. As células de Sertoli produzirão o hormônio inibidor mülleriano-MIF, responsável pela involução dos ductos de Müller, dependente da expressão gênica do cromossoma Y.

Y → céls Leydig → testosterona ⇒ Ductos de Wolff ⇒ genitália externa masculina

Y → céls Sertoli → MIF OU HIM ⇒ ↓ Ductos de Müller ⇒ caracteres masculinos

Na ausência do cromossomo Y (embriões 46 XX), o

desenvolvimento gonádico ocorrerá no sentido feminino. As células de Leydig não se formam, não há síntese de androgênio, os ductos de Wolff involuem, e a genitália assume padrão feminino. Sem as células de Sertoli não há produção de MIF, e os ductos de Müller se desenvolvem normalmente.

No final da *sétima semana* a porção dos ductos de Müller distal ao ligamento inguinal, futuro ligamento redondo, se funde em uma estrutura única. Neste ponto existe uma elevação do tecido mesodérmico, o tubérculo de Müller, que prolifera em contato com a extremidade dos ductos müllerianos formando uma coluna de células epiteliais denominada placa vaginal, que originará a porção distal da vagina, enquanto os ductos de Müller formarão o restante dos órgãos genitais internos. O hímen resultará da proliferação do mesênquima da junção original do seio urogenital e da placa vaginal.

Falhas no processo de canalização da placa vaginal ou na junção entre a porção terminal dos ductos de Müller e seio urogenital podem ser responsáveis pela origem de atresia parcial da vagina ou septos vaginais transversais; especula-se também herança autossômica recessiva. O defeito do septo longitudinal se origina da falha distal dos ductos müllerianos, podendo dividir total ou parcialmente a vagina ao longo do seu eixo.

A origem do útero unicorno dentre as anomalias de fusão do útero é variada, desde não desenvolvimento de um dos ductos de Müller até a regressão, em graus variados, ocasionando o útero unicorno isolado ou associado a corno rudimentar ou não, podendo ser comunicante ou não.

Anomalias dos genitais externos

Anomalias vulvares

- Anomalias de divisão e desenvolvimento: a duplicidade dos órgãos genitais externos é rara. Os casos relatados são fetos natimortos ou neomortos associados tanto à duplicação do sistema mülleriano como do tubo digestivo distal. Outras malformações somáticas também são descritas denotando o caráter sindrômico desta condição.

Como o desenvolvimento da genitália externa depende de ação hormonal específica, a constatação de genitália pouco desenvolvida, deve pressupor defeitos na esteroidogênese e, principalmente, estados intersexuais como o pseudo-hermafroditismo masculino. Assim, produção elevada de andrógenos pode estimular o desenvolvimento de hipertrofias clitoridianas.

- Anomalias de desenvolvimento e aderências dos pequenos lábios: a frequência é de difícil determinação, uma vez que o aspecto estético não apresenta queixa necessariamente, mesmo em casos de assimetria, hipertrofia ou hipoplasia. Esta última pode refletir apenas ação androgênica baixa, ou defeitos na esteroidogênese, que devem ser levados em conta quando sua observação. As hipertrofias vão se manifestar na adolescência e podem trazer queixas estéticas, dispareunia, ou comprometer a higiene.

O acolamento dos pequenos lábios forma uma rafe de diferentes graus de desenvolvimento no sentido da fúrcula para o clitóris e poderá causar sintomas como aumento de

secreções, corrimento e acúmulo de urina com irritações. Quando se observa RN com coalescência de ninfas acredita-se que ocorreu vulvovaginite intra-útero com desepitelização dos pequenos lábios e posterior aderência. Na vida pós-natal decorre de vulvovaginites ou processo inflamatório crônico inespecífico. A lise pode ser simples, através de tração. Se aderência for mais desenvolvida, podemos utilizar estrogênio tópico para melhorar o trofismo antes do procedimento ou para solução espontânea.

- Anomalias de desenvolvimento do clitóris: os casos de hipertrofia idiopática são raros e podem ocorrer isolados ou em associação com hipertrofia da vulva. Sua constatação no RN deve chamar atenção para síndromes adrenogenitais ou ação androgênica materna. Eventualmente pode estar associada a mosaicismos, como um caso que se diagnosticou células da pele do clitóris com hiperploídia, enquanto o cariótipo ovariano era normal. No diagnóstico diferencial lembrar dos leiomiomas clitoridianos e de secreção elevada de esteróides sexuais secundária a tumores ovarianos. Agenesia do clitóris é rara e sua bifurcação costuma se associar com malformações da arcada púbica.

Anomalias himenais

A anomalia do hímen mais freqüente é a imperfuração, com incidência relatada de 0,014%. O diagnóstico é geralmente relatado na puberdade, após a menarca, por causa da obstrução do fluxo causando dor esporádica e desconforto pela distensão. A observação no RN e infância depende do exame adequado por parte do pediatra do hímen imperfurado ou aparecimento de sintomas de acúmulo do sangue menstrual.

O quadro clínico caracteriza-se pela dor abdominal, geralmente cíclica ou não, porque neste período as menstruações vêm com intervalos variáveis, localizada no hipogástrio ou mesmo de origem indefinida. Em meninas de 11 a 14 anos, os sintomas são pelo represamento das secreções cérvico-vaginais (hidromucocolpos) ou do sangue menstrual na vagina, no útero, nas trompas ou na cavidade peritoneal.

Não é incomum a presença de tumoração hipogástrica de consistência cística-tensa que provoca aumento do volume abdominal refletindo o hematometra. A distensão dos órgãos genitais pode levar à compressão da uretra e retenção urinária associada. O diagnóstico diferencial deve incluir tumores e cistos de ovário hemorrágicos ou torcidos, que incidem nessa faixa etária, e podem também acarretar dor e tumoração hipogástrica.

No exame físico observa-se a membrana himenal tensa, abaulada e arroxeadada pelo sangue acumulado. O toque retal pode ser auxiliar e revelar compressão extrínseca da parede anterior do reto pelo hematocolpo.

O diagnóstico diferencial com septos vaginais transversos e com atresias vaginais e cervicais é de grande importância, pois o quadro clínico é idêntico. Com a obstrução condicionando represamento do sangue na porção superior, normalmente desenvolvida, que comprime o segmento atrésico parecendo uma membrana fina como o hímen. Nestes casos o tratamento é complexo, não se limitando a simples incisão e drenagem. Mesmo a membrana himenal perfurada pode apre-

sentar variantes de abertura que podem obstruir parcialmente o fluxo como hímen cribiforme, o septado e o microperfurado.

Se o diagnóstico de hímen imperfurado é realizado em meninas assintomáticas, o tratamento deve ser postergado para quando o desenvolvimento genital estiver mais bem estabelecido, evitando iatrogenias e seqüelas. O tratamento consiste na himenotomia com incisão em cruz da membrana e exérese da sua porção central. Estas pacientes devem ser acompanhadas para observação se não ocorre a soldadura dos bordos himenais ressecados.

Sörensen em 1988 analisou um grupo de mulheres com prole constituída que se dispuseram a realizar ultra-sonografia após laqueadura tubárea laparoscópica e encontrou 1,2% de úteros bicornos e 3,6% de septos uterinos, as pacientes com padrão oligomenorréico eram mais propensas a este achado. Cooper *et al* em 1993 determinaram frequência de 6,2% de anomalias da cavidade endometrial (principalmente septos) em pacientes submetidas à esterilização por via histeroscópica.

Anomalias dos genitais internos

Em 1.770 casos Acien (1997) notou a seguinte distribuição de malformações müllerianas, desde a mais comum a menos comum: útero bicorno, útero arqueado (pode estar subestimado), septo parcial, útero didelfo, septo completo ou total, e útero unicorno. Bastos (1978) relatou uma incidência, na Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de 50% de imperfuração himenal, 18,7% de septos vaginais transversos, 12,5% de agenesia de vagina e 12,5% de atresia cervical como causa de criptomenorréia em adolescentes.

Golan *et al* (1994) salientam que 25% das mulheres com anomalias uterinas apresentam problema de fertilidade; e Green *et al* (1976) relataram uma frequência de anomalias dos ductos müllerianos que variava de 0,06 a 0,45% e baseava-se nos diagnósticos a partir de distócias e complicações no parto.

Classificação das anomalias müllerianas:

Uma das principais classificações das malformações foi proposta por Jarcho (1946) adaptada por Zanetti *et al* (1978), e se baseava no desenvolvimento embrionário. Esta foi modificada por Buttram-Gibbons (1978) sendo atualmente adotada pela ASRM. A importância da classificação adequada é que ela permite estabelecer um prognóstico correto quanto à possibilidade de gestação.

1. **Classe I:** Agenesia/ hipoplasia segmentar mülleriana
 - a) Vaginal;
 - b) Cervical;
 - c) Fúndica;
 - d) Tubárea;
 - e) Combinada.
2. **Classe II:** Útero unicorno
 - a) Com corno rudimentar:
 - com cavidade endometrial

- comunicante
- não comunicante
- sem cavidade endometrial

b) Sem corno rudimentar.

3. **Classe III:** Útero didelfo

4. **Classe IV:** Útero bicorno

- a) completo (divisão até orifício interno);
- b) parcial.

5. **Classe V:** Útero septado

- a) completo (septo até orifício interno);
- b) incompleto.

6. **Classe VI:** Útero arqueado

7. **Classe VII:** Malformações relacionadas ao dietilestilbestrol (DES).

ANOMALIAS VAGINAIS

• *Anomalia de desenvolvimento*

Na agenesia da vagina, apesar de eventualmente estar associada à presença de útero hipoplásico ou mesmo funcionante, normalmente o corpo uterino e as trompas estão ausentes, caracterizando a síndrome de Mayer- Rokitansky-Kuster- Häuser. Esta síndrome foi subdividida em dois tipos. Tipo A: existe resquíio muscular uterino simétrico e desenvolvimento tubáreo; tipo B: o resquíio uterino é assimétrico ou inexistente, associado ou não à tuba anormal. Apenas as pacientes do tipo B apresentam associação com malformações renais e ovarianas. A patogênese dessa síndrome deve estar associada a condições que comprometam globalmente o desenvolvimento dos ductos müllerianos, sendo possível sua associação genética de características autossômicas. Outra hipótese é a possibilidade de ter havido aumento da secreção de MIF durante o período embrionário.

A genitália externa dessas mulheres é normal, bem como o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, pois os ovários são normalmente funcionantes. O hímen pode estar presente, por isso a ausência de vagina nem sempre é observada num primeiro exame. Geralmente o diagnóstico é realizado na puberdade, na época em que o não aparecimento da menarca causa a procura médica. O toque retal sugere a presença ou não de órgãos genitais internos e permite sentir os ligamentos parametraes.

Em 50% dos casos de agenesia vaginal pura pode haver associação com corpo ou colo uterino anômalos. Havendo cavidade endometrial funcionante pode existir hematometra, hematossalpinge e refluxo menstrual abdominal com possibilidade de endometriose, sendo a clínica semelhante ao hímen imperfurado.

O diagnóstico diferencial é principalmente com estados intersexuais como a Síndrome de Morris (testículo feminilizante) em que a genitália externa apresenta apenas depressão do intróito vaginal; porém nesse caso os testículos poderão estar no canal inguinal.

Quando não há útero funcionante o tratamento consiste apenas na criação de um espaço vaginal para função sexual. Isto poderá ser obtido através de manobras de dilatação do intróito existente, através da técnica de Frank. Utilizam-se moldes na forma de ogivas que são aplicados diariamente, sob pressão, junto ao fundo vaginal até que seja atingida boa profundidade. Quando isso não for possível, a técnica

ca recomendada para criação de neovagina é a de McIndoe, descrita em 1938. O intróito vaginal é dissecado abrindo-se uma cavidade entre o reto e a bexiga. Com esta cavidade aberta insere-se um enxerto de pele ou membrana amniótica, sendo que a pele pode ser retirada da coxa ou nádega. Um molde cilíndrico de acrílico mantém o enxerto pressionando a face cruenta da cavidade, facilitando sua incorporação e impedindo a estenose dessa cavidade. Apesar da neovagina ter bons resultados, existem complicações relatadas, como tecido de granulação exacerbado e formação de fístulas retais ou vesicais.

Nos casos de presença de cavidade endometrial funcionante associado à agenesia vaginal, a solução cirúrgica tem maior potencial de complicação e insucessos. Se houver colo bem formado sempre vai existir um pequeno segmento de vagina que pode permitir sutura com o enxerto. Como o colo pouco desenvolvido (ou atrésico) é mais comum, sem um mínimo de segmento vaginal que permita sutura adequada, os insucessos são freqüentes. A presença de secreções da cérvix e do sangue menstrual dificulta o processo cicatricial e facilitam o aparecimento de infecções locais e focos sépticos.

• **Anomalias de canalização ou atresia parcial / septo transversal da vagina**

A posição do septo varia de cranial até distal, mas a localização mais freqüente é entre o terço superior e o médio associado a um desenvolvimento vaginal distal inadequado. Os parciais costumam ter localização mais cranial, enquanto os imperfurados são mais distais. O diagnóstico do septo imperfurado é mais bem realizado na menarca, com a queixa de dor abdominal mensal. Com o passar do tempo desenvolve-se hematocolpo, hematometra e hematossalpinge. Nessa época a queixa passa a ser contínua com peso e pressão abdominal e aumento de volume do abdômen.

Nos septos parciais ou perfurados o quadro clínico é variado, ou assintomático, sendo o diagnóstico realizado durante exame ginecológico de rotina, ou mesmo durante o parto. Havendo retenção parcial do fluxo menstrual pode ocorrer dismenorréia intensa, fluxos duradouros em pequena quantidade, sangramento irregular, dispareunia e/ou corrimento.

Ao exame físico observa-se vagina encurtada, associada ou não a tumoração hipogástrica, e o toque retal revela a presença de útero. Suspeita-se do septo pela sensação de espessamento vaginal. O diagnóstico diferencial deve ser feito com hímen imperfurado.

• **Anomalia de fusão/ septo longitudinal da vagina**

Está mais freqüentemente associado a um único útero, mas a possibilidade de útero didelfo deve ser sempre considerada, principalmente se o septo se origina próximo ao hímen e se estende até o fundo da vagina. Como o septo longitudinal não constitui obstrução ao fluxo menstrual, estas pacientes tendem a ser assintomáticas e o diagnóstico surge a partir do exame de rotina, ou pela queixa de dispareunia ou na ocasião do parto. Quando apresenta direção oblíqua e existem dois hemi-úteros, pode haver obstrução do fluxo de uma das vaginas que se encontra fechada. Nesses casos pode apresentar dismenorréia com fluxo por um dos úteros e dor pela obstrução no útero contralateral. Com o acúmulo pode se desenvol-

ver hematocolpo, hematometra ou tumoração no hipogastro, ou mesmo endometriose. Um dos úteros pode ser rudimentar ou hipoplásico e haver comunicação entre ambos.

O tratamento dos septos vaginais baseia-se na ressecção e sutura término-terminal dos segmentos vaginais superior e inferior. Quando há atresia parcial da vagina pode haver necessidade de maior liberação do tecido vaginal distal ou retalho de pequenos lábios ou de pele. A dissecção deve ser ampla para que os segmentos se aproximem com facilidade, evitando retrações, deiscências e infecções. O tratamento do septo longitudinal consiste na ressecção, cuidando para ser ampla a sua base e não permitir a formação de tabiques com retração, formando-se assim uma só vagina. Se houver útero rudimentar este deve ser retirado, e a atuação por via abdominal pode ser necessária.

ANOMALIAS DO COLO UTERINO

• **Anomalia de desenvolvimento**

A agenesia cervical é uma anomalia rara. Pode apresentar-se de diferentes formas; ausência total do colo, colo com tecido estromal exclusivo, sem canal endocervical, e colo sem canalização, mas com indução de ilhas de tecido endocervical. Freqüentemente está associado a graus variados de agenesia vaginal.

A conseqüência é quadro de criptomenorréia associado a dor abdominal, hematometra com tumoração hipogástrica, hematossalpinge e possibilidade de endometriose peritoneal. O diagnóstico é dificultado pelo aspecto clínico similar ao de um septo vaginal alto ou atresia do terço superior da vagina.

A correção cirúrgica dos defeitos do colo é tecnicamente difícil e normalmente prejudicada pela associação com defeitos da vagina. As tentativas de reconstrução do canal cervicovaginal esbarram em complicações importantes como infecções, deiscências, abscessos, sepsis e até morte. A gravidez é ainda mais difícil e deve ser realizada cerclagem por via abdominal. Na maioria dos casos o tratamento de escolha é a histerectomia pela estenose cervical.

ANOMALIAS UTERINAS

• **Anomalia de fusão:** os defeitos de fusão lateral dos ductos de Müller comprometem mais freqüentemente o colo e o corpo uterino do que a vagina. Falhas completas ou parciais podem acarretar desde útero duplo com duas vaginas até a presença de septos intracavitários.

Útero Unicorno, com ou sem Corno Rudimentar

O corno funcionante pode apresentar graus variados de manifestação clínica: quando não há comunicação, o sangue menstrual se acumula na cavidade endometrial fechada causando dor, dismenorréia, tumoração hipogástrica, refluxo de sangue para o abdômen e endometriose em certas ocasiões. Apesar desses sintomas estarem ausentes nos casos de corno comunicante, a preocupação passa a ser o desenvolvimento de gestação com evolução semelhante a prenhez ectópica, em que a ruptura pode levar a sangramentos abundantes. O prognóstico obstétrico em grávidas com útero unicorno é variável, podendo ocorrer maior incidência de abortamentos e partos prematuros.

Quando avaliadas 185 pacientes com úteros unicornos, 44% tiveram abortos espontâneos no 1º ou 2º trimestre, 12% parto pré-termo e 44% parto a termo.

Na presença de um corno rudimentar não funcionante, a terapêutica é conservadora, porém na presença de um funcionante, com casos de rompimento por gravidez, a conduta é cirúrgica, com excisão do corno rudimentar comunicante. Dependendo da cavidade endometrial do corno associado, pode-se cogitar na realização de cirurgias para incorporá-lo à cavidade endometrial do útero unicorno. Alguns autores recomendam cerclagem cervical profilática em pacientes com malformações uterinas, apesar de não ser freqüentemente documentada a incompetência cervical.

Útero Bicorno

Nestes casos, o defeito de fusão dos ductos müllerianos é parcial, acarretando um útero com colo único e corpo formado por dois cornos em diferentes graus de fusão, simétricos ou não. Pode estar associado a septos cavitários longitudinais, parciais ou que se estendem até o colo e pode às vezes existir a presença de septo vaginal longitudinal.

Golan *et al* (1994) salientam que 25% das mulheres com anomalias uterinas apresentam problema de fertilidade; e Green *et al* (1976) relataram uma freqüência de anomalias dos ductos müllerianos que variava de 0,06 a 0,45% e baseava-se nos diagnósticos a partir de distócias e complicações no parto.

Não está associado à dificuldade para o início da gestação, mas o número de perdas é maior, acreditando-se que haja dificuldade de placentação por vascularização deficiente ou espaço inadequado. Nas gestações que progredem pode ocorrer alto índice de apresentações fetais anômalas. Num estudo de 26 pacientes que tiveram no total 160 gestações antes de qualquer intervenção cirúrgica, Acien (1992) achou 67 (42%) de abortos espontâneos, 31 (19%) de trabalho de parto prematuro, 49 (31%) partos a termo e 71 (44%) crianças tiveram evolução conveniente.

Após a metroplastia em 40 pacientes com útero bicorno, do total de 54 gestações, o número de abortos espontâneos reduziu para 6 (11%), de TPP para 19 (35%), parto a termo foram 29 (54%) e 45 (83%) evoluíram com normalidade.

As técnicas de metroplastia para unificação dos cornos estão indicadas para ampliação da cavidade endometrial. Na cirurgia de Strassman realiza-se uma incisão antero-posterior coronal da face medial de cada corno, sem comprometer as regiões tubáreas, e sutura-se conjuntamente os bordos abertos de cada corno com o correspondente em duas camadas. É importante que qualquer atitude cirúrgica só deve ser tomada após gestações que terminaram em abortamentos. As pacientes submetidas a essa cirurgia terão risco aumentado de rotura uterina num possível trabalho de parto

Útero Septado

No útero septado existe um único corpo uterino não sendo possível a pressuposição diagnóstica pelo exame externo do órgão. O septo intra-uterino poderá ser total ou parcial, em graus variáveis de extensão do fundo uterino em direção ao colo. Também poderá estar associado septo vaginal longitudinal ou oblíquo.

O diagnóstico diferencial com útero bicorno é difícil através de ultra-sonografia, sendo importante, pois apresentam prognósticos diferentes quanto à evolução das gestações. Os septados estão associados a maior incidência de perdas, provavelmente por vascularização inadequada do septo uterino.

Nestes casos existe possibilidade de tratamento por via endoscópica através da ressecção do septo por alça de cautério ou *laser* associado a histeroscopia, o que não é possível nos bicornos. A via abdominal para a correção desses septos (cirurgia de Tompkins) está em desuso pelos resultados com a histeroscopia. Nesta realiza-se incisão na face uterina anterior, da região fúndica até o colo (extensão deve ser baseada em estudo histerográfico prévio). As faces superior e inferior do útero não devem ser incisadas. Retira-se uma cunha da parede uterina onde se inclui o septo, que deve ser na união com as paredes fúndica e posterior. A abertura uterina é fechada em duas camadas, sendo que alguns autores recomendam a utilização de um Dispositivo Intra Uterino (DIU) na cavidade para prevenir sinéquias.

Vantagens da septoplastia histeroscópica para úteros septados: ausência de incisão abdominal, não tem incisão miometrial, não requer incisão de cesárea, não reduz o tamanho da cavidade uterina, menor morbidade pós-operatória, não induz aderências pélvicas e tempo cirúrgico mais rápido.

Útero Arqueado

O termo refere-se aos casos em que existe uma alteração mínima da cavidade uterina conferindo ao fundo uterino uma característica achatada ou curvatura levemente côncava, raramente. Pode haver um septo mínimo na cavidade endometrial, residual, na região fúndica. Não há necessidade de correção, nem é sintomático, dificilmente comprometendo a fertilidade.

Útero Didelfo (Útero Duplo)

Geralmente assintomático, as pacientes tem queixa de dismenorréia semelhante à população em geral. Quando presentes, os sintomas são: perdas fetais; complicações obstétricas como apresentações anômalas, sangramentos, parto pré-termo, retardo de crescimento intra-uterino; dor pélvica, usualmente em associação com anomalias obstrutivas como septo vaginal oblíquo; massa pélvica; sangramento uterino anormal; ou achado acidental (por investigação de infertilidade ou perdas fetais). Em 213 pacientes com útero didelfo foi constatado 36% de aborto espontâneo, 19% de parto pré-termo e 45% tiveram gestações a termo. Quando associado a septo vaginal longitudinal, este deve ser ressecado com cuidado para não lesar bexiga e reto. A cirurgia de unificação dos úteros está contra-indicada.

Anomalias associadas ao DES

São anomalias uterinas que foram descritas em pacientes cujas mães utilizaram Dietilbestrol na gravidez (na década de 70) como medicação para prevenir abortamentos. Entre as malformações estão principalmente as relacionadas com o desenvolvimento inadequado do útero, gerando órgãos hipoplásicos, com cavidade pequena, formas irregulares, útero em T (*T shape uterus*) e com constrições. Essas mulheres são mais suscetíveis a

abortamentos precoces, bem como partos prematuros, e parecem se beneficiar com cerclagem. Não existem procedimentos cirúrgicos adequados para correção das anormalidades da cavidade endometrial encontrada nestas pacientes.

Anomalias tubárias

Não se tem relato de agenesia tubárea bilateral, mas há relatos de agenesia unilateral associada a útero unicorno. Agenesias segmentares podem acontecer, inclusive em associação com úteros bicornos, e têm risco potencial para desenvolvimento de prenhez ectópica.

Métodos Diagnósticos Complementares:

A ultra-sonografia (US) por via abdominal pode revelar a presença de hematometra e de hematossalpinge. No entanto, sua realização via transvaginal é que permite a determinação da espessura himenal, volume do hematocolpo, a presença e distância do colo uterino. A ressonância nuclear magnética (RNM) também é útil, principalmente no diagnóstico diferencial com as falhas de desenvolvimento vaginal associadas a útero funcionante.

A presença do útero é mais bem avaliada após os 8 anos, como o exame físico é pouco conclusivo, a pneumopelviografia (PPG) e laparotomia exploradora (LE) foram substituídas pela US. Também deve ser considerada a RNM pela alta sensibilidade e especificidade do método. A videolaparoscopia (VLC) tem bom emprego em certas ocasiões.

A confirmação diagnóstica de septos vaginais deve ser através de métodos de imagem como ecografia abdominal ou perineal; a RNM permite identificar a relação do septo com outras estruturas pélvicas.

Segundo Doyle (1992) a RNM diagnosticou corretamente o tipo de anomalia uterina em 96% dos casos, contra 85% da US e 6% da histerossalpingografia (HSG). Segundo Pellerito *et al* (1992) a ressonância demonstrou sensibilidade e especificidade de 100% para detecção de anomalias uterinas que necessitaram abordagem cirúrgica abdominal para correção, enquanto a US transvaginal apresentou sensibilidade de 67% e especificidade de 100% para os mesmos casos. Para os casos menos complexos e de conduta menos agressiva, a sensibilidade e especificidade foram de 100% para ambos os métodos.

Malformações Urinárias Associadas

A investigação do trato urinário frente às anomalias uterinas é obrigatória pela associação com malformações renais e anomalias ureterais. Em pacientes com anomalias müllerianas, um aumento da incidência de agenesia renal, rim ectópico, e fusão anômala do rim tem sido descrito; ureter ectópico também pode ser encontrado com essas malformações.

Aproximadamente 1/3 das pacientes com agenesia ou outras anomalias müllerianas de fusão vertical tem associado uma anomalia renal. Inversamente, mais de 1/3 das pacientes com agenesia renal unilateral terão uma anomalia genital. Ressalta-se a importância de pedir US pélvica nos casos de agenesia renal unilateral para detectar precocemente uma malformação genital que poderia complicar sua condição reprodutiva.

Entre as anomalias da uretra (parede posterior), os casos de epispádias em mulheres ocorrem associados a clitóris bífido ou a malformações da arcada púbica com extrofia vesical. Já hipospádia está associada com hipertrofia de clitóris e relaciona-se mais frequentemente a estados intersexuais.

Cerca de 40% das mulheres com agenesia vaginal apresentam malformações urinárias associadas: ausência de rim, rim pélvico, má rotação renal, duplicidade do sistema pielocalicial, e 12% de malformações esqueléticas, principalmente da coluna lombar.

A associação de septos vaginais totais ou parciais com malformações urinárias não é freqüente. Deve-se lembrar que o hematocolpo ou hematometra pode acarretar compressões e deslocamentos da base da bexiga e, por conseguinte dos ureteres levando a hidroureter e hidronefrose secundariamente.

a) Agenesia renal

A clássica associação de anomalias renais e müllerianas é a síndrome de *Mayer-Rokitansky-Küster-Hausser*, a qual é uma agenesia vaginal e uterina podendo existir agenesia renal unilateral. Entre 215 garotas diagnosticadas como tendo agenesia renal com um rastreamento com ultra-sonografia Sheih *et al* (1994) reportaram 16 (7%) com oclusão unilateral dos ductos de Müller duplicados. Agenesia renal pode ocorrer por causa de uma falha do ureter embrionário em induzir o desenvolvimento do blastema metanéfrico. Anomalias müllerianas associadas com agenesia renal que ocorreram em parentes do primeiro grau sugerem que o fator genético deverá ser considerado.

Agenesia renal bilateral é incompatível com a vida. Por volta das 16 semanas de gestação a urina é o maior contribuinte do líquido amniótico e na ausência do parênquima renal ocorre adramnia e síndrome de Potter. Fetos com essa síndrome têm uma aparência senil, nariz grotesco e orelhas achatadas, pele excessivamente seca e flácida, pernas arqueadas e pés claviformes, e também malformações genitais, apesar de ser mais comum em fetos masculinos.

Muitas vezes a agenesia renal unilateral é um achado de exame. Sua importância clínica está no aumento da incidência de anomalias do trato urinário em rim solitário, podendo existir aumento da morbidade por um trauma renal ou a hiperfunção de um rim único produzir complicações renais a longo prazo.

Um rim único ectópico e mal posicionado pode ocorrer, principalmente intrapélvico e ser motivo de confusão diagnóstica. A patologia mais comum no trato urinário é refluxo vésico-ureteral. Ele é importante por causa das infecções que o refluxo ascendente pode causar, resultando em pielonefrite e ocasionalmente até destruição renal. É aceitável rastrear crianças com rim único realizando urografia excretora (UE) porque se o refluxo for encontrado deve ser manejado com profilaxia antibiótica até o refluxo desaparecer ou for cor-

rigido cirurgicamente. Outras anomalias associadas com rim único incluem obstrução da junção uretero-pélvica, megaureter obstrutivo, ureter ectópico e hipodisplasia renal.

b) Anomalias de fusão renal

A associação de anomalias müllerianas com anomalias de fusão renal não é tão freqüente como com as agenesias renais. A anomalia de fusão mais comum é o rim em ferradura. Estes são comuns na população em geral com incidência aproximada de 1/500. Por ser tão comum, a ocorrência de anomalias müllerianas é muito baixa em pacientes com rim em ferradura, portanto a pesquisa de anomalias müllerianas não é obrigatória na presença de anomalias de fusão dos rins.

O rim em ferradura resulta da fusão do parênquima medial das duas unidades renais entre 4 e 8 semanas de embriogênese. Esta fusão impede a migração acima da artéria mesentérica inferior e impede a rotação normal dos rins (o sistema coletor assume uma posição mais anterior que a pósteromedial de um rim normal). Uma teoria antiga atribui a fusão a uma conversão anormal do trajeto dos ureteres embrionários forçando o parênquima renal para a linha mediana. Outra teoria descreve a fusão como um efeito de pinçamento da artéria umbilical, forçando a área do parênquima renal a convergir para a linha média.

O rim em ferradura não é diagnosticado por ultra-som, pela dificuldade de demonstrar o istmo, e portanto a posição renal e orientação do sistema de ductos não são óbvias. Ele pode ser visto na urografia intravenosa. Os rins em ferradura são também evidentes na tomografia computadorizada (TC) e RNM, freqüentemente usados na avaliação das anomalias müllerianas.

A obstrução da junção uretero-pélvica (JUP) é a mais comum anomalia congênita urinária achada em associação com rim em ferradura, ocorrendo em aproximadamente 15%. Infecções do trato urinário e cálculos renais são comuns em rim em ferradura por causa da relativa estase urinária. Quando o diagnóstico de obstrução da JUP é feito, as opções para a correção são as mesmas como nos rins normais.

Junto com aumento da incidência de hidronefrose e cálculo renal, os rins em ferradura têm alto risco para o desenvolvimento de tumores. Um aumento na incidência de tumor de Wilms, carcinoma de células transicionais e tumor carcinóide têm sido descritos. O risco para carcinoma de células renais, que é o tumor renal mais comum, não parece estar aumentado nos rins em ferradura.

Embora o rim em ferradura seja a anomalia de fusão mais comum em pacientes com anomalias müllerianas, a fusão de rim normal com rim ectópico é também encontrada e ocorre em 0,05% até 0,1% da população em geral.

c) Ectopia renal

A pelve é a localização mais comum de rim ectópico. Um rim ectópico é uma falha na ascensão para a posição normal na fossa renal. É uma desordem rara, ocorrendo de 0,001 a 0,05% dos pacientes. Fore *et al* (1975) notaram 15% de incidência de ectopia renal em 39 pacientes com anomalias müllerianas. Gleason *et al* (1994) recentemente confirmaram isso com 82 rins ectópicos. Em todos os pacientes (masc. e fem.) 26% tinham anomalia geniturinária. As localizações ectópicas foram pélvicas em 55%, cruzadas em 32%, lombar

em 12% e torácica em 1%. Quando o rim ectópico é também único a incidência de anomalias genitais em mulheres é 66%.

Baseado na microdissecção de embriões de galinha, Maizels e Stephens (1979) hipotetizaram que alguns casos podem resultar de um defeito espinhal que pode impedir a ascensão renal.

Em 10% dos casos a ectopia é bilateral, e a mais comum complicação do rim ectópico é a hidronefrose. Diferentemente de hidronefrose e refluxo vesico-ureteral, rins ectópicos não aumentam o fator de risco para tumor e síndrome nefrótica. Rins pélvicos não aumentam significativamente o risco para complicações obstétricas, embora distócia possa raramente ocorrer nesses casos. Historicamente, o rim ectópico pode ter interesse em ginecologia por servir de diagnóstico diferencial com tumor ou outra massa pélvica.

d) Ureter ectópico e ureterocèle

Na população em geral ureteres ectópicos ocorrem mais comumente em sistemas coletores duplicados. Eles são menos associados com anomalias müllerianas, mas ocorrem em alguns casos. Em meninas o ducto mesonéfrico remanescente é o canal de Gartner. O ureter ectópico dentro desse remanescente pode desembocar no intróito da vagina. O cisto persistente do canal de Gartner pode se interpor entre o ureter e ser o local de drenagem, de ureter ectópico de um rim displásico ou pode simplesmente terminar num ducto cístico de Gartner sem drenar para fora.

Li *et al* (1995) registraram 24 casos de útero duplicado com obstrução uterina unilateral e anomalia renal unilateral. 22 pacientes tinham agenesia renal e 2 destas, ureter ectópico desembocando no ducto cístico de Gartner. As outras 2 pacientes tinham hipoplasia renal e displasia, ambas com ureter ectópico desembocando no ducto cístico de Gartner.

Conclusões

É efetivamente desconhecida a incidência de anomalias vaginais e uterinas, secundárias a várias falhas. Esta dificuldade na determinação se deve a algumas malformações serem assintomáticas ou oligossintomáticas, preservando a função menstrual, sexual e mesmo reprodutiva. O diagnóstico correto das anomalias müllerianas e a instituição de tratamento adequado impedem um comprometimento maior dos órgãos genitais, evitando-se assim o desenvolvimento de endometriose e seqüelas relacionadas à infertilidade. A freqüência aumentou, pois o diagnóstico baseava-se no exame ginecológico, ou na HSG e PPG, ou com LE, mas hoje com US tem-se permitido uma melhor e mais fácil avaliação desses casos.

Anomalias dos ductos de Müller estão associadas a um risco significativo de diminuição da fertilidade, abortamentos de repetição, assim como desencadeamento espontâneo de trabalho de parto prematuro e apresentações fetais anômalas.

A anomalia genital feminina mais freqüente é a imperfuração himenal, geralmente diagnosticada quando uma púbere começa a apresentar amenorréia primária e queixa de dor cíclica. O responsável é o acúmulo do sangue menstrual podendo causar: hematocolpos → hematometra → hematossalpinge → quadro de abdômen agudo.

A UE e a US de vias urinárias são praticamente obrigatórias pela associação freqüente das anomalias genitais com malformações do aparelho urinário. Da mesma forma deve ser feita investigação radiológica adequada dos ossos pélvicos e da coluna lombossacra quando suspeitadas malformações esqueléticas.

ABSTRACT

Children with abnormal genitalia are a medical, surgical, and psychological challenge to the health care team responsible for patient management. A rational, unbiased approach to the patient, with decision and treatment performed early in life, will lead to the best possible outcome of an unfortunate embryologic developmental abnormality. As a better understanding of embryologic development evolves coupled with increasing surgical sophistication and better functional and cosmetic outcomes, the child born with abnormal genitalia can be helped to live a productive, fulfilling, and psychologically stable life. When precocious, the Müllerian anomalies cause different kinds and degrees of agenesis of the fallopian tubes, uterus, cervix and vagina. If later, induce Müllerian fusion defects, upper vaginal septum, bicornuate, septate uterus or didelphic uterus. Others defects of canalization originate the imperforate hymen, Müllerian aplasia such as atresia of vagina and cervix, as well as transverse vaginal septum.

UNITERMS: Urogenital Abnormalities; Abnormalities; Female; Uterus

Referências Bibliográficas

- Acien P.** Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993; 8:122-6.
- Acien P.** Incidence of müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12:1372-6.
- Bastos AC.** Criptomenorréia – estudo anatomoclínico de 16 casos. *J Bras Gin* 1978; 85:27-31.
- Buttram VC, Gibbons WE.** Müllerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 1979; 32:40-6.
- Cooper IM, Houck RM; Rigberg HS.** The intrauterine abnormalities found at hysteroscopy in patients undergoing elective hysteroscopy sterilization. *J Reprod Med* 1993; 28:659.
- Doyle MB.** Magnetic resonance imaging in müllerian fusion defects. *J Reprod Med* 1992;37: 33-8.
- Falcone T, Goldberg JM.** Müllerian Anomalies: Reproduction, Diagnosis, and Treatment. In: Gidwani G.; Falcone T. *Congenital Malformations of the Female Genital Tract*, Lippincott W & W, USA, 1999; cap. 11.

- Fore SR, Hammond CB, Parker RT, Anderson EE.** Urologic and genital anomalies in patients with congenital absence of the vagina. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 410-6.
- Gleason PE, Kelalis PP, Husmann DA, Kramer SA.** Hydronephrosis in renal ectopia: incidence, etiology and significance. *J Urol* 1994; 151:1660-1.
- Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E.** Congenital anomalies of the müllerian system. *Fertile Steril* 1994; 51:747- 55.
- Green LK, Harris RE.** Uterine anomalies. *Obstet Gynecol*, 1976; 47:427-9.
- Jarcho H.** Malformations of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 71:106-11.
- Kay R, Ross JH.** Management of Disorders of the External Genitalia. In: Gidwani G.; Falcone T. *Congenital Malformations of the Female Genital Tract*, Lippincott W & W, USA, 1999; cap. 6.
- Li YW, Sheih CP, Chen WJ.** Unilateral occlusion of duplicated uterus with ipsilateral renal anomaly in young girls a study with MRI. *Pediatr Radiol* 1995; 2551:551-9.
- Maizels M, Stephens FD.** The induction of urologic malformations: understanding the relationship of renal ectopia and congenital scoliosis. *J Urol* 1979; 17:209-17.
- Mc Indoe A H, Banister JB.** An operation for the cure of congenital absence of the vagina. *J Obstet Gynaecol*, 1938; 45:490-4.
- Pellerito JS, Mccarthy SM, Doyle MB et al.** Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography and hysterosalpingography. *Radiology* 1992; 183:795-800.
- Ramos L. De O, Motta EV.** Malformações Genitais sem Conotação com Intersexo. In: FEBRASGO: Tratado de Ginecologia, Revinter, Rio de Janeiro, 2000; 38:375- 86.
- Rock JA, Keenan DL.** Surgical correction of uterovaginal anomalies. In: Sciarra JJ (ed). *Gynecology and Obstetrics*. New York: Harper and Row 1992; 1:1-20.
- Ross JH, Kay R.** Management of Associated Renal Anomalies. In: Gidwani G.; Falcone T. *Congenital Malformations Of The Female Genital Tract*, Lippincott W & W, USA, 1999; cap. 12.
- Sheih CP, Li YW, Liao YJ, Chen WL, Chen SM.** Early detection of unilateral occlusion of duplicated Müllerian ducts: the use of serial pelvic sonography for girls with renal agenesis. *J Urol* 1994; 151:708-10.
- Sorënsen SS.** Estimated prevalence of Müllerian anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67:441-5.
- Zanetti E, Ferrari LR, Rossi G.** Classification and radiographic features of uterine malformations: hysterosalpingographic study. *Br J Radiol* 1978; 51:161-70.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 10/08/2001

Aprovado em: 13/09/2001

Ablação Endometrial : Uma Atualização

Endometrial Ablation: An Update

Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa, Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa,
Arinaldo Vasconcelos de Alencar

RESUMO

A ablação histeroscópica do endométrio tem sido utilizada há mais de dez anos no tratamento de pacientes com menorragia essencial. Deve ser utilizada apenas em pacientes com prole definida, na ausência de neoplasias malignas ou suas lesões precursoras e sem afecções orgânicas com indicação de histerectomia ou distúrbios endócrinos demonstráveis. Os melhores resultados são obtidos quando se utilizam previamente drogas que reduzem a espessura endometrial. Mais de três quartos das pacientes conseguem evitar a histerectomia em um seguimento de médio prazo, com baixa incidência de complicações intra ou pós-operatórias. São necessários ainda estudos de larga escala e longo prazo de seguimento para definir o real papel da ablação endometrial no tratamento dos excessos de menstruação.

UNITERMOS: Ablação Endometrial; Histeroscopia; Menorragia.

Introdução

Ablação endometrial é a sua destruição por qualquer forma de transferência de energia, com o intuito terapêutico de reduzir ou abolir o fluxo menstrual.

A destruição não intencional do endométrio, com a energia mecânica da curetagem, foi descrita em pormenores por Asherman, em 1948, como uma síndrome envolvendo a formação de aderências intra-uterinas. Uma série de outros métodos químicos e físicos, tais como a crio e radioterapia, foram tentados para tratamento dos distúrbios hemorrágicos, porém sem aceitação pela imprevisibilidade dos resultados e elevada incidência de complicações (Goldrath, 1995).

Com o advento da histeroscopia cirúrgica, essa destruição pôde ser realizada sob visualização direta, com o emprego de formas de energia controláveis como a eletrocirurgia e a energia laser, possibilitando, destarte, resultados reprodutíveis e, portanto, aplicáveis à prática clínica.

Indicações:

1. Menorragia Essencial

A menorragia essencial pode ser definida como a perda sanguínea durante o período menstrual de mais de 80 ml, na ausência de doença orgânica da genitália ou distúrbio endócrino demonstrável do ciclo menstrual. Visto que, as for-

mas objetivas de mensuração do fluxo menstrual são pouco práticas e imprecisas, os ginecologistas costumam recorrer aos dados de anamnese, considerando uma mudança para mais na quantidade de sangramento, o surgimento de coágulos, a eliminação de sangue vermelho vivo e a ocorrência de anemia indicativas da ocorrência de menorragia. A menorragia é um dos problemas mais comuns em consultórios de ginecologia. No Reino Unido, estima-se que 22% das mulheres acima de 35 anos têm fluxo menstrual excessivo (Gath *et al*, 1987). A menorragia, além do desconforto físico e social que acarreta, traz consigo os sintomas e riscos inerentes à anemia.

Existem diversas formas de tratamento da menorragia essencial. A terapêutica medicamentosa inclui o uso de anti-concepcionais orais, os agentes antifibrinolíticos, os anti-inflamatórios não hormonais e mais recentemente os DIUs medicados com progestagênios. Os anticoncepcionais orais, os medicamentos mais utilizados para tratamento da menorragia, embora eficazes na redução do sangramento, têm diversos inconvenientes. Além dos riscos associados ao uso dessas medicações em mulheres acima de 40 anos, observa-se uma dificuldade na adesão a médio e longo prazo das pacientes a esse tipo de tratamento e os custos da medicação, de particular relevância nas populações de baixa renda. Recentes metanálises (Lethaby *et al* 2001 a, b, d) avaliam a eficácia e os riscos dos diversos tratamentos clínicos. O uso do ácido tranexâmico quando comparado ao placebo resultou em redução objetiva do sangramento, embora, na percepção subjetiva das pacientes, não tenha havido diferença significativa. Resultados superiores com o ácido tranexâmico também foram encontrados nos estudos que o compararam com o ácido mefenâmico, a noretisterona e o etansilato. Permanecem, porém, dúvidas acerca do risco de fenômenos tromboembólicos

com os antifibrinolíticos. Os antiinflamatórios não hormonais, embora tenham apresentado resultados superiores ao placebo, foram menos eficazes que o ácido tranexâmico e o danazol. Seu uso em longo prazo tem sido associado a complicações gástricas e renais importantes. Os DIUs medicadas com progestagênios são alternativas promissoras porém ainda pouco testadas. Os efeitos colaterais progesteracionais e o sangramento intermenstrual tipo *spotting* podem interferir na aceitabilidade das pacientes. Algumas pacientes não responderão ao tratamento clínico, outras não o utilizarão por conta de contra-indicações ou efeitos colaterais. Comumente essas pacientes são encaminhadas a tratamento cirúrgico.

Dentre as alternativas cirúrgicas, a curetagem uterina tem indiscutível eficácia em curto prazo no tratamento do episódio agudo de menorragia, porém resultados medíocres em longo prazo. Não se justifica sua utilização, salvo em situações de urgência nos casos não responsivos à terapêutica clínica. Nos dias atuais, parcela significativa das pacientes com fluxo menstrual excessivo finda por se submeter a uma histerectomia. Em países de língua inglesa, calcula-se que 20 a 35 % dos úteros retirados em histerectomia sejam normais (Clarke *et al*, 1995). A histerectomia, embora tenha uma eficácia de 100% na remissão do sangramento, implica em trauma físico e emocional importante, custos elevados para o sistema de saúde e para a sociedade, além de riscos não desprezíveis de complicações.

A ablação histeroscópica do endométrio surge como uma opção minimamente invasiva nas pacientes com menorragia importante, refratárias ao tratamento clínico, que, de outra maneira, seriam submetidas a histerectomia. Sua eficácia, nessa circunstância, será discutida adiante.

2. Outras Indicações Controversas.

2.1. *Dismenorréia e Síndrome Pré-Menstrual:*

El-Senoum *et al* (2000), acompanhando 80 pacientes após ablação endometrial por roller-ball durante um tempo médio de seguimento de 3 anos, identificaram melhora da dismenorréia em 73% das pacientes e da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) em 65%. Lefler & Lefler, em 1994, em seguimento de 2 anos de 108 pacientes após ablação por roller-ball, identificou, não apenas o desaparecimento dos sintomas da síndrome pré-menstrual, mas também, que esse resultado estava na dependência direta da obtenção de amenorréia.

Por outro lado, algumas pacientes submetidas à ablação endometrial apresentam um surgimento ou piora da dismenorréia. Em significativa parcela desses casos, identifica-se estenose do canal cervical com formação de hematometra decorrente de uma ressecção excessiva na região do orifício interno e insuficiente nos cones pré-tubários (Magos, 1995). Outras justificativas para essa situação são o aparecimento de endometrite granulomatosa (Ashworth *et al*, 1991) e/ou de adenomiose em decorrência da ablação (Mencaglia *et al*, 1996).

Os dados que dispomos para avaliação do comportamento da dismenorréia e STPM se referem a pacientes submetidas à ablação por menorragia. É incerto se pacientes sem menorragia teriam os mesmos resultados. Essas contradições e incertezas não permitem que a dismenorréia e a STPM sejam consideradas indicações de ablação endometrial.

2.2 *Sangramento Em Uso De TRH*

Spaulding (1994), Phillips (1995) e Romer (1999) realizaram ablação endometrial como forma de controle do sangramento uterino irregular em pacientes usuárias de reposição hormonal. Nas três casuísticas reunidas, de um total de 85 pacientes, 82 permaneceram em amenorréia num seguimento que variou de 12 a 99 meses após a ablação. É importante ressaltar que, a maioria das pacientes em uso de TRH nos esquemas contínuos, entrará em amenorréia após alguns meses de tratamento. Spaulding (1994) observou que, na maioria das pacientes que persistem com sangramento, o aumento da dose do progestágeno pode induzir a amenorréia e que, quando essa medida falha, em 87,5% dos casos serão identificadas afecções uterinas como pólipos, miomas ou adenomiose. Nos parece que, embora seja uma modalidade de tratamento válida, a ablação endometrial deva ser reservada para uma minoria de pacientes, que, com indicação sólida de reposição hormonal, persista com sangramento intolerável, mesmo após as intervenções propedêuticas e terapêuticas descritas.

2.3. *Hiperplasia Endometrial*

A menorragia associada à hiperplasia endometrial tem sido tratada em alguns serviços (Grio *et al*, 1999) através da ablação endometrial. Entretanto, um dos problemas mais relevantes em relação à ablação tem sido a possibilidade de surgimento do câncer de endométrio posteriormente. Não há qualquer evidência que implique o procedimento como fator de risco para o surgimento da neoplasia, entretanto, as sinéquias uterinas, que podem advir da cirurgia, dificultam o diagnóstico de um carcinoma porventura surgente. Gimpelson (1997), revisando seis casos na literatura de carcinoma pós-ablação, identificou em todos eles o diagnóstico pré-cirúrgico de hiperplasia endometrial. Valle (1998) recomenda que, nas pacientes com hiperplasia refratárias ao tratamento clínico, a opção da histerectomia seja considerada com maior ênfase. Ademais, o tratamento clínico para a hiperplasia endometrial, em suas formas típicas, com drogas anti-estrogênicas, tem alta eficácia clínica e histopatológica.

2.4. *Complementar a outras cirurgias histeroscópicas (miomectomia e polipectomia)*

Em portadoras de lesões intracavitárias como pólipos endometriais ou miomas submucosos, com queixa de sangramento uterino anormal, a simples exérese das lesões está associada a uma taxa de recorrência do sangramento de até 17% (Loffer, 1990). É provável que, algumas vezes, a menorragia não possa ser atribuída exclusivamente a essas lesões. Nessas pacientes, a realização de ablação endometrial concomitante reduz significativamente o volume do fluxo menstrual posterior, a probabilidade de recidivas e a necessidade de novas intervenções (Loffer, 1995). Em não havendo queixa de menorragia, não nos parece justificável a ablação concomitante, que acresceria riscos, sem um benefício consistente.

3. Critérios Para Indicação

3.1 *Prole definida*

A ablação endometrial não deve ser encarada como um método anticoncepcional. De fato, a gravidez pós-ablação pode ocorrer com uma frequência de aproximadamente 0,7%

das vezes (Goldberg, 1994). O insucesso é a regra nessas gestações, observando-se rotineiramente a ocorrência de abortamentos. A gestação a termo não complicada já foi descrita, muito embora seja de ocorrência excepcional (Pugh *et al*, 2000). Recomenda-se, portanto, que apenas sejam selecionadas para ablação as pacientes com prole definida e que métodos anticoncepcionais seguros sejam utilizados. Não há contra-indicação, a princípio, para a realização da esterilização definitiva no mesmo ato cirúrgico.

3.2 Ciclos regulares

A ablação endometrial tem indicação exclusiva no sangramento tipo menorragia. As pacientes com ciclos oligomenorreicos, mesmo que com fluxo aumentado, provavelmente têm distúrbios ovulatórios e merecem uma abordagem endócrina. Por outro lado, as pacientes com metrorragia devem submeter-se à pesquisa de causas orgânicas, estabelecendo um diagnóstico diferencial com sangramento uterino disfuncional.

3.3 Tamanho uterino inferior a 12 semanas de gestação (histerometria > 10 cm)

É comumente aceito que os riscos de intravasamento do meio distensor e de sangramento excessivo estejam exacerbados em úteros volumosos (Garry, 1995). Eskandar *et al* (2000), em estudo com análise estratificada, evidenciaram, entretanto, que, pelo menos em relação ao sangramento, a presença de miomas e não especificamente o volume uterino, parece ser o fator de risco. Ademais, Magos em 1995 postulou que, em sendo maior a superfície endometrial, mais improvável será sua remoção completa e maior a probabilidade de insucesso. Eskandar *et al* em 2000, realizando ablações em úteros maiores de 12 semanas, embora tenham tido excelentes índices de amenorréia (73%) e satisfação das pacientes (93%) acompanharam as pacientes apenas pelo curto intervalo de 14 meses. A maior taxa de insucessos em úteros volumosos deve-se, em parte, ao achado de miomatose, adenomiose ou miohipertrofia uterina difusa cujo tratamento não se faz pela histeroscopia exigindo, por vezes, a histerectomia.

3.4 Tratamento clínico prévio falho.

Em respeito à boa prática médica, um método cirúrgico não deve ser realizado, sem que antes seja tentado um tratamento clínico com eficácia comprovada, sem contra-indicações e com relação custo-benefício vantajosa para a paciente.

Contra-Indicações

1. Neoplasia maligna ou lesões precursoras.

A falta de radicalidade na remoção do endométrio exclui a ablação do tratamento do câncer e da hiperplasia atípica. Em relação à hiperplasia endometrial sem atipia há controvérsias, já explicitadas, em relação ao papel da ablação.

2. Outras indicações de histerectomia (anexectomia?) concomitantes.

Havendo outras indicações de histerectomia como miomatose ou adenomiose, previamente diagnosticadas, não

há vez para a ablação endometrial. Por outro lado, pacientes com menorragia essencial, com prole definida, candidatas à ablação, que apresentam afecções anexiais com indicação de anexectomia uni ou bilateral, a histerectomia complementar à anexectomia pode ter a melhor relação risco-benefício.

Pré-Operatório

As pacientes deverão ser rigorosamente avaliadas através de anamnese, exame físico e exames complementares como em qualquer outro procedimento cirúrgico ginecológico.

O toque vaginal combinado e a ultra-sonografia pélvica transvaginal são imprescindíveis para aquilatar o tamanho do útero e afastar a concomitância de outras afecções pélvicas não passíveis de tratamento por histeroscopia cirúrgica. Uma colpocitologia oncótica é igualmente obrigatória, no sentido de descartar a patologia cervical.

De rotina, deve-se realizar a histeroscopia diagnóstica com biópsia previamente à ablação, com o objetivo de descartar as neoplasias endometriais e suas lesões precursoras, identificar lesões intra-cavitárias e realizar o planejamento cirúrgico.

Preparo Endometrial Prévio

A remoção completa do endométrio deve ser buscada como o ideal na ablação endometrial, embora freqüentemente não possa ser obtida. O sucesso da ablação depende da proporção do endométrio efetivamente destruída ou removida. A espessura de cada folheto do endométrio em um ciclo menstrual normal varia de 1mm no pós-mênstruo imediato até 10 mm no final da fase secretora. Por sua vez, os eletrodos tipo alça utilizados na ressecção endometrial têm um diâmetro médio de 8 mm e portanto uma profundidade de corte de 4 mm. O efeito tissular típico da coagulação endometrial através do *roller-ball* é semelhante ao do laser, situando-se entre 4 e 5 mm. É facilmente compreensível, portanto, que, exceto se realizada no pós mênstruo imediato, uma ablação completa do endométrio não será conseguida com as técnicas de destruição (*roller-ball* ou laser), ou necessitará de mais de um corte em cada região, nas ressecções com alça.

A programação da ablação endometrial para o pós-mênstruo imediato é muito difícil na prática clínica diária, particularmente em instituições com grande movimento cirúrgico e aprazamento das cirurgias. Assim, várias formas de preparo endometrial têm sido utilizadas para obter um endométrio delgado, aumentando a eficiência e facilidade na execução das ablações. Drogas anti-estrogênicas como os análogos do GnRH e o Danazol, empregadas durante os dois meses prévios à cirurgia, têm sido a modalidade mais utilizada (Sculpher *et al*, 2000). A experiência com os progestagênicos e os contraceptivos orais é menor, não havendo ainda evidências de sua eficácia (Sowter *et al*, 2000). Recentemente, a curetagem uterina imediatamente antes da ablação tem sido realizada como

forma de simplificar e reduzir os custos do procedimento (Yin *et al*, 1998).

Teoricamente, a indução da atrofia endometrial prévia traria mais facilidade e segurança ao procedimento, na medida em que:

1. Reduzindo a vascularização uterina, diminui o intravasamento do meio distensor e o sangramento, melhorando a visibilidade durante o procedimento.
2. Diminuindo os “debris” endometriais, melhoraria a visibilidade e asseguraria maior renovação do meio distensor, por reduzir a obstrução dos orifícios de saída da camisa do ressectoscópio pelos “debris”.

Em metanálise recente, Sowter *et al* (2000) demonstraram que o preparo endometrial prévio está associado a: menor duração da cirurgia, maior facilidade da cirurgia avaliada pelo cirurgião, maior taxa de amenorréia e menor incidência de dismenorréia no pós-operatório. Demonstraram ainda que, o preparo prévio não se associa a menor ocorrência de complicações operatórias ou a maior grau de satisfação das pacientes. Comparando os análogos do GnRH com o Danazol, concluíram que, embora os primeiros resultem em uma atrofia endometrial mais consistente, a diferença nos resultados é mínima.

Técnica

A ablação endometrial sob visão histeroscópica tem sido utilizada nos últimos 20 anos, desde o relato da primeira série com o laser, por Goldrath *et al.* em 1981. Devido aos altos custos do laser, técnicas eletrocirúrgicas com ressectoscópio foram desenvolvidas e se provaram tão eficazes quanto. O ressectoscópio permite a utilização da técnica da eletrocoagulação com eletrodos largos tipo *roller-ball* ou *roller-bar*, a técnica da eletroressecção com eletrodos tipo alça e a combinação de ambas as técnicas. A eficácia de ambos os métodos no tratamento da menorragia tem se mostrado semelhante em pacientes com endométrio previamente preparado (Vercelini *et al*, 1999). A ressecção com alça tem a vantagem de permitir a remoção completa de endométrio não preparado e obter fatias endometriais para avaliação histopatológica. Não obstante, estudo prospectivo de larga escala (Overton *et al*, 1997) comparando técnicas de ablação endometrial, concluiu que a técnica de eletrocoagulação com *roller-ball* resulta em menores riscos de sangramento e perfuração uterina que a ressecção exclusivamente com alça. O uso isolado da alça tem sido abandonado em favor da técnica combinada com alça e *roller-ball*, a qual será descrita a seguir.

O ressectoscópio de 9 mm, com fluxo contínuo, é o que melhor se presta para a ablação. O meio distensor deve ser não eletrolítico, podendo ser usada a glicina a 1,5 % ou o manitol a 3%. A irrigação deve ser realizada de preferência através de sistemas de infusão e aspiração específicos para histeroscopia cirúrgica, com pressão de infusão de 100 a 125 mmHg, pressão de sucção de 50 mmHg e fluxo máximo de 300 ml, variáveis conforme a necessidade do procedimento. O controle da entrada e saída de líquido deve ser rigoroso durante

tudo o procedimento. A cirurgia deve ser ultimada no menor prazo possível quando o balanço negativo de líquido alcançar 1 litro, e interrompida se o balanço negativo atingir 2 litros. Um gerador eletrocirúrgico de boa qualidade, assim como sistemas de vídeo e iluminação são imprescindíveis.

A ablação endometrial pode ser realizada sob anestesia de bloqueio espinal ou mesmo com bloqueio para-cervical e sedação. As técnicas anestésicas que incluem sedação devem ser utilizadas com restrição, visto que os distúrbios da consciência, sugestivos de intoxicação hídrica e hiponatremia, podem ser mascarados. A paciente deve ser colocada em posição ginecológica com as nádegas projetadas pelo menos 5 cm para fora da mesa cirúrgica para permitir amplos movimentos de báscula do ressectoscópio. Antibioticoprofilaxia tem sido recomendada pela maioria dos autores, com dose única de cefalosporina.

Após anti-sepsia rigorosa, introduz-se o espéculo e apreende-se a cérvix com pinça de Pozzi. É recomendável que se realize uma histeroscopia diagnóstica antes da dilatação do colo para se revisar o aspecto endometrial e eventuais lesões intracavitárias. A dilatação do colo deve ser realizada da forma mais cuidadosa possível, para evitar sangramento e trauma endometrial. Após tratamento antiestrogênico é comum encontrar o canal cervical pouco distensível, o que aumenta o risco de lacerações cervicais e perfuração uterina.

A região fúndica e dos óstios tubários são tratados inicialmente por coagulação com *roller-ball*. A área do istmo que delimita inferiormente o endométrio a ser ressecado deve ser cauterizada para demarcação. Em seguida, após substituir o eletrodo por um tipo alça, o endométrio é ressecado por fatiamento retrógrado (do fundo para o istmo) de maneira sistemática no sentido horário ou anti-horário iniciando-se em uma das faces laterais. A face posterior do endométrio deve ser ressecada inicialmente, porque é nela que se depositam, por gravidade, as fatias ressecadas, o que dificultaria sua abordagem no final do procedimento. Em cada corte, a alça deve ser retraída completamente para dentro da camisa do ressectoscópio antes desligar a corrente elétrica para que a fatia endometrial se destaque do útero. É importante ainda observar a profundidade do corte para que se assegure que toda a espessura do endométrio e 2 a 3 mm de miométrio tenham sido removidos. As fatias podem ser empurradas para o fundo da cavidade enquanto se continua o procedimento e removidas no final. Alternativamente podem ser removidas com curetas, pinças de ovo ou com a própria alça de ressecção durante o procedimento. A cavidade deve ser inspecionada no final do procedimento para identificar áreas não tratadas e cauterizar vasos porventura sangrantes.

Várias técnicas de ablação endometrial às cegas, utilizando energia térmica, têm sido propostas na última década, visando tornar o procedimento mais simples e independente da habilidade do operador.

A ablação por radiofrequência (Vesta System) é realizada por eletrodos localizados na superfície de um balão intra-uterino inflado manualmente para se adaptar aos contornos internos da cavidade endometrial. Estudo de pacientes tratadas com esse procedimento descreve 38% de amenorréia, 9%

de falha e dois casos de hematometra num seguimento de 14 meses (Desquene e Gallinat, 1997).

A crioablação baseia-se no uso de uma sonda intra-uterina com fluxo de gás criogênico sob pressão obtendo uma temperatura de -55 a -170 °C. Pequenas casuísticas revelaram uma taxa de satisfação entre 63 e 75% das pacientes num curtíssimo prazo de seguimento de 3 a 6 meses. Complicações como corrimento aquoso, urgência miccional e cólicas são descritas (Kremer, 2000).

A Terapia Térmica Intra-uterina com Laser Endometrial (ELITT) utiliza fibras de laser que se adaptam à forma da cavidade endometrial, sem distensão da cavidade ou manuseio da sonda. Donnez *et al* (1999) publicaram uma série de 56 casos com 63% de amenorréia em 1 ano de seguimento.

Na ablação por micro-ondas uma sonda de 8 mm é introduzida na cavidade, emitindo energia magnética que aquece a cavidade a 80-95°C e penetra cerca de 6 mm no tecido uterino. Numa série de 223 casos acompanhados por Cooper *et al* (1998) durante apenas 4 meses, observou-se 20% de amenorréia e 75% de satisfação.

Os balões aquecidos são outra opção que vem sendo testada. São balões de látex na ponta de cateteres plásticos, que se adaptam à forma da cavidade endometrial. Em seu interior um elemento aquece um líquido á temperatura de 75 a 92° C durante 30 a 45 minutos. Estudo multicêntrico revelou uma taxa de amenorréia de 15 % com aproximadamente 90 % de satisfação das pacientes após um ano de seguimento (Amso *et al*, 1998).

Por fim, a ablação hidrotérmica baseia-se na introdução de líquido aquecido a 90° C diretamente em contato com o endométrio durante 10 minutos, sob visão histeroscópica. Em seguimento de 12 meses, obteve-se 47 a 50 % de amenorréia e 90% de satisfação das pacientes submetidas a esse método (Kremer, 2000).

Nenhuma das técnicas descritas foi testada em estudos de larga escala que autorizem o seu uso na prática clínica.

Resultados

Poucos estudos avaliando a eficácia da ablação endometrial em longo prazo são disponíveis. Mago (1995), revisando várias casuísticas com seguimento de curto prazo evidenciou que um em cada 3 pacientes ficava amenorréicas e um em cada 6 procedimentos falhavam. El-Senoun *et al* (2000), acompanhando 80 pacientes por 3 anos constataram que 84% delas permaneciam em hipo ou amenorréia, havendo necessidade de histerectomia posterior em 9%.

Um estudo de coorte do “Aberdeen Endometrial Trials Group” (1999), envolvendo 204 pacientes submetidas à ablação endometrial ou histerectomia e acompanhadas por 4 anos, encontrou taxas de satisfação semelhantes entre os grupos (80% x 89%) e necessidade de histerectomia complementar em 24% das pacientes submetidas à ablação. Ao final do período de seguimento, o custo global do grupo submetido à ablação correspondeu a 93% do custo do grupo submetido à histerectomia, atribuindo esse resultado à necessidade de nova

cirurgia em parcela de pacientes do primeiro grupo.

Meta-análise recente (Lethaby *et al*, 2001c) revisa os estudos que comparam os resultados da ablação endometrial e da histerectomia. O grau de satisfação das pacientes ao final de 3-4 anos foi de 82,3 % no grupo submetido à ablação e 91% no grupo submetido à histerectomia (estatisticamente semelhantes). A ablação endometrial teve menor duração da cirurgia, menor tempo de internamento hospitalar e menor tempo de retorno da paciente às suas atividades habituais (diferença de 4,5 semanas em média). A ablação endometrial resultou em maior necessidade de tratamento complementar clínico ou cirúrgico. Os custos da ablação foram inferiores aos da histerectomia, embora ao final de quatro anos a diferença seja de apenas 5 a 11%. A melhora na qualidade de vida foi semelhante em ambos os grupos para a maioria das variáveis pesquisadas, embora no que diz respeito especificamente à dor pélvica, saúde global e desempenho social, o grupo submetido à histerectomia tenha referido maior satisfação.

Complicações

A ablação endometrial tem se mostrado um método seguro quando praticada por profissionais experientes. A incidência das principais complicações relatada na literatura (Magos, 1995) é: perfuração uterina entre 0,8 e 4%; sobrecarga hídrica entre 0 e 3% e hemorragia entre 0,4 e 5%. A perfuração uterina quando decorrente do uso do eletrodo ativado, deve ser seguida de laparotomia ou laparoscopia imediata para descartar lesão de vísceras ou vasos. A sobrecarga hídrica é complicação potencialmente grave, com relatos esporádicos de óbito, enquanto que a hemorragia pode ser quase sempre debelada com o simples tamponamento da cavidade uterina com sonda tipo Foley.

O estudo MISTLETOE (Overton *et al*, 1997), em avaliação prospectiva de mais de 10.000 procedimentos, encontrou uma taxa global de complicações de 4,4%, sendo a hemorragia (2,38%) e a perfuração uterina (1,48%) as mais encontradas. Apenas dois óbitos relacionados indiretamente ao procedimento foram registrados.

Lethaby (2001c) comparando, em meta-análise, as complicações da ablação com as da histerectomia, relata que a sobrecarga hídrica foi a única complicação mais comum na ablação, enquanto que a histerectomia apresentou maior incidência de sepse, hemotransfusão, retenção urinária, anemia, febre, hematoma de cúpula e de parede abdominal e granulomas. A incidência de hemorragia, perfuração uterina, obstrução intestinal e necessidade de laparotomia foi semelhante em ambos os grupos.

Considerações Finais

O verdadeiro papel da ablação endometrial no tratamento dos desvios menstruais para mais ainda permanece por ser estabelecido. No Reino Unido, o número de ablações en-

dometriais aumentou, desde que foi introduzida em 1988 até 92-93, quando se registraram 7399 procedimentos. Posteriormente, houve um declínio de sua utilização, sendo registrados 5527 ablações em 95-96 (Bridgman & Dunn, 2000). De forma curiosa, não houve um declínio proporcional do número de histerectomias realizadas, sugerindo uma redução do “limiar” de indicação cirúrgica.

A ablação não substituiu e, por certo, não substituirá a histerectomia no tratamento da menorrágia. O exagerado entusiasmo dos primeiros anos deve ceder lugar a uma seleção mais criteriosa das pacientes, à luz dos resultados mais recentes. As probabilidades de resultados e complicações das diversas opções terapêuticas devem ser expostas às pacientes que assim participarão ativamente da decisão de tratamento. Não obstante, a ablação endometrial permanece como uma alternativa interessante, que evita a histerectomia na maioria das pacientes com menorrágia, oferecendo-as um método minimamente invasivo, em regime de hospital-dia e com menores riscos de complicações.

ABSTRACT

Hysteroscopic endometrial ablation has been used for more than ten years in the treatment of essential menorrhagia. It should be used only in patients with no desire for future pregnancies, excluding malignant or premalignant lesions of the uterus, organic diseases only treated by hysterectomy or demonstrable endocrine disorder. The best results are obtained when drugs are used with the aim of thinning the endometrium. More than three fourths of patients succeed in avoiding hysterectomy in a medium-term follow-up with a low incidence of intra or post-operative complications. Long term and large scale studies are needed to define the role of endometrial ablation in the treatment of menstrual disorders.

UNITERMS: Endometrial Ablation; Hysteroscopy; Menorrhagia.

Referências Bibliográficas:

- Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group.** A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:360.
- Amso NN, Stabinski SE, McFaul P, Blanc B, Pendley L, Neuwirth R.** Uterine Thermal Ballon therapy for the treatment of menorrhagia: the first 300 patients from a multicenter study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:517.
- Asherman JG.** Amenorrhoea traumática (atretica). *J Obstet Gynecol Br Emp* 1948;55:23.
- Ashworth MT, Moss CI, Kenyon WE.** Granulomatous endometritis following hysteroscopic resection of the endometrium. *Histolpath* 1991;18:185.
- Bridgman SA, Dunn KM.** Has endometrial ablation replaced hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding? National figures. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:531.
- Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howie.** Indications for and outcomes of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:611.
- Cooper KG, Bain C, Parkin DE.** A randomized trial comparing microwave endometrial ablation with transcervical resection of the endometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(Suppl 17):25.
- Desquene J, Gallinat A.** Vestablate: Two years follow-up for a new office endometrectomy procedure. *World Congress of Gynaecological Endoscopy; 1997: 18.* [Abstract], 85.
- Donnez J, Polet R, Squifflet J.** Endometrial laser intra-uterine thermo-therapy (ELLIT): a new revolutionary new approach to the elimination of menorrhagia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:363.
- El Senoun GSA, Mousa HA, Mahmood TA.** Medium term follow-up of women with menorrhagea treated by rollerball endometrial ablation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:879.
- Eskandar MA, Vilos GA, Aletebi FA, Tummon IS.** Hysteroscopic endometrial ablation is an effective alternative to hysterectomy in women with menorrhagia and large uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:339.
- Garry R.** Good practice with endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 1995;86:44.
- Gath D, Osborn M, Bungay G.** Psychiatric disorder and gynaecological symptoms in middle aged women: a community survey. *Br Med J* 1987;294:213.
- Gimpelson RJ.** Not so benign endometrial hyperplasia: endometrial cancer after endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:507.
- Goldberg JM.** Intrauterine pregnancy following endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 1994;83:836.
- Goldrath MH, Fuller TA, Segal S.** Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:14.
- Goldrath MH.** Ablação endometrial histeroscópica. *Clínicas Obstétricas e Ginecológicas da América do Norte* 1995;3:571.
- Grio R, Geranio R, Curti A, Piacentino R, Ferraris GP.** Treatment of benign uterine hemorrhage and simple endometrial hyperplasia by endometrial ablation. *Minerva Ginecol* 1999;51:49.

- Kremer C.** Endometrial Ablation: the next generation. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1443.
- Lefler HT Jr, Lefler CF.** Origin of premenstrual syndrome: assessment by endometrial ablation. : *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:207.
- Lethaby A, Augood C, Duckitt K.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001a.* Oxford: Update Software.
- Lethaby A, Farquhar C, Cooke I.** Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001b.* Oxford: Update Software.
- Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C.** Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2001c.* Oxford: Update Software.
- Lethaby AE, Cooke I, Rees M.** Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001d* Oxford: Update Software.
- Loffer FD.** Removal of large symptomatic intrauterine growths by the hysteroscopic resectoscope. *Obstet Gynecol* 1990;76:836.
- Loffer FD.** Removing Intrauterine Lesions: Myomectomy and Polypectomy. In: *Bieber EJ & Loffer FD Gynecologic Resectoscopy.* 1st ed. Cambridge: Blackwell Science, 1995;168.
- Magos A.** Control of Menorrhagia by Endometrial Resection. In: *Bieber EJ & Loffer FD: Gynecologic Resectoscopy* 1st ed. Cambridge: Blackwell Science, 1995:215.
- Mencaglia L, Tantini C.** GnRH agonist analogues and hysteroscopic resection of myomas. *Int J Obstet Gynecol* 1996;43:285.
- Overton C, Hargreaves J, Maresh M.** A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1351.
- Phillips DR.** Endometrial ablation for postmenopausal uterine bleeding induced by hormone replacement therapy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:389.
- Pugh CP, Crane JM, Hogan TG.** Successful intrauterine pregnancy after endometrial ablation. : *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:391.
- Romer T.** Treatment of recurrent bleeding disorders during hormone replacement therapy by transcervical endometrial ablation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:255.
- Sculpher M, Thompson E, Brown J, Garry R.** A cost effectiveness analysis of goserelin compared with danazol as endometrial thinning agents. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:340.
- Sowter MC, Singla AA, Lethaby A.** Pre-operative endometrial thinning agents before hysteroscopic surgery for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2)
- Spaulding LB.** Endometrial ablation for refractory postmenopausal bleeding with continuous hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1994;62:1181.
- Valle RF, Baggish MS.** Endometrial carcinoma after endometrial ablation: high-risk factors predicting its occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:569.
- Vercellini P, Oldani S, Yaylayan L, Zaina B, de Giorgi O, Crosignani PG.** Randomized Comparison of Vaporizing Electrode and Cutting Loop for Endometrial Ablation. *Obstet Gynecol* 1999;94:521.
- Yin CS, Wei RY, Chao TC, Chan CC.** Hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62:167.

Conflito de interesse: não relatado.

Recebido em: 26/06/2001
Aprovado em: 24/10/2001

Anúncio

Distribuição das concentrações de proteínas no *pool* de fluidos peritoneais de pacientes com e sem endometriose

Protein concentration in peritoneal fluid pool of patients with and without endometriosis

Fernando Freitas, Laurival de Luca, Anaglória Pontes, João Cunha F^o, Andrea Facin, Carlos Souza, Adriano Brandelli, Cristiano Salazar, Eduardo Passos

RESUMO

OBJETIVOS: Verificar a concentração de proteínas no *pool* de fluidos peritoneais de grupos de mulheres férteis, mulheres inférteis de causa desconhecida e de mulheres inférteis com endometriose.

MATERIAL E MÉTODOS: Foi realizado um estudo transversal onde foi determinada a concentração de proteínas no *pool* de fluidos peritoneais coletados através de laparoscopia. Cada grupo foi composto de 5 mulheres. O grupo de mulheres com endometriose e infertilidade apresentava os estágios I e II da classificação revisada da *American Fertility Society*. As proteínas identificadas pela técnica de eletroforese unidimensional com o gel de poliacrilamida 10% foram a de peso molecular 21-kd, 51-kd, 107-kd e 127-kd.

RESULTADOS: Não houve diferença significativa entre as concentrações de proteínas nos diferentes grupos, sendo que o maior percentual de concentração protéica foi a de 51 kd e a menor de 21 kd, ambos no *pool* de pacientes inférteis com endometriose.

CONCLUSÕES: As concentrações de proteínas do *pool* de fluidos peritoneais dos grupos estudados são sugestivas que a infertilidade de causa desconhecida e a infertilidade devida a endometriose sejam o espectro da mesma doença.

UNITERMOS: Endometriose, Implante Endometriótico, Fluido Peritoneal, Análise Protéica.

Introdução

A endometriose é definida como a presença de implantes de estroma e glândulas endometriais fora da cavidade endometrial. A endometriose é caracterizada clinicamente pela presença de dor pélvica, dismenorréia e infertilidade (Houston *et al*, 1987), sendo sua prevalência dependente do tipo e população do estudo. Em nosso serviço a endometriose foi diagnosticada em 51% das pacientes com queixas de dor pélvica e em 23% das pacientes com infertilidade que realizaram laparoscopias diagnósticas. (Palma Dias *et al*, 1995).

Para se estudar o efeito da endometriose sobre a infertilidade há necessidade de comparar pacientes inférteis com endometriose, com mulheres inférteis de causa desconhecida, de pelve normal, e mulheres férteis normais (D' Hooghe, 1997). Existem várias teorias que propõem explicar a fisiopatologia da endometriose. A teoria mais aceita é a da menstruação retrógrada, resultando na implantação de debris de tecido endometrial nas superfícies visceral e parietal do

peritônio abdominal (Sampson, 1927). Dados recentes indicam que três outros fatores estariam envolvidos na patogênese da doença. (Vinatier *et al*, 1996; Koninckx *et al* 1998). Primeiro, desordens envolvendo respostas inflamatórias mediadas por células ou mediadores inflamatórios estariam presentes nas pacientes com endometriose. Segundo, citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento, como interleucina (IL)-1 β , IL-8, fator de necrose tumoral (TNF)- α e fatores de crescimento endoteliais estariam aumentados no fluido peritoneal de pacientes com endometriose e finalmente o estabelecimento de uma rede vascular nos implantes peritoneais seria relevante para o desenvolvimento dos implantes peritoneais. A concentração de proteínas no líquido peritoneal vem sendo estudada por vários investigadores durante o ciclo menstrual de mulheres normais e em mulheres com endometriose (Sharpe & Vernon, 1993). Odukoya *et al* (1996) pesquisaram a proteína solúvel CD23 e encontraram elevação significativa na concentração da proteína, sugestiva de ativação das células, nas pacientes com endometriose em relação ao grupo controle, principalmente nos estágios I e II da classificação revisada da *American Fertility Society* (AFS). Kligman *et al*, (1996) identificaram no líquido peritoneal de mulheres com endometriose, a proteína de peso molecular 60-kd (*Heat shock protein*), sugestiva da ativação de macrófagos, linfócitos T e liberação de citoquinase. Sillem *et al*, (1999) estudaram a presença de integrinas em células endometriais moduladas pelo TNF e IL-1. Matalliotaks *et al* (2000), realizaram o seguimento de pacien-

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/Hospital de Clínicas de Porto Alegre/
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Endereço para correspondência:
Fernando Freitas
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Ramiro Barcelos, 2350 - sala 1135
90035-003 -Porto Alegre - RS
Tel.: 51 316 8117; Fax: 51 316 8148
e-mail: ffreitas@hcpc.ufrgs.br

tes com endometriose severa e avaliaram o papel de proteínas de diferentes pesos moleculares (CA-125, CA 19-9, CA 15-3, SIL-2R, IL-6, IL-1a, TNF- α , sCD8 and sCD4). Placido *et al*, (2001) demonstraram relação entre endometriose peritoneal e concentrações de leptina, uma proteína de 16 kDa, no fluido peritoneal de pacientes afetadas pela endometriose.

A identificação de proteínas de diferentes pesos moleculares no líquido peritoneal de mulheres inférteis pode ser um marcador da doença. O diagnóstico precoce da endometriose através da identificação de proteínas no fluido peritoneal e/ou do plasma sanguíneo, poderá resultar em melhores resultados clínicos e reprodutivos. Além disso, pode haver correlação entre os níveis de diferentes proteínas no fluido peritoneal e a presença de endometriose, assim como sua associação com infertilidade.

Desta forma procurou-se verificar as concentrações de proteínas no *pool* de fluidos peritoneais de mulheres férteis, inférteis de causa desconhecida e das mulheres inférteis com endometriose em estágios mínimo ou leve, e se existem diferenças qualitativas e quantitativas que possam estar correlacionadas com o diagnóstico de endometriose.

Material e Método

Obteve-se líquido peritoneal de 15 mulheres em idade reprodutiva durante procedimentos laparoscópicos realizados no Setor de Infertilidade e Ginecologia Endocrinológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

As pacientes foram distribuídas em três grupos. Cinco mulheres comprovadamente férteis, submeteram-se à laparoscopia para ligadura tubária com finalidade contraceptiva conforme as normas éticas do Serviço. Constituíram o grupo controle (fluido peritoneal de mulheres férteis- FPF). O segundo grupo foi composto de cinco pacientes inférteis que tinham investigação completa e laparoscopia normais representando o grupo de fluidos peritoneais de mulheres inférteis de causa desconhecida (FPID). O terceiro grupo foi composto por cinco mulheres, em investigação de infertilidade, submetidas à laparoscopia, e que tiveram diagnóstico histológico de endometriose nos estádios I e II da classificação revisada da AFS, constituindo o grupo de fluidos peritoneais de mulheres inférteis com endometriose (FPIE). Nenhuma delas fazia uso, nos últimos três meses, de qualquer medicação que pudesse interferir nos resultados.

Todas as pacientes assinaram o termo de consentimento informado elaborado conforme normas éticas do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS.

O líquido peritoneal era obtido por laparoscopia na segunda fase do ciclo menstrual. Após centrifugação, a 220g, durante dez minutos, uma alíquota do sobrenadante era congelada em tubo de plástico estéril, em freezer a -70 °C até a realização do estudo. Foram utilizados volumes iguais de fluido de cada paciente, formando um *pool* ou mistura de fluido peritoneal de cada grupo para análise de proteínas de diferen-

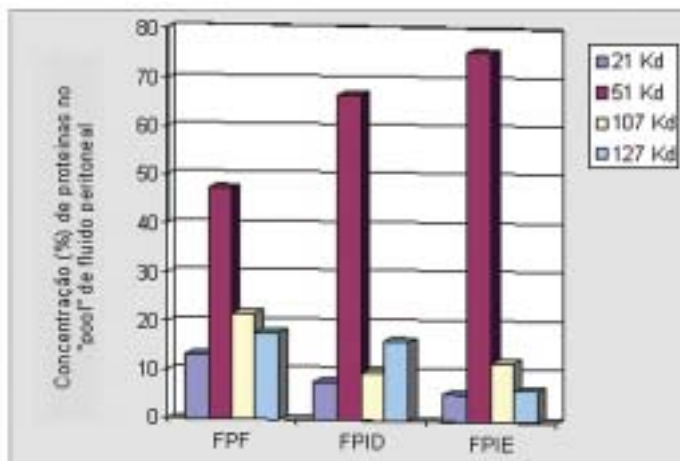
tes pesos moleculares. No sentido de observar, na mistura de líquidos peritoneais de cada grupo, a concentração de proteínas de acordo com o peso molecular, as amostras foram dialisadas para a remoção de eletrólitos e outros componentes que poderiam interferir na eletroforese. Posteriormente, foram submetidas à cromatografia líquida de intercâmbio iônico em coluna de Dietilaminoetil-Sephadex com fluxo de 1ml/min. As amostras foram aplicadas na coluna pré-equilibrada com 100mM fosfato de sódio, pH 7,2 e eluídas com este tampão até que a absorbância (A280nm) atingisse valores abaixo de 0,04. A coluna era então eluída novamente com 100mM fosfato de sódio, PH 7,2 contendo Cloreto de Sódio 1M, obtendo-se a segunda fração de proteínas. Após sofrerem esse processo de separação conforme a carga iônica, ambas as frações eram precipitadas com 200 ml de ácido tricloroacético a 10%. As proteínas precipitadas eram suspensas em tampão fosfato salino (PBS) e diluídas em igual volume de 125mM Tris-HCl (Hidroximetilaminoetano) pH6,8; Dodicil Sulfato de Sódio(SDS) a 4%; glicerol a 20%; b-mercaptoetanol a 10%. Cada uma dessas frações era submetida à eletroforese, unidimensional, em gel de poliacrilamida a 10% em uma unidade Mighty Small (Hofer Scientific Co.) a 20 mA/gel a 4(C separando as proteínas conforme o seu peso molecular. Os géis foram corados com solução "Coomassie blue" r-250 de 0,125% em metanol a 50% e ácido acético a 10%. Após esses procedimentos, os resultados foram medidos através de densitômetro para eletroforese Z-30 Turbo (Zênite).

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando-se como medida a média do desvio padrão. A comparação entre os três grupos foi realizada utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% (P<0,05).

Resultados:

A mediana da idade das pacientes foi de 31,8 anos, não havendo diferença significativa nas características de idade, tempo de infertilidade e volume de líquido peritoneal entre os grupos (P> 0,05). As proteínas do *pool* de fluidos peritoneais nos diferentes grupos foram as de pesos moleculares: 21-kd, 51-kd, 107-kd e 127-kd.

A figura 1 demonstra o percentual de concentração de proteínas conforme o peso molecular nos diferentes grupos. Não houve diferença significativa entre as concentrações protéicas no *pool* de líquido peritoneal de mulheres férteis, inférteis de causa desconhecida e inférteis com endometriose (P>0,05). Observa-se na figura 1 que o maior percentual de concentração protéica encontrado foi o de peso molecular 51kd e o menor de 21kd, ambos no *pool* de líquidos peritoneais de pacientes inférteis com endometriose. A concentração de proteínas 21-Kd e 127-Kd foi maior no *pool* de fluidos peritoneais de mulheres férteis e percentualmente menor no *pool* de fluidos peritoneais de mulheres inférteis de causa desconhecidas e daquelas inférteis com endometriose. Quanto a concentração da proteína de peso molecular 51-kd foi menor nas férteis e percentualmente maior nas inférteis de causa desconhecida e inférteis com endometriose.



P>0,05

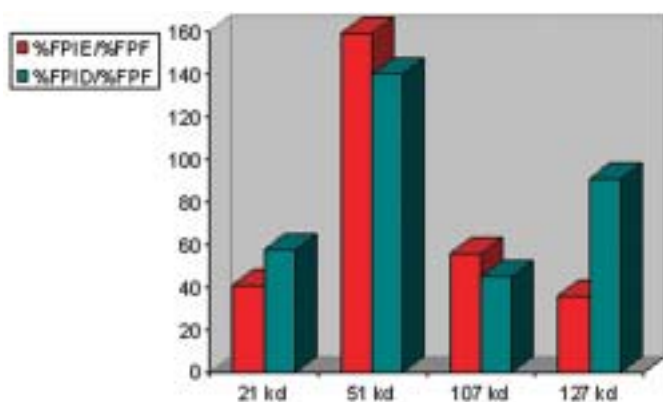
FPF - fluido peritoneal de mulheres férteis

FPID- fluido peritoneal de mulheres inférteis de causa desconhecida

FPIE - fluido peritoneal de mulheres inférteis com endometriose

Figura 1 - Percentual das concentrações protéicas conforme o peso molecular no *pool* de fluidos peritoneais das mulheres férteis, mulheres inférteis de causa desconhecida e de mulheres inférteis com endometriose.

Representamos na figura 2 a projeção dos resultados da relação direta do percentual das proteínas de mulheres inférteis com endometriose e das inférteis de causa desconhecida, sob a concentração protéica das férteis. Utilizou-se como referencial de 100% o grupo controle, ou seja, o das mulheres férteis. Verifica-se, nesta relação direta, que as concentrações de proteínas 21-kd, 51-kd e 107-kd apresentam concentrações semelhantes entre pacientes inférteis de causa desconhecida e com endometriose. A proteína 127-kd esteve presente no fluido peritoneal de mulheres inférteis com endometriose em uma representatividade de concentração inferior ao grupo de pacientes inférteis de causa desconhecida.



FPIE: fluido peritoneal de mulheres inférteis com endometriose.

FPID: fluido peritoneal de mulheres inférteis de causa desconhecida.

FPF: fluido peritoneal de mulheres férteis.

Figura 2 - Relação direta do percentual das concentrações de proteínas, no *pool* de fluidos peritoneais, de pacientes inférteis com endometriose e inférteis de causa desconhecida sobre a concentração de proteínas de pacientes férteis

Discussão

Embora haja um grande número de informações sobre a secreção de proteínas endometriais intra-uterina (Seppala *et al*, 1992), pouco é conhecido sobre a síntese e secreção de polipeptídeos no tecido endometrial ectópico. O fluido peritoneal é um dos componentes dos fenômenos biológicos da reprodução. As alterações bioquímicas do fluido peritoneal podem ser responsáveis pela fisiopatologia da infertilidade de mulheres com endometriose. Entre estas alterações inclui-se o aumento e a citotoxicidade dos macrófagos (Haney *et al*, 1981), alterações na reação acrossômica (Passos, 1996), a presença do fator beta de transformação de crescimento (Vinatier *et al*, 1996; Koninckx *et al*, 1998), as modificações dos níveis de interleucinas e citocinas (Harada *et al*, 1997; Matalliotakis *et al*, 2000), e alterações nos níveis de leptina (Placido *et al*, 2001).

O presente estudo foi realizado em um *pool* de fluidos peritoneais de cinco mulheres comprovadamente férteis, normais, como grupo controle, cinco com infertilidade de causa desconhecida e em cinco mulheres inférteis com endometriose. As frações de proteínas obtidas pela análise do *pool* de líquidos peritoneais representam a média das concentrações de proteínas nos diferentes grupos. Outros autores também utilizaram o *pool* de fluidos peritoneais de 4 a 5 pacientes por estágio de endometriose (Tasdemir *et al*, 1995; Passos, 1996). No presente estudo, ao utilizarmos o *pool* de fluidos peritoneais, tentamos identificar as alterações protéicas nos estágios I e II da doença de pacientes inférteis, antes que o processo evolutivo da endometriose (estágios III e IV), causasse aderências pélvicas que são fatores agravantes da infertilidade. A endometriose em seus estágios iniciais foi a única patologia que poderia estar associada a infertilidade na nossa amostra.

Não foi efetuada a eletroforese bidimensional em nossa amostra pois a eletroforese unidimensional apesar de inicialmente demonstrar um padrão similar entre os grupos. Com a associação da densitometria fomos capazes de identificar diferença entre as bandas. Desta forma foi possível o reconhecimento das proteínas e as diferenças nas concentrações protéicas entre os grupos.

As proteínas identificadas pela técnica de eletroforese unidimensional foram as de peso molecular 21-kd, 51-kd, 107-kd e 127-kd. Não houve diferença significativa entre as concentrações protéicas do *pool* de líquidos peritoneais de mulheres férteis, inférteis de causa desconhecida e com endometriose. Observamos que a maior concentração protéica entre os grupos estudados foi da proteína 51-kd e a menor concentração a da proteína 21-kd, ambos no *pool* de fluidos peritoneais de pacientes inférteis com endometriose, o que apenas sugere uma produção diferenciada de proteínas no ambiente intra-abdominal das mulheres com endometriose.

O percentual de concentração de proteínas, segundo o peso molecular, foi aparentemente mais homogêneo nas mulheres férteis e, progressivamente, menos homogêneo nas inférteis de causa desconhecida e de inférteis com endometriose. Nos três grupos houve diminuição sequencial

das proteínas 21-Kd e 127-Kd e um aumento da proteína 51-Kd. As diferenças nas concentrações, ainda que não significativas, poderiam ser explicadas pela presença de focos endometriais não identificados pela laparoscopia como descrito por Murphy *et al*, 1986. Murphy *et al* 1986, através da microscopia eletrônica, descreveram a presença de focos de endometriose em 25% de peritônios considerados normais à laparoscopia. Isto poderia ser indicativo de que a infertilidade de causa desconhecida e a infertilidade de pacientes com endometriose sejam o espectro da mesma doença. A subfertilidade associada aos estágios I e II de endometriose é ainda muito controversa na literatura.

A relação direta entre o percentual de proteínas do líquido peritoneal de mulheres inférteis com endometriose e de mulheres inférteis de causa desconhecida, sob o percentual de proteínas de mulheres férteis, revelou tendência a menor concentração da proteína 127-kd no *pool* de líquidos peritoneais de mulheres inférteis com endometriose. Este resultado necessita de confirmação estatística, não em *pool*, mas em análise individual de líquidos peritoneais de mulheres inférteis com endometriose.

A identificação de proteína(s) marcadora(s) específica(s) do tecido endometrial ectópico detectável no líquido peritoneal e/ou no plasma sanguíneo poderá ser método auxiliar no diagnóstico e tratamento da doença. Como a endometriose está associada à infertilidade, o diagnóstico em seus estágios iniciais poderá impedir a evolução de doença. Desta forma, a infertilidade de causa desconhecida pode ser uma manifestação clínica de endometriose inicial, não identificada pelos métodos propedêuticos usuais.

ABSTRACT

OBJECTIVES: The authors studied the concentration of proteins within the pool of peritoneal fluids from three different groups of subjects: fertile women as control group, infertile women due to unknown causes, infertile women with endometriosis.

MATERIAL AND METHODS: Laparoscopy was the procedure used in collecting the peritoneal fluid. The sample was divided in three groups of 5 patients. The women of the group with endometriosis and infertility were found to be in stages I and II, according to the reviewed classification of the American Fertility Society (AFS). The proteins identified through the technique of electrophoresis with polyacrylamide gel at 10% had molecular weights 21 -kd, 51 -kd, 107 -kd, and 127 -kd.

RESULTS: No significant difference was found between the concentrations of proteins in the different groups, although we have found a higher concentration of 51-kd protein and a lower concentration of 21-kd protein in the peritoneal fluid of the infertile endometriotic women.

CONCLUSIONS: The concentrations of proteins in the pool

of peritoneal fluids from the groups investigated seem to suggest that both the infertility of unknown causes and the infertility due to endometriosis could belong to the spectrum of the same disease.

UNITERMS: Endometriosis, Endometriosis Implants, Peritoneal Fluid, Proteic Analysis.

Agradecimentos:

Apoio do Grupo de pesquisa e pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Referências Bibliográficas

- D'Hooghe Tm.** Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 613-25
- Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB.** Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril* 1981; 35: 693-8.
- Harada T, Yoshida H, Yoshida S, Iwabe T, Onhara Y.** Increased interleukin levels in the peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 593-7.
- Houston DE, Noller KL, Melton LJ.** Incidence of pelvic endometriosis in Rochester Minnesota 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 959-62.
- Kligman I, Grifo JA.** Expression of the 60-kd heat shock protein in peritoneal fluids from women with endometriosis: implication for endometriosis associated infertility. *Hum Reprod* 1996; 11: 2736-8.
- Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH.** Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 741-751.
- Matalliotakis IM, Neonaki MA, Panidis DK, Goumenou AG, Koumantakis EE.** Three-year follow-up of [CA-125, CA 19-9, CA 15-3, SIL- 2R, IL-6, IL-1^a, TNF-a, sCD8 and sCD4] levels in a woman with severe endometriosis. *Eur J Obs Ginecol Reprod Biol* 2000; 93: 127-9.
- Murphy AA, Green WR, Bobbie D, Delacruz ZC, Rock JA.** Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986;46: 522-4,
- Odukoya AO, Bansul A, Wilson P.** Soluble cd23 protein in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11: 2018-21.
- Palma Dias R, Brugnara L, Passos EP.** Indicações e achados em laparoscopias ginecológicas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *FAMED-UFRGS, Rev ATM* 95/1, 1, 1995.

- Passos EP.** Efeito do fluido peritoneal em pacientes inférteis com endometriose e inférteis de causa desconhecida na reação acrossômica de espermatozoides capacitados. São Paulo, 1996. 70 p. Tese (Doutorado em Ginecologia). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- Placido GD, Alvisi C, Carravetta C, Pisaturo ML, Sanna V, Wilding M, Lord GM, Matarese G.** The peritoneal fluid concentration of leptin is increased in women with peritoneal but non ovarian endometriosis. Hum Reprod 2001;16: 1251-4.
- Sampson JA.** Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into pelvic cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 422-69.
- Seppala M, Julkunen M, Tiltinen L, Koistinen R.** Endometrial proteins: a re-appraisal. Hum Reprod 1992; 7: 731-8.
- Sharpe KL, Vernon MW.** Polypeptides synthesized and released by rat ectopic uterine implants differ from those of uterus in culture. Biol Reprod 1993; 48: 1334-40.
- Taketani Y, Kuo TM, Mizumo M.** Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid of patients with endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 765-70.
- Tasdemir M, Tasdemir H, Kodama H, Tanaka T.** Effect of peritoneal fluid from infertile women with endometriosis on ionophore stimulated acrossome loss. Hum Reprod 1995; 10: 2419-22.
- Vinatier d, Dufour P, Oosterlinck DJ.** Immunological aspects of endometriosis. Hum Reprod Update 1996;2: 371-384.

Conflito de interesses: Não relatado.

Recebido em: 26/01/2001

Aprovado em: 24/10/2001

Anúncio

Hábitos e estilo de vida em mulheres climatéricas de baixa renda em Cuiabá

Life style and habits in low economic profile climacteric women in Cuiabá

Vivaldo Naves de Oliveira, Joaquim Gonçalves Valente, Sebastião Freitas de Medeiros

RESUMO

OBJETIVO: Identificar os hábitos e o estilo de vida das mulheres climatéricas, de baixa renda, em Programa de Saúde da Família, de Cuiabá.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: O estudo realizado foi o de corte transversal. A casuística foi constituída por 354 mulheres, com idade entre 40 e 65 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 questionário previamente testado, contendo questões específicas à proposta e ao objetivo deste estudo. A descrição da população foi feita através da distribuição das diversas variáveis em tabelas. Para testar a significância estatística entre proporções, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado e, para medir a força de associação entre variáveis utilizou-se Risco de Prevalência.

RESULTADOS: Das 354 mulheres climatéricas 191 (54%) eram fumantes e por tempo médio de $28,4 \pm 12$ anos, sendo a prevalência deste hábito maior na classe econômica menos favorecida. O hábito de beber foi encontrado em 195 (55,1%) das 354 mulheres estudadas e o tempo médio relatado foi de $23,5 \pm 11,4$ anos. De todas as mulheres, 239 (67,5%) não faziam exercício físico além das atividades domésticas habituais. Das 115 (32,5%) com atividade física regular, 99 (86,1%) faziam caminhadas. As mulheres fumantes queixaram-se mais de sintomas vasomotores enquanto que, as com hábitos de beber, apresentaram menos sintomas vasomotores. As mulheres que faziam atividades físicas regulares e as obesas queixaram-se menos de sintomas vasomotores ($p=0,186$ e $p=0,045$, respectivamente).

CONCLUSÃO: Os hábitos de fumar e beber foram mais prevalentes nas mulheres de nível socioeconômico mais baixo. A caminhada foi a mais frequente das atividades físicas e as mulheres com peso acima do normal tiveram menos sintomas vasomotores.

UNITERMOS: Climatério; Hábitos; Estilo de Vida.

Introdução

No climatério ocorrem modificações somáticas e psíquicas significantes. Fatores culturais, sociais e climáticos afetam a presença ou, até, a intensidade destas manifestações. Com o declínio da função ovariana, as alterações endócrino-metabólicas repercutem a curto, médio ou longo prazo. A curto prazo, 70 a 80% das mulheres exibem sintomas vasomotores (fogachos ou ondas de calor, sudorese e palpitações) e/ou sintomas como fadiga, insônia, irritabilidade, depressão, ansiedade e alterações da memória (Utian, 1987). A médio prazo surgem atrofia gênito-urinária, com uma variedade de sintomas específicos e, modificações da pele e anexos. A longo prazo, ocorrem alterações no sistema esquelético e cardiovascular (Melo & Zecchi de Souza, 1998).

Segundo Rozenbaun (1998), o climatério é um importante problema de saúde pública, por razões múltiplas. Primeiro, pela magnitude. Só nos Estados Unidos, em 1990, havia 467 mil mulheres com idade de 50 anos ou mais e, a projeção para o ano 2030 é de 1,2 milhões. No Brasil cerca de 28% das mulheres têm 40 anos ou mais, totalizando hoje aproximadamente 23,7 milhões. Em segundo lugar, por produzir repercussões sociais. A expectativa de vida para as mulheres com 50 anos hoje, no ocidente, é de mais 33 anos de vida com capacidade produtiva.

A menopausa, embora não sendo doença, traz alguns problemas que envolvem o organismo como um todo. Além das desvantagens decorrentes do hipoestrogenismo, os hábitos e o estilo de vida também devem ser valorizados nesta fase. O tabagismo, comum entre as mulheres, é fator de risco para aterosclerose e doença coronariana. A morbidade e a mortalidade estão correlacionadas com o número de cigarros fumados diariamente (Kannel, 1981). O hábito de fumar está associado com o aumento dos triglicérides (TG) e diminuição da concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), no plasma. As mulheres climatéricas fumantes e as que têm o hábito de ingerir, de maneira excessiva, bebida alcoólica, são também mais predispostas à osteoporose e fra-

Ambulatório de Climatério do Hospital Universitário Julio Muller.
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas e Instituto de Saúde Coletiva.
Universidade Federal de Mato Grosso.
Endereço para correspondência
Sebastião Freitas de Medeiros
Rua Marechal Deodoro, 1055 / 1302 – Centro
78005-101 – Cuiabá – MT
e-mail: sdemed@terra.com.br
Tel.: (65) 322-6043

turas de quadril (Williams *et al.* 1982).

O aumento da idade e a inatividade física contribuem para a redução da massa muscular, com diminuição da força, da taxa metabólica de repouso, da capacidade aeróbica e aumento da resistência insulínica. Todos constituem fatores de risco para doença cardiovascular e diabetes insulino não dependente. A atividade física regular está associada com redução do risco de todas as causas de mortalidade, em especial a doença cardiovascular, além de produzir efeitos psicológicos benéficos, tais como, sensação de bem-estar, aumento da autoestima, diminuição da tensão e da depressão (Lawrence *et al.*, 1997). No climatério, além da reposição hormonal, a qualidade de vida pode ser assegurada, da melhor forma, introduzindo-se hábitos alimentares saudáveis, atividades físicas regulares e restrição do fumo e álcool. O objetivo deste estudo foi identificar os hábitos e o estilo de vida das mulheres climatéricas, de baixa renda, em Programa de Saúde da Família de Cuiabá.

Casuística e métodos

Este estudo, de corte transversal, analisou os aspectos epidemiológicos relacionados aos hábitos e estilo de vida, numa população de mulheres climatéricas, nos bairros (Ribeirão da Ponte, Santa Rosa II, Jardim Mariana e Jardim Colorado) da área de abrangência do Centro de Saúde do Ribeirão da Ponte, do Distrito Centro-Oeste de Cuiabá. Nesta área vivem cerca de 3.615 habitantes em um total de 1.142 domicílios. Foram consideradas elegíveis para compor a população do estudo 354 mulheres, com idade entre 40 e 65 anos, residentes neste distrito, que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento informado, excluindo-se apenas as que se negaram em assiná-lo. O tamanho da amostra foi avaliada assumindo uma prevalência esperada de fogachos de 84,2% (Baracat *et al.*, 1994), um erro tipo I de 5% ($\alpha=0,005$) e uma imprecisão na estimativa de intervalo de confiança (95%) de 0,038. Esta significância foi calculada pela fórmula $d = \sqrt{z^2 \cdot p(1-p) / n}$. Para tal utilizou-se da mesma fórmula de determinação do tamanho da amostra para inquéritos populacionais $n = z^2 \cdot p(1-p) / d^2$ (Lwanga & Lemeshow, 1991).

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi questionário pré-testado, contendo 94 questões, de fácil compreensão, que contemplam o propósito e os objetivos deste trabalho. A obtenção do termo de consentimento, o contato preliminar e a entrevista para a coleta de dados seguiram rigidamente os critérios de natureza ética preconizados pela resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde Ministério da Saúde (BRASIL, 1996) que normatiza pesquisas envolvendo seres humanos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM) e pela Comissão de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). As pacientes participantes desta pesquisa foram informadas sobre as complicações que poderiam surgir nesta fase da vida (climatério) e as que necessitavam de atendimento médico foram encaminhadas para o Ambulatório de Climatério do HUJM. Em caso de urgência

foram encaminhadas ao pronto atendimento de Ginecologia do HUJM. As variáveis sócio-demográficas incluídas foram cor da pele/etnia, idade, estado civil ou situação conjugal, procedência, religião, escolaridade, ocupação e hábitos de vida. Em relação aos hábitos de vida, investigou-se os aspectos relacionados a atividade física, tabagismo e alcoolismo. Na consideração ao hábito de fumar, perguntou-se sobre o tempo do hábito, número e quantidade de cigarros usados ao dia, aceitando-se como tabagista o indivíduo que fumava todos os dias, independente do tipo e número de cigarros consumidos. O hábito de ingerir bebida alcoólica foi considerado quando a frequência de ingestão de bebida alcoólica era pelo menos uma vez por semana, independente do tipo e dose. Em relação às atividades físicas praticadas, considerou-se quando regulares, a caminhada, esteira, natação, corrida, ciclismo e outras modalidades. O nível de poder aquisitivo foi avaliado através da presença de eletrodomésticos, existência de esgoto e nível de instrução da entrevistada, segundo orientações da Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado, introduzindo-se pequenas modificações (Mattar, 1995). Quando a mulher obtinha mais de 35 pontos, foi classificada no nível I, sendo da classe "A"; quando obtinha 21 a 34 pontos no nível II, foi classificada como "B"; de 10 a 20 pontos, nível III, como "C" e; de 5 a 9 pontos, nível IV, como classe "D"; nenhum até 4 pontos, nível V, como "E". A descrição da população foi feita através da distribuição das diversas variáveis em tabelas. Para testar a significância estatística entre proporções, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado e, na análise univariada, para medir a força de associação entre variáveis, utilizou-se Risco de Prevalência (RP).

Resultados

Características das mulheres estudadas

Todos os 1.142 domicílios do Distrito Centro-Oeste foram visitados. Em 21 deles (5,9%), mesmo após três visitas, não foi possível realizar a entrevista, ou por recusa ou por estar o domicílio aparentemente abandonado. Deste modo, responderam ao questionário, e foram incluídas nesse estudo, 354 mulheres com idade entre 40 e 65 anos. A média da idade foi de $49,7 \pm 7$ anos. Dessas mulheres, 243 (68,6%) eram naturais de Mato Grosso, sendo as outras 20,1% migrantes de estados vizinhos. Em menor proporção, mulheres de 16 outros estados fizeram parte do estudo. Tendo-se em conta o estado civil, a cor e a religião, a maioria das 354 mulheres era casada (65,8%), de cor branca (48,0%) e de religião católica (73,4%). Com relação à escolaridade, 62,4% tinham o primeiro grau incompleto e 19,2% eram analfabetas. Cerca de 84,3% das mulheres estavam ocupadas em atividades exclusivamente domésticas, 6,8% desenvolviam atividades comerciais e 4% dedicavam-se ao ensino. A análise do nível sócio-econômico mostrou ausência da classe econômica "A", 9% pertenciam à classe "B", 25% à classe "C" e mais da metade das mulheres eram da classe "D" (58,2%).

Considerando as características físicas, as mulheres estudadas tiveram peso médio de $64,5 \pm 13,6$ kg, e estatura média de $1,55 \pm 7,3$ cm. O índice de massa corpórea (IMC kg/m^2) foi de $26,7 \pm 5,0$. Pela classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997), 25% das mulheres eram obesas e 4% de baixo peso, estando a grande maioria (71%) com peso normal ou acima do peso (Tabela I).

Tabela I - Distribuição das mulheres, em idade climatérica, do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste, na área de abrangência do bairro Ribeirão da Ponte, pelo índice de massa corpórea (IMC) – Cuiabá (MT).

IMC	n	(%)	Classificação*
< 18,5	14	4,0	Baixo peso
18,5 – 24,9	123	34,7	Normal
25,0 – 29,9	122	34,5	Pré-obeso
			Obesidade
30,0 – 34,9	74	20,9	Classe I
35,0 – 39,9	15	4,2	Classe II
> 40	5	1,4	Classe III
Total	353	100,0	-

Uma mulher recusou-se a ter sua estatura medida e foi retirada da tabela

* Segundo WHO, 1997

Hábitos da população estudada

Em relação ao tabagismo, 163 mulheres (46,0%) não fumavam e 191 (54,0%) tinham este hábito. O tempo médio de tabagismo foi de $28,4 \pm 12$ anos. Na Tabela II distribui-se as fumantes segundo o tempo de tabagismo. Em relação à intensidade do tabagismo, das 191 tabagistas, 76,4% fumavam até 19 cigarros por dia, 18,3% de 20 a 29 cigarros/dia e 5,3% mais de 30 por dia. Verificou-se também que, ao se avaliar a associação entre as classes econômicas e o hábito tabágico, houve prevalência do tabagismo maior nas de menor poder aquisitivo ($p=0,011$; Tabela III).

Tabela II - Distribuição das mulheres, em idade climatérica, do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste, na área de abrangência do bairro Ribeirão da Ponte, em relação ao hábito e tempo de tabagismo – Cuiabá (MT).

Tabagismo/tempo (anos)	n	(%)
Sim	191	54,0
2 - 9	14	4,0
10 - 19	25	7,0
20 - 29	63	17,8
30 - 39	55	15,5
40 - 49	27	7,6
50 e +	7	2,0
Não	163	46,0
Total	354	100,0

Tabela III - Distribuição das mulheres em idade climatérica do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste, na área de abrangência do bairro Ribeirão da Ponte, segundo a classe social em relação à prevalência de tabagismo – Cuiabá (MT).

Classe social	Tabagismo		Total
	Sim	Não	
B	14 (7,3%)	18 (11,1%)	32
C	38 (19,8%)	52 (32,1%)	90
D	122 (63,5%)	84 (51,9%)	206
E	18 (9,4%)	8 (4,9%)	26
Total	192 (100%)	162 (100%)	354

$p=0,011$

Considerando-se o hábito de beber, 159 (44,9%) das 354 mulheres identificaram-se como abstinências e 195 (55,1%) afirmaram fazer uso de bebidas alcoólicas. O tempo médio de consumo de bebida alcoólica relatado por estas mulheres foi de $23,5 \pm 11,4$ anos (Tabela IV). Do mesmo modo, esse hábito foi mais prevalente nas classes econômicas mais baixas (Tabela V).

Tabela IV - Distribuição das mulheres, em idade climatérica, do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste, na área de abrangência do bairro Ribeirão da Ponte, em relação ao tempo e consumo de bebida alcoólica – Cuiabá (MT).

Consumo álcool/ Tempo (anos)	n	(%)
Sim	195	55,1
1 - 9	21	5,9
10 - 19	49	13,9
20 - 29	67	18,9
30 - 39	43	12,1
40 - 49	11	3,1
50 - 59	4	1,2
Não	159	44,9
Total	354	100,0

Tabela V - Distribuição das mulheres, em idade climatérica, do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste, na área de abrangência do bairro Ribeirão da Ponte, em relação à prevalência de bebida alcoólica segundo a classe social – Cuiabá (MT).

Classe social	Bebida alcoólica		Total
	Sim	Não	
B	20 (10,3%)	12 (7,5%)	32
C	51 (26,2%)	39 (24,5%)	90
D	114 (58,5%)	92 (57,8%)	206
E	10 (5,1%)	16 (10,1%)	26
Total	195 (100%)	159 (100%)	354

$p=0,279$

Estilo de vida

Considerando o estilo de vida, observou-se que das 354 mulheres analisadas, 239 (67,5%) não exerceram qualquer exercício físico além das atividades domésticas habituais. Entre as 115 (32,5%) com alguma atividade regular, 99 (86,1%) faziam apenas caminhadas (Tabela VI).

Associação estilo de vida, hábitos e sintomatologia.

A associação entre os hábitos de fumar ou ingerir bebidas alcoólicas com sintomas vasomotores mostrou que as fumantes e as com hábitos de ingerir bebida alcoólica, ainda que sem significância estatística, queixavam-se menos. Entre as 239 mulheres que não realizavam atividades físicas, 160 apresentavam sintomas vasomotores (66,9%). Entre as 115 que faziam atividades esportivas, 68 referiram estes sintomas (59,1%). Esta diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa ($p < 0,186$). Das 354 mulheres, 259 foram consideradas não obesas e, destas, 175 apresentaram sintomas vasomotores (67,5%).

Entre as 94 obesas, 52 (55,3%) referiram estes sintomas. Esta associação mostrou que as não obesas são mais susceptíveis aos sintomas vasomotores ($p < 0,045$; Tabela VII).

Tabela VI - Distribuição das mulheres, em idade climatérica, do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro-Oeste, na área de abrangência do bairro Ribeirão da Ponte, segundo as atividades físicas praticadas – Cuiabá (MT).

Atividades esportivas/ Tipo	n	(%)
Não	239	67,5
Sim		
Caminhada	99	86,1
Esteira	3	2,6
Bicicleta	2	1,7
Outras	11	9,6
Total	354	100,0

Tabela VII - Distribuição das mulheres climatéricas, do Programa de Saúde da Família do Distrito Centro Oeste, na área de abrangência do bairro Ribeirão da Ponte, segundo a associação entre sintomas vasomotores, alcoolismo, tabagismo, atividade esportiva e índice de massa corpórea – Cuiabá (MT).

Grupo de Mulheres		Sintoma vasomotor		Total	χ^2	RP
		SIM	NÃO			
Hábitos alcoólico	Não	104 (65,4%)	54 (34,2%)	158	0,15	1,0
	Sim	124 (63,6%)	72 (36,7%)	196		
	Total	228	126	354		
Hábitos Tabágico	Não	102 (62,6%)	61 (37,4%)	163	0,31	0,9
	Sim	126 (66,5%)	65 (33,9%)	191		
	Total	228	126	354		
Atividade Esportiva	Não	160 (66,9)	79 (33,0%)	239	1,74	1,1
	Sim	68 (59,1)	47 (40,8%)	115		
	Total	228	126	354		
IMC*	Não	175 (67,6%)	84 (32,4%)	259	3,99	1,3
	Sim	52 (55,3)	42 (44,7%)	94		
	Total	227	126	353		

* $p < 0,05$; χ^2 = Qui-quadrado; RP= Risco de Prevalência

Discussão

Neste estudo de prevalência os hábitos e o estilo de vida de 354 mulheres, com idade entre 40 e 65 anos, foram caracterizados. Mais da metade tinha menos de 50 anos, 30% tinham entre 50 e 60 anos e 13% tinham mais de 60 anos. Caracterizou-se por mulheres brancas, casadas, católicas, de pouca escolaridade, com baixo nível sócio-econômico e dedicadas principalmente às atividades domésticas. Estes dados demonstram que a população estudada é composta por famílias de baixa renda, semelhantes às encontradas nas peri-

ferias das grandes cidades.

Na amostra estudada houve predomínio de indivíduos com peso normal (34,7%) ou acima do peso (34,5%) em relação às obesas (26,5%). Na Polônia, Kanady & Oleszezuk (1999) relataram que 20% a 40% das mulheres polonesas estavam acima do peso e 5% a 20% eram obesas. Na Suécia, Lahmann *et al.* (2000), analisando uma população de 5464 mulheres, com idade entre 45 e 73 anos, relataram, num estudo coorte, prospectivo, 13% de mulheres obesas e 33% de peso normal. Kirchengast *et al.* (2000) encontraram peso normal em 35,8% de 106 mulheres de Viena, Áustria, com idade entre 48 e 58 anos. Na população avaliada, em Cuiabá neste estudo, 42,5%

estavam acima do peso e 21,7% eram obesas. Embora estes estudos europeus tenham analisado populações diferentes, a amostra estudada aqui não apresenta perfil muito distinto, mostrando apenas uma proporção de obesas um pouco maior. É possível que a mulher européia tenha assumido hábitos diferentes há mais tempo, como resultado de escolaridade e nível sócio econômico diferente.

A média do IMC das mulheres, no presente estudo, foi de 26,7. Este resultado é semelhante ao de Rizk *et al.* (1998), nos Emirados Árabes, relatando índice médio de massa corpórea de 26,1 em uma população de 742 mulheres acima de 40 anos. Kirchengast *et al.* (2000) encontraram IMC médio de 26,8 em mulheres suecas com idade entre 48 e 58 anos. Fonseca *et al.* (1993) na faixa etária entre 45 e 65 anos observaram, em São Paulo, média do IMC de 27,0 em 140 mulheres fumantes e de 24,0 em 100 mulheres não fumantes. Nenhum destes estudos, ainda que incluindo o estudo europeu, mostrou diferença nesta variável em população com idade semelhante.

Analisando os achados relacionados ao hábito de fumar, surpreenderam tanto a alta prevalência (54%) de fumantes como o fato de que um terço delas mantem o hábito de fumar por mais de 20 anos. Hobeika *et al.* (2000) encontraram no Ambulatório de Menopausa, do Departamento de Tocoginecologia, do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, da Universidade Estadual de Campinas, 37% de fumantes em 132 mulheres com idade entre 45 a 64 anos. Moreira *et al.* (1995) encontraram 29,5% de mulheres fumantes com idade acima de 18 anos na região Sul do Brasil. Cassol *et al.* (1997) observaram 21,9% de mulheres climatéricas fumantes. Essas diferenças talvez possam ser explicadas pelas características culturais, sócio-econômicas, ou mesmo pelo local e o tamanho da população estudada. Segundo o Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer (1996) cerca de 1/3 da população brasileira adulta fuma, sendo 11,2 milhões de mulheres com idade entre 20 e 49 anos. Observou-se também que, quanto mais desfavorável a classe social, maior foi a proporção de fumantes. Este resultado é concordante com os dados do Ministério da Saúde e Instituto Nacional de Câncer (1996). Atente-se para o fato de que, 25,4% dos indivíduos, da classe sem qualquer rendimento fixo, relataram tabagismo.

Surpreendeu também a prevalência de mulheres (55%) referindo o uso de álcool, sendo que quase metade destas, por mais de 10 anos. Este resultado é bem acima dos 35,9% encontrados por Bongard *et al.* (1999) em mulheres francesas com idade entre 35 a 64 anos. Ohta *et al.* (1999) também relataram 35% de uso de bebidas alcoólicas por mulheres japonesas com idade entre 42 e 69 anos. Estas diferenças, talvez sejam devidas ao menor nível de instrução da população estudada em Cuiabá.

Pela sua característica, não surpreendeu a constatação de que 67,5% das mulheres, aqui estudadas, tinham vida sedentária. Este percentual foi menor que o observado por Novaczyk *et al.* (1997), de Santa Maria (RS), que constataram sedentarismo em mais de 88,0% das mulheres climatéricas avaliadas. O hábito de caminhar, entre as que tinham alguma atividade física neste estudo, foi o mais comum, talvez pelo fato do baixo grau de escolaridade e baixo nível sócio-econômico dessa

população. Ivarson *et al.* (1998) relataram que, em mulheres com idade entre 55 e 56 anos, as atividades físicas exercidas mais comumente foram corrida, natação, ginástica e, em menor frequência, a caminhada. Bongard *et al.* (1999) relataram que 37,5% mulheres na França, com idade entre 35 e 64 anos, tinham alguma atividade física e Frisk *et al.* (1997) de Linkoping, Suécia, constataram que aproximadamente 33% de mulheres, entre 55 e 56 anos faziam exercícios. McTiernan *et al.* (1998), nos EUA, afirmaram que 27% das mulheres, com 50 a 64 anos, faziam exercícios regulares. Collins & Landgren (1994) referiram que 44,4%, das mulheres de 48 anos, na Suécia, faziam exercícios físicos regulares. Estas diferenças encontradas nestes estudos parecem ser devido à cultura e às características sociais, econômicas e, talvez, ao nível de instrução e ocupação das mulheres. O presente estudo mostrou que mulheres obesas e as de peso acima do normal, ainda não classificadas como obesas, foram menos queixosas destes sintomas do que as de peso normal; este achado é concordante com Erlik *et al.* (1982). Sherman *et al.* (1981), no entanto, não encontraram diferença na prevalência de sintomas vasomotores entre mulheres com pesos diferentes. A menor incidência de sintomas vasomotores nas obesas pode ser explicada pelo hiperestrogenismo relativo devido a maior conversão da androstenediona em estrona no tecido adiposo. Neste estudo verificou-se a associação da obesidade com a menor frequência de sintomas vasomotores.

ABSTRACT

AIM: Identify the habits and life style of climacteric women with a low income in a Family Health Program in Cuiabá.

CASUISTIC AND METHODS: It was a cross-sectional study. The casuistic was constituted by 354 women, in age ranging between 40 and 65 years, from the Family Health Program of the Center-West District attended in the Health Center of Ribeirão da Ponte of this district in Cuiabá – MT. A pre-tested questionnaire with questions that were specific to the proposal and aim of this study was used to collect data. The description of the population was done through the distribution of several variables in tables. In order to test the statistical significance between proportions, the Qui-Square test was used and to measure the force of the associations between variables, the Prevalence Risk was used.

RESULTS: From the 354 climacteric women, 191 (54%) had been smokers for about $28,4 \pm 12$ years, with larger prevalence of this habit in the less favored class. One hundred and five (55,1%) out of 354 women had the drinking habit and the average time of use was found to be $23,5 \pm 11,4$ years. Two hundred and thirty nine women out of 354 (67,5%) didn't do physical exercises besides the normal domestic activities. From the one hundred and fifteen (32,5%) who had a regular activity, 99 (86,1%) walked. The smokers complained a little more about hot flashes. Women who did regular physical activities and the obese complained less about hot flashes ($p=0,186$ and

p=0,045, respectively).

CONCLUSION: The smoking and drinking habits were higher in poorest women. The most frequent physical activity was walking and the overweight women had less hot flushes.

UNITERMS: Climacteric; Habit; Life Style.

Referências Bibliográficas

- Baracat EC, Simões RD, Bortoletto CCR, Junior LA, Fernandes LS, Haidar MA, Martinez TLR.** Síndrome do Climatério: Avaliação de fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Ginecol Obstet Atual* 1994; 9:44-47.
- Bongard V, Ferrieres J, Ruidaveis JB, Amouyel DA, Bingham A, Ducimetière P.** Terapia de reposição estrogênica via transdérmica e lípidos plasmáticos em 693 mulheres francesas. *Maturitas-Brasil* 1999; 1:52-58.
- Cassol G, Silva PB, Pinto CS, Piemolini SS, Silveira ML, Nietto RM, Millete L, Piovezam CM.** Avaliação da depressão no climatério utilizando a escala de Zung. *Reprod Clim* 1997; 12:12-36.
- Collins A & Landgren BM.** Reproductive health use of estrogen and experience of symptoms. In: perimenopausal women. A population based study. *Maturitas* 1994; 20:101-11.
- Erlík Y, Meldrum DR & Judd HL.** Estrogen levels in postmenopausal women with hot flushes. *Obstet. Gynecol.* 1982; 59:403-7.
- Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Melo NR, Assis JS, Yuan L, Vitoria SM, Elias DS, Pinotti JA.** Climatério: fatores de risco para doença cardiovascular. *Rev Ginecol Obstet* 1993; 4:24-30.
- Frisk J, Brynhildsen J, Ivarson T, Person P, Hammar M.** Exercise and smoking habits among swedish postmenopausal women. *Br J Sports Med* 1997; 1:217-223.
- Hobeika JD, Pinto Neto AM, Costa Paiva LHS, Martinez EZ.** Densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa com e sem antecedentes de histerectomia com conservação ovariana bilateral. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000; 22:475-479.
- Ivarson T, Spetz AC, Hammar M.** Physical exercise and vasomotor symptoms. In: Postmenopausal women. *Maturitas* 1998; 29:139-146.
- Kanadys WM & Oleszek J.** Pathophysiological aspects of adipose tissue development in women. *Ginecol Pol* 1999; 60:456-463.
- Kannel WB.** Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981; 101:319-328.
- 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.
- Lahmann PH, Lissner L, Berglund G.** Sociodemographic factors associated with long term weight, gain current body fatness and central adiposity in Swedish women. *Int J Obstet Relat Metab Disord* 2000; 24:685-694.
- Lawrence HK, Sod RM, Fee MPH, Agaron RF, Pamela JM, Kristin EA, Thomas AS.** Physical activity and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 1997; 277:1287-1292.
- Lwanga SK & Lemeshow S.** Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios. *Manual práctico Ginebra: Organización Mundial de la Salud* 1991; 81.
- McTiernan A, Stanford JL, Daling JR, Voigt LF.** Prevalence and correlates of recreation physical activity in women aged 50-64 years. *Menopause* 1998; 5:95-101.
- Melo NR & Zecchi De Souza.** A síndrome do climatério. In: *Terapêutica Ginecológica.* Ed Zecchi De Souza A. São Paulo. Ed Roca 1988; 1:86-90.
- Ministério da Saúde - Instituto Nacional do Câncer.** Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo e Prevenção Primária. Rio De Janeiro 1996.
- Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeir M, Cardoso S.** Prevalência de tabagismo e fatores associados em área metropolitana da região Sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 1995; 29:46-51.
- Novaczyk AA, Pelegrin GC, Winck CHL, 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.
- Ohta H, Lomukai S, Sugimoto I, Foyuki T, Makita K, Takamatsu K, Horigushi F, Nozawa S.** Efeito de um inibidor da Hmg-coa redutase combinado à terapia de reposição hormonal sobre o metabolismo dos lípidos em mulheres japonesas com lipidemia hipoestrogênica: Um estudo duplo cego multicêntrico, controlado, prospectivo. *Maturitas - Brasil* 1999; 1:44-50.
- Rizk DE, Bener A, Ezimokhai M, Hassan MY, Micallef R.** The age and symptomatology of natural menopause among United Arab Emirates women. *Maturitas* 1998; 29:197-202.
- Rozenbaun H.** Why has menopause become a public health problem? *Therapie* 1998; 53:49-59.
- Sherman BM, Wallace RB, Bean JA, Chang Y, Schlabaugh L.** The relationship of menopausal hot flushes to medical and reproductive experience. *J Gerontol* 1981; 36:306-09.
- Williams AR, Weiss NS, Ure CL et al.** Effect of weight, smoking, and estrogen use on the risk of hip and forearm fractures in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 60:694-699.
- Utian WH.** Overview on menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1280-1283.
- World Health Organization.** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva WHO 1997.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 22/05/2001

Aprovado em: 09/08/2001

Viabilidade e função endócrina de auto-implantes ovarianos com drenagem pela veia porta ou cava

Viability and endocrine function of autologous ovarian transplantation with drainage through portal or cava vein

Leonardo de Souza Vasconcellos¹, Luiz Ronaldo Alberti², Andy Petroianu³, Maurício Buzelin Nunes⁴

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a influência da localização, de acordo com a drenagem venosa, de ovários auto-implantados, sob aspectos funcionais e histológicos.

MÉTODO: Foram selecionadas 30 ratas com ciclos estrais normais divididas aleatoriamente em seis grupos (n=5): G1 (controle – laparotomia), G2 (ooforectomia total bilateral), G3 (auto-implante íntegro no omento maior), G4 (auto-implante fatiado no omento maior), G5 (auto-implante íntegro no retroperitônio) e G6 (auto-implante fatiado no retroperitônio). A drenagem venosa dos grupos 3 e 4 foi para a veia porta e a dos grupos 5 e 6 foi para a cava. Realizaram-se esfregaços vaginais nos 3^o e 5^o meses pós-operatórios e estudos histológicos dos implantes ovarianos.

RESULTADOS: Os animais em G1 ciclaram normalmente. As ratas de G2 permaneceram em diestro. Em G3, duas ratas exibiram ciclos compatíveis com estro. Em G4, duas ratas ciclaram normalmente e uma teve esfregaço compatível com estro. Em G5, apenas uma rata apresentou seqüência compatível com estro. Em G6, um animal apresentou esfregaços compatíveis com estro e um ciclou normalmente. A histologia de todos os ovários foi viável. Os ovários de G5 e G6 exibiram maior tendência à formação de cistos e menos corpos lúteos.

CONCLUSÕES: Os ovários com drenagem venosa pela veia porta e implantados na forma fatiada apresentaram melhor preservação morfofuncional.

UNITERMOS: Auto-Implante Ovariano, Ooforectomia, Veia Porta, Veia Cava, Rata.

Introdução

Disfunção sexual, doenças cardíacas, níveis de lipoproteínas alterados e maior risco de osteoporose, são alguns distúrbios funcionais importantes provocados pela retirada dos ovários (Speroff *et al*, 1991), principalmente em casos relacionados a processos pélvicos neoplásicos (Stiff *et al*, 1997) e infecciosos (Davis & Buerger, 1996). Tendo em vista a manutenção dos níveis hormonais femininos sem a reposição medicamentosa (Von Theobald *et al*, 1987), surgiu a idéia de se transplantar o ovário autógeno para outros locais do organismo (Quattropani, 1984; Candy *et al*, 1995).

Diversos trabalhos em animais vêm procurando descobrir uma melhor técnica de auto-implante ovariano (Gunasena *et al*, 1997; Hagen, 1967; Parrot, 1960). Estudos iniciais publicados por

Stockard e Papanicolaou (Cooper *et al*, 1993), em cobaias, e por Long & Evans (1959), em ratas, mostraram que o ciclo ovariano pode ser verificado por meio de mudanças na citologia vaginal.

A relação entre o estrogênio ovariano (Gay & Tomacari, 1974) e a citologia vaginal em ratas (Deanesly, 1956) representada por um ciclo ovariano com duração média de quatro dias (Elliot, 1981). Esse ciclo apresenta basicamente quatro fases:

- Diestro - concentrações baixas de estrogênio e os esfregaços vaginais com predomínio de leucócitos e algumas células epiteliais cornificadas em permeio. Esta fase é considerada como pré-ovulatória (duração média de 55 a 57 horas);
- Proestro – aumento da concentração do estradiol e esfregaço vaginal com predomínio de células polimorfonucleadas dispersadas ou acumuladas. Esta é a fase em que ocorre a ovulação (duração média de 12 a 14 horas);
- Estro - queda dos níveis de estradiol e predomínio de células epiteliais escamosas cornificadas. Esta é a fase pós-ovulatória (duração média de 25 a 27 horas);
- Metaestro - transição entre o período de estro e diestro; células epiteliais cornificadas e de leucócitos abundantes. Segundo alguns autores (Cooper *et al*, 1985), esta fase não ocorre necessariamente (duração média de 6 a 8 horas).

Muitas são as táticas operatórias (Namba *et al*, 1997) e as espécies animais estudadas para a preservação da função ovariana (Baird *et al*, 1999). Contudo, ainda não se determinou a melhor região do organismo para essa implantação (Dziuk *et al*, 1999).

¹Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Bolsista de Iniciação Científica pela FAPEMIG.

²Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Bolsista de Iniciação Científica pelo CNPq.

³Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina - UFMG

⁴Instituto Moacyr Junqueira e da Santa Casa de Belo Horizonte.

INSTITUIÇÃO: Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

Av. Alfredo Balena, nº 190, CEP 30130-100
Belo Horizonte, Minas Gerais.

CORRESPONDÊNCIA PARA:

Prof. Andy Petroianu

Av. Afonso Pena, nº 1626, Apto 1901.

CEP 30130-005 – Belo Horizonte – MG

FONE/FAX: (31) 3274-7744

Há autores que implantam os ovários em posição ortotópica (Aubard *et al*, 1996), entretanto, essa situação, assim como outros locais da pelve são inadequados nos casos em que for indicado um procedimento mais agressivo sobre essa região, como a radioterapia ou operações radicais para tratamento de câncer (Stiff *et al*, 1997). Para prevenir efeitos adversos sobre os ovários, sem perder a sua função endócrina, resta o auto-implante ovariano heterotópico (Corleta *et al*, 1998). Nessa condição, é importante ter em conta que os hormônios são secretados na circulação venosa. Fisiologicamente, a produção endócrina dos ovários é lançada na circulação cava através das veias ovarianas. Por outro lado, em implantes no omento ou mesos, as secreções são levadas inicialmente ao fígado pelo sistema porta. Apesar da extensa revisão bibliográfica, não encontramos referências sobre a influência da circulação inicial através do fígado sobre os efeitos dos hormônios ovarianos em órgãos efetores, como a mucosa vaginal.

Outra dúvida fundamental ao se realizar auto-implante ovariano refere-se à melhor maneira de se fixar os ovários: íntegros ou fatiados. Há relatos de que os ovários íntegros seriam menos irrigados, apresentando maior risco de necrose. Por outro lado, rompendo-se a integridade ovariana, seus efeitos endócrinos poderiam ser prejudicados, mesmo que sua viabilidade fosse adequadamente mantida por neoformação vascular (Aubard *et al*, 1996).

Assim sendo, os objetivos deste trabalho foram determinar o local do abdome mais adequado para o auto-implante ovariano, sob aspecto de drenagem venosa porta ou cava, bem como a melhor forma de implantar o ovário (íntegro ou fatiado), avaliando-se a viabilidade histológica e a capacidade de secreção hormonal dos ovários por meio da manutenção do ciclo estral, com base em esfregaços vaginais.

Material e Métodos

Este trabalho experimental foi realizado de acordo com as recomendações das Declarações de Helsinque e as Normas Internacionais de Proteção aos Animais (Cooper, 1985), e aprovado por Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

O presente estudo foi conduzido em 30 ratas Wistar, pesando entre 200 e 250 g, com aproximadamente 100 dias de idade. Para verificar se os animais apresentavam ciclos estrais regulares, esfregaços vaginais foram colhidos diariamente durante um período de sete dias. As ratas com ciclos atípicos foram excluídas.

Os procedimentos foram realizados sob anestesia com éter sulfúrico. As ratas foram divididas aleatoriamente em seis grupos (n=5):

- Grupo 1 (G1) - controle - apenas laparotomia e identificação dos ovários;
- Grupo 2 (G2) - ooforectomia total bilateral;
- Grupo 3 (G3) - ooforectomia total bilateral e transplante dos ovários íntegros para o omento maior, utilizando fio de prolene 5-0;
- Grupo 4 (G4) - ooforectomia total bilateral e transplante

dos ovários seccionados em três fatias transversais, de aproximadamente 3 mm de espessura, para o omento maior, utilizando fio de prolene 5-0;

- Grupo 5 (G5) - ooforectomia total bilateral e transplante dos ovários íntegros para o retroperitônio, logo abaixo à saída das artérias renais, utilizando fio de prolene 5-0;

- Grupo 6 (G6) - ooforectomia total bilateral e transplante dos ovários seccionados em três fatias transversais, de aproximadamente 3 mm de espessura, para o retroperitônio, logo abaixo a saída das artérias renais, utilizando fio de prolene 5-0.

O útero e as trompas permaneceram *in situ* em todos os grupos. Após as cirurgias, os animais receberam água e ração para ratos à vontade. Eles foram observados diariamente, com vista a sinais de anormalidades locais ou sistêmicas.

No terceiro e no quinto meses pós-operatórios, avaliou-se a função ovariana por meio de esfregaços vaginais diários, com base no ciclo estral, durante um período de sete dias. O animais foram imobilizados e, usando uma pipeta, introduziu-se na cavidade vaginal da rata 0,25 ml de solução salina a 0,5%. Após lavar a cavidade vaginal duas vezes com solução salina a 0,9%, o fluido foi retirado com o auxílio de outra pipeta limpa. Caso houvesse contaminação, repetia-se o lavado.

Os esfregaços foram avaliados a fresco, sem coloração, conduzidos sob aumento de 40X e 100X, para observação das características celulares, de acordo com o ciclo ovariano.

Após a determinação dos ciclos estrais no quinto mês pós-operatório, os animais foram mortos com dose excessiva de éter sulfúrico. Os ovários implantados foram removidos e preparados para exame histológico, utilizando-se a coloração pela hematoxilina e eosina.

Os resultados foram comparados estatisticamente pelo teste qui-quadrado, tendo como grau de significância $p < 0,05$.

Resultados

Todos os animais sobreviveram até o quinto mês pós-operatório, sem complicações cirúrgicas. No grupo controle, as ratas tiveram a seqüência do ciclo regular (diestro, proestro, estro e metaestro) tanto no terceiro quanto no quinto mês pós-operatório.

No G2, todos os animais permaneceram em diestro durante os sete dias do estudo, em ambos os períodos de análise. As ratas deste grupo foram consideradas como não produtoras de hormônio ovariano.

No G3, duas ratas tiveram ciclos incompletos compatíveis com a fase estral, no quinto mês avaliado. Os animais restantes permaneceram em diestro. Em todos os animais, a função ovariana foi considerada incompetente.

No G4, dois animais tiveram padrão citológico normal, apresentando todas as fases do ciclo, no quinto mês de avaliação. Uma rata apresentou ciclo incompleto, observando-se as fases de estro e diestro no quinto mês, enquanto que os outros dois animais persistiram em diestro. Apenas nos dois primeiros animais foi considerada normal a produção hormonal, de acordo com o aspecto da citologia vaginal.

No G5, apenas uma rata apresentou ciclo incompleto. Nos exames citológicos dos outros quatro animais observou-se ciclo permanente em diestro. Os ovários implantados deste grupo foram considerados como não produtores de hormônios.

No G6, uma rata apresentou ciclo incompleto, mostrando fases compatíveis com estro, no quinto mês pós-operatório. Três ratas persistiram em diestro. Todos esses animais foram considerados como não produtores de hormônio ovariano. Apenas uma rata ciclou normalmente, sendo considerada como portadora de ovários auto-implantados funcionantes.

Os estudos anatomopatológicos, realizados no quinto mês pós-operatório, mostraram no G1 ovários com histoarquitetura normal. Em relação aos transplantes ovarianos drenados pela veia porta, no G3 identificou-se inflamação e fibrose discretas, acompanhadas de neoformação vascular abundante. A viabilidade ovariana foi confirmada, não sendo identificados sinais de isquemia ou necrose. Havia corpos lúteos e cistos foliculares semelhantes aos do G1, em proporções variáveis (Figura 1a). No G4, a fibrose e o processo inflamatório foram moderados. Não houve sinais de isquemia ou necrose. A angiogênese mostrou-se satisfatória, evidenciando ainda corpos lúteos e cistos foliculares (Figura 1b).

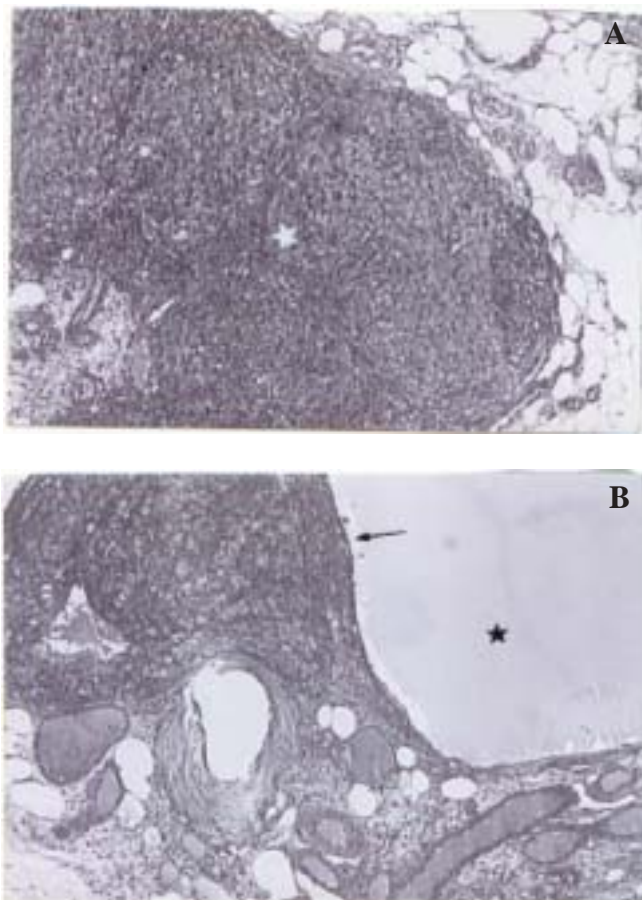


Figura 1 - Histoarquitetura dos auto-implantes ovarianos com drenagem pelo sistema porta. Em ambos os cortes evidenciam-se angiogênese e ausência de necrose ou degenerações. Hematoxilina e eosina (40X).

a) Ovário íntegro – camadas cortical (*) e medular (seta) preservadas
b) Ovário fatiado – corpo lúteo (seta) e cisto (*) de aspectos habituais

Nos implantes drenados pela veia cava, em G5 e G6, também se observou viabilidade ovariana, com fibrose e inflamação de graus leve a moderado (Figura 2a). Cistos foliculares e corpos lúteos foram identificados em ambos os grupos, porém em menor quantidade do que os presentes nos ovários implantados no omento maior. Em G6 foram encontrados cistos foliculares de tamanho maior (Figura 2b).

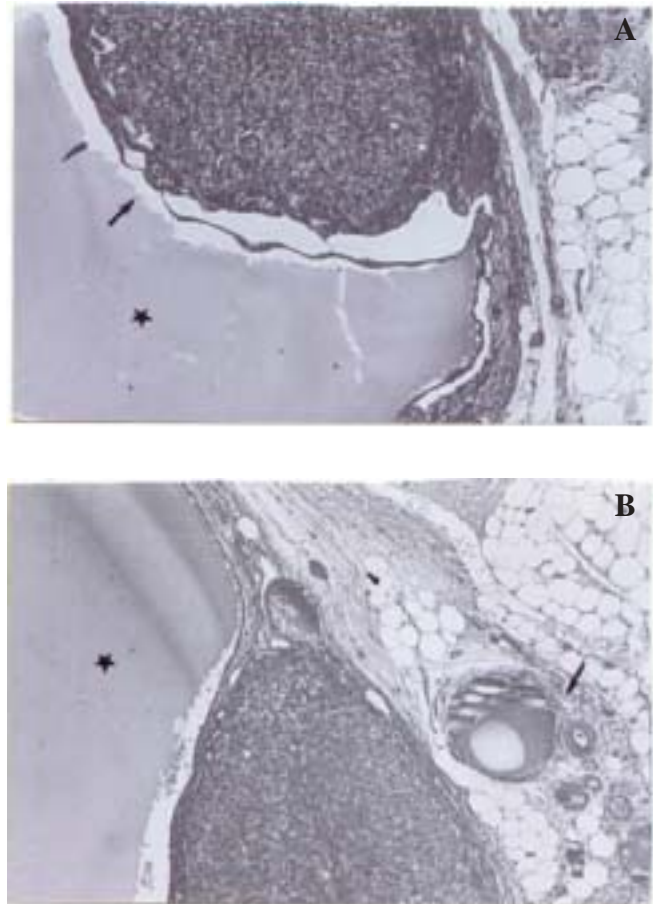


Figura 2 - Histoarquitetura dos auto-implantes ovarianos com drenagem pela veia cava. Em ambos os cortes evidenciam-se presença de grandes cistos e ausência de necrose ou degenerações. Hematoxilina e eosina (40X).

a) Ovário íntegro – corpo lúteo (seta) e grande cisto (*)
b) Ovário fatiado – angiogênese (seta) e grande cisto (*)

Comparando a ocorrência dos ciclos ovarianos entre os grupos encontramos diferença ($p < 0,05$) apenas entre o Grupo 1 e o Grupo 2. Quanto aos demais grupos, o pequeno número de animais e a presença de algumas fases do ciclo em parte deles não resultaram em diferenças significativas ($p > 0,05$).

Discussão

O transplante ovariano visa à preservação de sua função e à diminuição dos efeitos indesejáveis do climatério precoce (Studd, 1989). Apesar dos múltiplos estudos, ainda não se

definiu o melhor local para a implantação dos ovários, principalmente com respeito à drenagem venosa (Weissman *et al*, 1999).

No presente trabalho, não houve adversidades decorrentes da vascularização dos enxertos, pois nenhum dos grupos apresentou sinais de isquemia ovariana. Esses achados contradizem outros autores que consideram os enxertos ovarianos avasculares inadequados sob aspecto funcional (Callejo *et al*, 1999; Harrison *et al*, 1980). Acreditamos que os conceitos estabelecidos na literatura em relação à vascularização ovariana devem ser revistos com novos estudos mais bem controlados.

A avaliação do local de implantação dos ovários baseou-se na viabilidade da histoarquitetura e da função ovariana. Os hormônios ovarianos foram pesquisados indiretamente, com base na citologia obtida pelos esfregaços vaginais, proposta por Long & Evans (1959), que descreveram os tipos celulares e a duração de cada fase do ciclo estral em rata.

No presente trabalho, não foram dosados os hormônios séricos por não termos tido acesso a laboratório que dose esses hormônios de maneira confiável.

Os auto-implantes ovarianos foram considerados funcionais quando as ratas apresentaram ciclo estral normal, ou seja, apresentando seqüência típica de todas as fases: diestro, estro, proestro e metaestro. Nas ratas em que o ciclo ficou permanente na fase em diestro ou que apresentaram ciclo estral incompleto, durante os sete dias avaliados, considerou-se a produção hormonal dos ovários auto-implantes deficiente.

Consideramos as ratas com ciclo estral incompleto como deficientes sob aspecto hormonal por essa função endócrina do ovário não atingir todas as fases histológicas pelas quais a mucosa vaginal deveria passar. Tal fato poderia eventualmente ser extrapolado para uma infertilidade endócrina por despreparo do restante da mucosa do aparelho reprodutor. Entretanto, pelos dados do presente trabalho, preferimos não inferir fatos não estudados por nós, mas sustentar uma provável insuficiência hormonal ovariana. Dessa forma, percebe-se que no Grupo 5 os animais foram considerados não produtores de hormônios, pois à exceção de uma rata que apresentou ciclo incompleto, as demais permaneceram em diestro.

Observou-se ainda, que a eficácia funcional dos ovários fatiados foi maior do que a dos íntegros. O aumento da superfície de contato dos enxertos ovarianos fatiados talvez tenha proporcionado maior suprimento sanguíneo ao tecido ovariano (Callejo *et al*, 1999; Corleta *et al*, 1998).

Relacionando os achados histológicos dos ovários auto-implantados com a citologia vaginal, todos os animais evidenciaram aspecto vaginal compatível com função hormonal ovariana em diferentes fases. Os aspectos citológicos das ratas dos grupos com drenagem pelo sistema porta, implantados no omento, indicaram resultados aparentemente melhores do que os obtidos com a drenagem pela veia cava, implantados no retroperitônio. Entretanto, por este trabalho não ter quantificado as alterações histológicas, por limitações metodológicas, não pudemos confirmar estatisticamente essa diferença.

Comparamos o ciclo ovariano em dois períodos pós-operatórios com o objetivo de verificarmos a precocidade com que os ovários transplantados funcionariam. O período de 3 meses foi escolhido com base em dados de literatura, que consideram esse prazo adequado para se avaliar a função ovariana

pós-operatória (Nugent *et al*, 1997). Nos casos em que os ovários apresentaram uma produção hormonal insuficiente, julgamos importante verificar se esse fato é decorrente de uma insuficiência funcional definitiva ou se é transitória, devida à resposta do órgão ao trauma e que seria reversível em 5 meses.

Concluindo, com base no aspecto citológico vaginal e na histoarquitetura ovariana, o auto-implante ovariano em ratas foi mais eficaz quando fatiado e com drenagem venosa para o sistema porta. Todavia, diante de nossos resultados que, apesar de mostrarem viabilidade em todos os ovários transplantados, apenas dois ovários do Grupo 4 e um ovário do Grupo 6 tiveram função adequada para ser observada em esfregaços vaginais. É possível que valores séricos dos hormônios ovarianos pudessem revelar uma concentração mais elevada em um número maior de animais. No entanto, consideramos mais importante não a dosagem sérica do hormônio, mas o seu papel no órgão efeto. Outros estudos com vista diretamente aos hormônios são necessários para comprovar esses achados e indicar o local mais adequado para o auto-implante ovariano heterotópico. É importante também relacionar a concentração sérica do hormônio com sua real função.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the influence of venous drainage on ovarian morph functional aspects.

METHODS: Thirty cycling female Wistar rats were randomly divided into six groups (n=5): G1 (control - sham operation), G2 (bilateral oophorectomy), G3 (transplantation of integre ovarium on the greater omentum), G4 (transplantation of sliced ovarium on the greater omentum), G5 (transplantation of integre ovarium in the retroperitoneum), G6 (transplantation of sliced ovarium in the retroperitoneum). The blood drainage of groups G3 and G4 was to portal vein, and of the groups G5 and G6 was to cava. The estrous cycle was investigated in the third and fifth months. Histologic studies of the transplanted ovarii were carried out at that time.

RESULTS: The animals of G1 preserved the cycling sequence. The rats of G2 persisted in diestrus. Two rats of G3 showed estrus cycles. Two rats of G4 had normal cycle and two rats persisted in estrus. Only one rat of G5 showed estrus vaginal smear. Three animals of G6 had estrus vaginal smear pattern and one presented normal cycle. The hystology of all ovaries confirmed the preservation of their vitality. The ovaries of G5 and G6 had more cysts and less luteus body.

CONCLUSIONS: The ovaries that drained to portal vein and were sliced presented better morphofunctional aspect.

UNITERMS: Ovarian Transplantation, Oophorectomy, Portal Vein, Cava Vein, Rat.

Agradecimentos

Somos grato ao acadêmico de medicina Juliano Ferreira Barbosa por auxílio no trabalho em laboratório. Agradecemos também ao CNPq e FAPEMIG pelos auxílios financeiros que permitiram a realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

- Aubard Y, Lavignac C, Grandjean MH, et al.** Orthotopic autografts of ovarian slices in pregnant rats. *Contracept Fertil Sex* 1996; 24: 852-5.
- Baird DT, Webb R, Campbell BK, et al.** Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C. *Endocrinology* 1999; 140: 462-71.
- Callejo J, Jauregui MT, Valls C, et al.** Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats. *Fertil Steril* 1999; 72: 513-7.
- Candy CJ, Wood MJ, Whittingham DG.** Follicular development in cryopreserved marmoset ovarian tissue after transplantation. *Hum Reprod* 1995; 10: 2334-8.
- Cooper JE** - Ethics and laboratory animals. *Vet Rec*, 1985; 116: 594-5.
- Cooper RL, Goldman JM, Vandenberg JG.** Monitoring of the estrus cycle in the laboratory rodent by vaginal lavage. *Fem Reprod Toxicol* 1993; 3: 45-56.
- Corleta HE, Corleta O, Capp E, Edelweiss MI.** Subcutaneous autologous ovarian transplantation in Wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril* 1998; 70: 16-19.
- Davis SR, Buerger HG.** Androgens and postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2759-63.
- Deanesly R.** Cyclic function in ovarian grafts. *J Endocrinol* 1956; 13: 211-20.
- Dziuk PJ, Parvizi N, Ellendorff F.** Concentrations of steroids in jugular and hepatic portal veins of pigs after ingestion of testosterone, estrogen, or progesterone or transplantation of ovaries to the intestine. *Domest Anim Endocrinol* 1999; 17: 29-38.
- Elliot JA.** In "Biological Clocks in Seasonal Reproductive Cycles" Academic Press, New York: Follett and Follett, 1981. P.203.
- Gay VL, Tomacari RL.** Follicle-stimulating hormone secretion in the female rat. *Science* 1974; 184: 75-6.
- Gunasena KT, Villines PM, Crister ES, et al.** Live births after autologous transplant of cryopreserved mouse ovaries. *Hum Reprod* 1997; 12: 101-6.
- Hagen EO.** Ovarian implantation in newborn male mice. *Can J Zool* 1967; 45: 1292-4.
- Harrison FA, Chambers SG, Green EA.** Autotransplantation of the ovary to the neck in the sow. *J Endocrinol* 1980; 83: 46.
- Long JA, Evans HM.** The estrous cycle in rat and its associated phenomena. *Am J Physiol* 1959; 32: 936-42.
- Namba Y, Yamamoto M, Atrishima K, Eguchi Y.** Suppressive effect of perinatal testes on the differentiation of fetal ovaries transplanted into adult males in the rat. *J Anat* 1997; 191: 31-8.
- Nugent D, Meiorow D, Brook PF et al.** Transplantation in reproductive medicine. *Hum Reprod* 1997; 3: 267-80.
- Parrott DMV.** The fertility of mice with orthotopic ovarian grafts derived from frozen tissue. *J Reprod Fertil* 1960; 1: 230-41.
- Quattropani SL.** Ovulation of ovarian implants in unilaterally ovariectomized rats. *Anat Record* 1984; 209: 331-6.
- Speroff T, Dwason NV, Speroff L, Haber RJ.** A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 165-74.
- Stiff PJ, Bayer R, Kerger C et al.** High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1309-17.
- Studd J.** Prophylactic oophorectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 95: 506-9.
- Von Theobald P, Roffé JL, Berrocal J, Le Porrier M, Lévy G, Muller G.** Autotransplantation ovarienne hétérotopique chez la femme. *Presse Méd* 1987; 16: 1239-41.
- Weissman A, Gotlieb L, Colgan T et al.** Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999; 60: 1462-7.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 05/06/2001

Aprovado em: 22/08/2001

Anúncio

Análise da eficácia no alívio dos sintomas climatéricos e da aceitabilidade de um gel contendo 1 mg de 17-beta estradiol (Sandrena gel®) em mulheres climatéricas

Evaluation of the efficacy and acceptability of a gel containing 17-beta estradiol 1 mg in relieving climacteric symptoms in menopausal women

José Arnaldo de Souza Ferreira⁽¹⁾, Maria S. Navarrete⁽²⁾

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar a eficácia e a aceitabilidade de um gel de aplicação transdérmica (Sandrena gel®), contendo 1 mg de 17-beta estradiol, em pacientes climatéricas.

TIPO DE ESTUDO: Estudo prospectivo, aberto, não controlado, pós-comercialização.

MATERIAL E MÉTODOS: 459 pacientes foram tratadas com 1mg de 17-beta estradiol em gel por dia por quatro meses. A intensidade dos sintomas climatéricos foi avaliada antes, durante e ao término do uso da medicação. Ao final do estudo, foi pedido também que a paciente desse uma opinião sobre o tratamento.

RESULTADOS: Os resultados de eficácia mostraram uma rápida e efetiva resposta observada em torno de 80% das pacientes após 4 meses de tratamento, com poucos eventos adversos sistêmicos. Irritação de pele ocorreu em raros casos (< 1%) e a aceitabilidade ao tratamento relatada pelas pacientes foi elevada (86%), durante o período do estudo.

CONCLUSÕES: Apesar de seu valor limitado, devido aos múltiplos vieses inerentes a este tipo de desenho de estudo, a via percutânea de administração de estradiol parece ser eficiente no alívio dos sintomas climatéricos, preenchendo as expectativas de uma via de reposição hormonal com maior tolerância e alta aceitabilidade durante o período de observação.

UNITERMOS: Sintomas Climatéricos; Gel; Estradiol; Transdérmico

Introdução

Apesar do climatério ser um evento fisiológico, as suas conseqüências são patológicas, vez que pode gerar sintomas tão intensos que acabam comprometendo a qualidade de vida da mulher. Aproximadamente 21 a 40% das mulheres na perimenopausa apresentam sintomas de uma intensidade tal que requerem tratamento (Garton *et al*, 1995; Porter *et al*, 1996; Collins *et al*, 1997). Os sintomas mais comuns são os vasomotores (fogachos, sudorese), e os neuropsíquicos (alterações do humor, da libido e de outras funções do SNC com aprendizado, memória e sono). Além disso, a diminuição do estrogênio determina alterações atróficas cutâneas (pele fina e ressecada, manchas, queda de cabelo) e geniturinárias (disúria, polaciúria, noctúria, incontinência urinária, secura vaginal com dispárea, corrimentos, prurido, etc.) Esta sintomatologia acarreta grande desconforto, preocupações cosméticas e de auto-estima com o conseqüente impacto social e afetivo.

No entanto, o hipoestrogenismo também traz conseqüências bem mais sérias, tais como o risco aumentado de doença cardiovascular e perda acelerada de massa óssea, que pode conduzir à osteoporose, responsável por fraturas de quadril e vértebras, complicações que por serem mais tardias não levam à procura de atendimento médico na maioria das mulheres acometidas. Daí a dificuldade da aderência ao tratamento prolongado, atualmente objeto de pesquisas aprofundadas (Oddens *et al*, 1997; Newton *et al*, 1997; Den Tonkelaar *et al*, 2000).

Os benefícios da TRH estão bem estabelecidos tanto no que diz respeito ao alívio dos sintomas climatéricos a curto e médio prazo, quanto à prevenção da osteoporose no longo prazo (Cauley *et al*, 1995; Hillard *et al*, 1994). A proteção cardiovascular documentada mediante estudos observacionais ainda é objeto de dúvidas devido à ausência de estudos clínicos que a confirmem (Grady *et al*, 1992; Stampfer *et al*, 1991; Barret-Connor *et al*, 1998).

Por outro lado, os riscos da TRH estão razoavelmente bem definidos. O risco aumentado de câncer de endométrio e de hiperplasia do endométrio observado nas mulheres que recebem só estrogênios é neutralizado com a associação de um progestagênio (Grady *et al*, 1995; Writing Group for PEPI trial, 1995). O risco de câncer de mama aumenta com o uso prolongado de estrogênio, porém o aumento do risco é pe-

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

⁽²⁾ Mestre em Biologia Humana, Universidade do Chile.

Correspondência:

Dr. José Arnaldo de Souza Ferreira
Rua Cincinato Braga, 102
CEP 01333-010 – São Paulo – SP

queno e o estrogênio parece ser mais um promotor que a causa do câncer de mama (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997). Algum dos problemas associados ao uso de estrogênios vem diminuindo com o desenvolvimento de novas vias de administração, trazendo uma diminuição da dose e menos efeitos adversos, com o consequente aumento da aderência ao tratamento (Jewelewicz, 1997).

De fato, os estrogênios orais apresentam uma biodisponibilidade extremamente baixa, de 2 a 10%, por sofrerem extenso metabolismo na parede intestinal e no fígado (O'Connell, 1995). Além disso, são indutores da síntese hepática de proteínas consideradas potencialmente associadas a hipertensão, hipercoagulabilidade e colelitíase (Geola *et al*, 1980; Crook, 1997; Hulley *et al*, 1998). O desenvolvimento de formulações não orais de estrogênios (implantes, adesivos transdérmicos, cremes e géis) tem possibilitado uma redução da dosagem, com aumento da biodisponibilidade, sem redução do efeito terapêutico.

Dos estrogênios não orais, o transdérmico em forma de adesivo autocolante, introduzido em meados dos anos 1980, tem atingido uma maior penetração do mercado. Ele tem confirmado que compartilha os benefícios dos estrogênios por via oral, apresentando uma biodisponibilidade estimada > 90%, evitando o efeito de primeira passagem hepática e seu consequente impacto metabólico indesejável (Balfour *et al*, 1990; Liu *et al*, 1994; De Lignieres *et al*, 1986; Selby *et al*, 1989). O evento adverso mais comum associado ao uso do adesivo é a irritação da pele, cuja incidência atinge de 24 a 40% das usuárias e segundo alguns autores, em condições climáticas de maior calor e umidade, pode atingir até 58% das mesmas (Utian, 1987; Nachtigall, 1995; Sentrakul *et al*, 1991). A taxa de interrupção do tratamento devido à irritação da pele varia entre 2,5 e 7,2% (Balfour *et al*, 1990). A formulação do gel para uso percutâneo foi introduzida no intuito de melhorar o perfil de tolerância e aceitabilidade da forma transdérmica, mantendo as vantagens das formas não orais.

Com esta finalidade, o presente estudo foi delineado para adquirir informação sobre as características de um produto de uso rotineiro no Brasil (Sandrena® - NV Organon, Oss, Holanda), um gel de base alcoólica que contém 0,1% de 17 β -estradiol, acondicionado em um sachê de 0,5g ou 1,0g para uso único diário.

Material e Método

Médicos ginecologistas foram convidados a participar (vide lista em anexo), incluindo cada um 4 a 5 pacientes, neste estudo aberto, não controlado, pós-comercialização, sem exigência de conformidade com as normas de Boas Práticas Clínicas para pesquisa. O médico devia preencher uma ficha clínica de 4 páginas e informar a paciente dos objetivos do estudo. A paciente era identificada na ficha clínica apenas pelas iniciais.

O protocolo previa como critérios de inclusão pacientes na peri e pós-menopausa queixando-se de sintomas

climatéricos ou em tratamento com outro método de TRH e desejando receber tratamento com Sandrena® gel. Os critérios de exclusão correspondiam a gravidez, lactação, doença tromboembólica recente, câncer estrogênio dependente, etc. As mulheres com útero intacto deviam receber um progestagênio associado.

As pacientes recebiam Sandrena® gel em sachês de 1,0g (1,0mg de estradiol) para utilização diária durante 4 meses (28 sachês por mês) conforme recomendações do fabricante. Sachês adicional de 0,5g podiam ser oferecidos às pacientes que não apresentavam melhora após o segundo ciclo.

Os dados eram coletados nas 3 visitas planejadas pelo protocolo. Na primeira eram coletadas informações demográficas, peso corporal, pressão arterial, antecedentes ginecológicos, padrão de sangramento, medicações concomitantes e a intensidade dos sintomas climatéricos (escore de 0 a 3, ausente / leve / moderado / intenso, respectivamente). Na segunda (após o segundo ciclo) e terceira (após o quarto ciclo) visitas eram analisados os mesmos parâmetros (exceto os demográficos e de anamnese), acrescentando-se as informações relativas a eventos adversos, aceitabilidade e razões para descontinuação.

A análise estatística foi realizada com o programa Stata (Statistical Software: Release 5.0 College Station, Texas, US). Os resultados das variáveis contínuas são apresentados como médias \pm desvio padrão (DP) da média. O teste estatístico utilizado para detectar diferenças entre estas variáveis contínuas (peso corporal, pressão arterial) medidas antes e depois do tratamento foi o teste-*t* para amostras pareadas. O teste estatístico utilizado para detectar diferenças no escore de sintomas entre o início e durante o tratamento foi um teste não paramétrico (Wilcoxon signed-rank test). O teste estatístico utilizado para detectar diferenças entre proporções de pacientes com sintomas no início e após tratamento nas duas visitas de seguimento foi o Qui quadrado exato de Fisher. Todos os testes foram bi-caudais, sendo o valor de $P < 0,05$ considerado estatisticamente significante.

Resultados

Um total de 134 médicos ginecologistas de 36 cidades, correspondentes a 11 estados brasileiros, retornou 459 fichas clínicas.

População estudada

Das 459 pacientes incluídas no estudo, 41 (9%) pacientes foram excluídas da análise de eficácia (sem informação sobre eficácia em 2 ou 3 ocasiões de um total de 3 visitas) A tabela I apresenta as características demográficas e clínicas dos dois grupos (amostra de eficácia e grupo excluído) no início. Verificamos que as pacientes excluídas não eram significativamente diferentes da amostra finalmente utilizada na análise de eficácia.

Tabela I - Características demográficas e clínicas das pacientes antes do início do tratamento

Características	Amostra de eficácia(N=418)	Pacientes excluídas(N=41)
Idade (média anos \pm DP)	53 \pm 7,6	53 \pm 7,4
Peso (média kg \pm DP)	65 \pm 11,6	66 \pm 9,4
Altura (média cm \pm DP)	160 \pm 6,3	159 \pm 6,6
PA (médias mm Hg \pm DP)	122 + 16 / 79 + 10	128 + 21 / 80 + 11
Histerectomizadas (%)	60%	56%
Ooforectomizadas (%)	21%	26%
TRH prévia (%)	47%	51%
Amenorréia (%)	85%	83%
Antecedentes médicos		
Hipertensão arterial n (%)	65 (16%)	5 (12%)
Hipercolesterolemia /	20 (0,5%)	2 (0,5%)
Hiperlipidemia		
Osteoporose n (%)	19 (0,05%)	2 (0,05%)
Diabete n (%)	15 (0,04%)	0 (0%)
Hipotiroidismo n (%)	11 (0,03%)	1 (0,02%)

Eficácia

A tabela II apresenta o perfil dos sintomas presentes no início do estudo nas 418 pacientes avaliáveis. Os sintomas, mais frequentes e mais intensos (de intensidade moderada a severa) foram observados em 61% das pacientes que apresentavam fogachos / sudorese e em 46% das pacientes que apresentavam nervosismo. Treze (3%) pacientes não tinham sintomatologia no início (escore = 0).

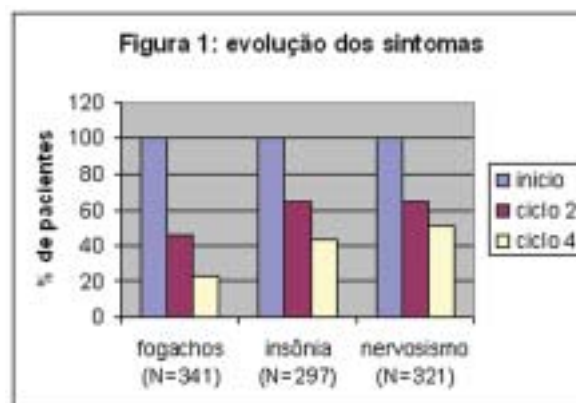
Tabela 2 - Distribuição da intensidade dos sintomas no início do estudo (N = 418 pacientes avaliáveis)

Sintoma	Intensidade			
	0	1	2	3
Frequência(%)				
Fogachos / sudorese	18	21	30	31
Parestesia	58	26	12	4
Insônia	29	31	28	12
Nervosismo	23	31	30	16
Tristeza	35	33	20	12
Tontura	56	28	11	5
Fadiga	37	33	21	9
Artralgia/ mialgia	38	30	20	12
Cefaléia	51	28	14	7
Palpitações	54	29	12	5
Formigamento	62	24	12	2
Outros	93	3	3	1

Evolução dos sintomas: fogachos, nervosismo e insônia foram os sintomas mais frequentes no início do estudo.

Eles estavam presentes em mais de 70% das pacientes. A evolução destas pacientes sintomáticas está resumida na figura 1. Por exemplo, a proporção de pacientes com fogachos / sudorese caiu para 46% após o segundo ciclo e para 23% após o quarto ciclo. Todas as diferenças nas frequências observadas entre o início e o ciclo 2 e 4 foram estatisticamente significantes (Qui quadrado exato de Fisher) [P < 0,0001].

Das pacientes sem sintomas de fogachos, nervosismo e insônia no início (18%, 29% e 23% das pacientes, respectivamente), a maioria (92%, 92% e 95%, respectivamente) permaneceu assintomática no curso do estudo.

**Figura 1** - evolução dos sintomas

A tabela III mostra a evolução do escore total de todas as pacientes sintomáticas nos três momentos em que foram avaliados (início, ciclo2 e ciclo 4). Quando comparadas as medianas dos escores dos ciclos 2 e 4, elas foram estatisticamente diferentes à mediana do escore inicial (teste de Wilcoxon) [P < 0,00001].

Tabela III – Evolução dos escores totais dos sintomas observados no início, e após o segundo e quarto ciclos de tratamento.

	Média + DP	Mediana	Amplitude	N
Escore total no início	11,9 \pm 5,4	10	4 – 30	360
Escore total após o segundo ciclo	4,4 \pm 3,8	3	0 – 21	349
Escore total após o quarto ciclo	2,7 \pm 2,7	2	0 – 17	326

A **Figura 2** mostra graficamente os dados da Tabela I, com estratificação das pacientes incluídas na amostra de eficácia em dois grupos: um grupo formado pelas pacientes que já recebiam TRH antes de começar o estudo e o outro grupo formado pelas pacientes virgens de tratamento com TRH antes do início do estudo.

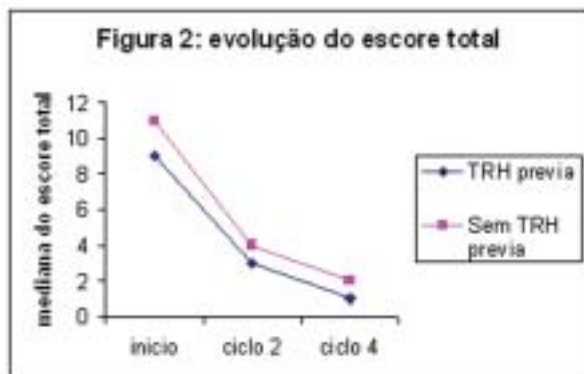


Figura 2 - evolução do escore total

Tolerância

Peso e pressão arterial

A evolução do peso corporal médio observada entre o início e o ciclo 2 foi um aumento de 250 g. A evolução observada entre o início e o ciclo 4 foi um aumento de 550 g. Nenhuma destas mudanças foi estatisticamente significativa (teste-*t*) [P: NS].

As médias da pressão arterial sistólica nos três pontos de avaliação (início, ciclo 2 e ciclo 4) foram de 125,5mmHg; 125,2 mmHg e 124,8 mmHg, respectivamente. As médias da pressão arterial diastólica nos três pontos de avaliação foram 78,9 mmHg; 79,4 mmHg e 79,2 mmHg, respectivamente. Nenhuma destas mudanças foi estatisticamente significativa (teste *t*) [P: NS].

Eventos adversos

Cinquenta e oito (14%, IC 95%: 11% - 18%) pacientes relataram um total de 84 eventos adversos durante o estudo. Os eventos adversos observados com mais frequência foram: mastalgia em 29 pacientes (7%), cefaléia em 10 pacientes (2%) e aumento de peso em oito pacientes (2%). Queixas de irritação de pele como prurido foram observados em 5 pacientes (1,2%). Não houve nenhum evento adverso sério relatado durante o período do estudo.

Aceitabilidade

Na opinião de 360 (86%) das pacientes o tratamento com Sandrena® gel foi qualificado como ótimo ou bom. Quinze pacientes qualificaram o tratamento com Sandrena® gel como ótimo ou satisfatório, porém optaram por não continuar seu uso após o estudo (Figura 3).

Trinta pacientes (7%; IC 95%: 5% - 10%) descontinuaram ou recusaram continuar após finalizar o protocolo com Sandrena® gel. As razões para interromper ou não continuarem usando Sandrena® gel após o estudo foram: reações adversas em 19 pacientes, preferência por uso oral (um caso), preferência por uso semanal (três casos), resultado insuficiente (um caso), acharam o adesivo mais cômodo (2 casos), manifestaram queixas relativas ao gel - pegajoso, difícil de secar (dois casos) e a razão não foi informada em 2 casos.



Figura 3 - Auto-avaliação do tratamento

Discussão

Apesar de seu valor limitado, devido aos múltiplos vieses inerentes a este tipo de protocolo, os estudos abertos, não controlados, pós-comercialização oferecem a facilidade de poder trabalhar com grandes amostras e de fornecer informações sobre o uso rotineiro de um medicamento novo, sem as restrições dos protocolos de pesquisa mais rigorosos.

O presente estudo confirmou resultados observados em outros estudos sobre a eficácia e a tolerância da TRH administrada por via percutânea sobre os sintomas climatéricos, isto é, uma rápida e efetiva resposta alcançada em torno de 80% das pacientes após 4 meses de tratamento, com poucos eventos adversos sistêmicos quando comparados com os estrogênios orais (Dupont *et al*, 1991; Palacios *et al*, 1994; Wehba *et al*, 1997; Gonçalves *et al*, 1997; Kornafel *et al*, 1992; Hirvonen, Lamberg *et al*, 1997). Também, não se observou repercussão sobre o peso corporal e a pressão arterial, dados também semelhantes a outros estudos publicados anteriormente. Hirvonen *et al*, em 1997 compararam duas formas transdérmicas de administração de estradiol: por meio de gel ou adesivos e relataram que mais de 90% das pacientes dos dois grupos referiram que a forma de administração era conveniente. Entretanto, apenas 3,3% das pacientes usando gel relataram irritação de pele comparado a 46,7 % das pacientes usando adesivos (Hirvonen, Cacciatore *et al*, 1997). Mais uma vez se verificou uma baixa frequência de irritação da pele (< 1,5%) e uma aceitabilidade muito alta (86%), pelo menos no curto período de observação do presente estudo, semelhante aos dados de outros autores. Um outro estudo foi demonstrado que tanto o estradiol em gel quanto o valerato de estradiol em comprimidos reduziram significativamente as queixas climatéricas e mantiveram a densidade mineral óssea nas pacientes dos dois grupos. Neste último estudo, a incidência de irritação de pele foi cerca de 3% após dois anos de uso do gel (Hirvonen, Lamberg *et al*, 1997).

Em conclusão, a via percutânea de administração de estradiol parece preencher as expectativas de maior tolerância e alta aceitabilidade, restando demonstrar se esta vantagem repercutirá em um aumento da aderência a longo prazo. Porém, isto não depende apenas dos produtos farmacêuticos disponíveis, requerendo também mudanças nas atitudes e crenças das mulheres quanto aos riscos e benefícios da TRH e uma

maior participação no processo de escolha do esquema terapêutico mais adequado, em termos individuais.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the efficacy and acceptability of a transdermal gel (Sandrena gel®) containing 17-beta estradiol 1 mg in menopausal women.

STUDY DESIGN: open, prospective, non-controlled, post-marketing trial.

MATERIAL AND METHODS: 459 patients were treated 1 mg 17-beta estradiol transdermal gel daily for four months. The severity of climacteric symptoms was evaluate at baseline, during and at the end of treatment. It was also requested that at the end of the trial patients would give their opinion about the treatment.

RESULTS: A fast and effective response to treatment were observed in about 80% patients after a treatment period of four months. Few adverse events were reported. Skin irritation occurred with the gel in less than 1% of the patients. Treatment was well-accepted by 86% of the patients.

CONCLUSÕES: Although the trial design can limit the interpretation of these results, estrogen replacement therapy by transdermal route of administration seemed to be efficient in relieving climacteric symptoms in menopausal women also fulfilling some expectations concerning the acceptability of transdermal route in a gel formulation.

UNITERMOS: Climacteric Symptoms, Gel, Estradiol, Transdermal.

Agradecimentos

Agradecemos aos médicos relacionados abaixo pela participação nesta observação clínica.

Ademar Matheddi, Ademar Mathedi, Ailton Correa Miranda, Alan Nogueira da Silva, Alba L. Ramos Zucco, Amaury Mendes Araújo Jr., Américo Lega, Ana Célia Rymer, Ana Emília Lins, Ana Maria G. Biscardi, Ana Patrícia Xerez Garcia, Andréa de Souza, Ângela Maggio da Fonseca, Angela Rodrigues, Anizia Levi Berzaghi, Antônio Buffoni Filho, Antônio Carlos M. Alarcon, Arivaldo Martini, Áurea Beirão de Almeida, Benedicto Nelson dos Santos, Breno Acauan Filho, Brígida Maria Eleutério Viana, Bruno Oswaldo Kaup, Carlos Kendy Kumagai, Carlos Alberto da Silva, Carlos Augusto de Souza, Carlos Boni, Carlos Isaia Filho, Catarina França Moreira, César Eduardo Fernandes, Cícero Ferreira F. Costa, Claudete Caldeira, Claudete M. Caldeira, Cláudio Angelo Laurito, Cléia Márcia Dias Spichigher, Cléia Márcia Dias Spichigher, Cleuza Aguiar Bastos, Cristina Beaumont, Cristina Beaumont, Denesy de Faria, Denesy de Faria Maria das Graças Cruz, Denise Leite Maia Monteiro, Denise Pereira Pessanha, Dolores Medina de Vasconcelos, Dolores Rires Sneig, Edina Litsuko

Tamanaha, Edna Lúcia da Silva, Egídio Malagoli Neto, Einar Arthur Berger, Eliana M. Zuchi, Eliano Pellini, Elver Colombo, Elza Yamaguti, Emilce Ribeiro, Emilce Ribeiro, Everane Monte X. Souza, Fábio Ciulla, Fernando Bernd, Francisco João Silva, Francisco Nogueira Chaves, Genesivan Bonaparte Santos, Gervásio Fialho Colares, Glessia Mattar, Gléssia Mattar, Greetchen Borges de Campos Bólico, Helena Guerra Dias, Helena Malzac Franco, Helenilza Bessa Tajra, Heloísa Mallmann Cappellari, Hilton Pina, Iaperi Soares de Araújo, Iara Maria Cunha, Ione Cristina Barbosa, Isabel Cristina Pereira, Ivan Rolin, Ivani M. Maciel de Carvalho, Jacy Bruns, Jaime Goar Pasa, Janete de Brito Prieto, Jean Louis Maillard, Jeanete Bodanezi, João Benedito Vinagre, João Carlos de Miranda Netto, João Carlos Mantese, João de Souza Filho, João Zottis, Joceni Santarém da Silva, Jorge Alberto de Campos, Jorge Antonio de O. Neto, José Alexandre Portinho, José Arnaldo Souza Ferreira, Jose Bel, José Carlos Menegoci, José Junqueira Cleto, José Mendes Aldrighi, José Ricardo Bertazzo, José Ricardo Marcotti, Josefina O. Polak, Joserita Serrano de Assis, Juvenal Motolla Jr., Katia M. Pinto Laranjeira, Leandro Rodrigues da Silva, Leda Rosana Gama Bravo, Leila Maria da Fonseca, Léo F. Limberger, Leomar Serqueira Lírio, Liliam Cristina Thomé, Lúcia Francisca Ferreira, Lucia Gomes da Silveira, Lúcia Helena Azevedo Milton Wajman, Luciane M. Brito, Luís Cláudio Alves Barbosa, Luiz Carlos João, Luiz Carlos Lins, Luiz Carlos Viana, Luiz Carlos Vianna, Luiz Fernando Dullius, Luiz Ferraz Sampaio Neto, Luiz Roberto Araújo Fernandes, Magali Queiróz D. Torres, Manoel Bomfim de Souza Filho, Manuel M. TorresFilho, Marcia Regina Inthurn, Marco Túlio Vaintraub, Marco Túlio Vaintraub, Marcos Frangini, Marcus Vinícius da Cunha, Margarida Santana Neves, Maria Castelo Branco R. de Deus, Maria Celeste Osório Wender, Maria Clarice M Correa, Maria Clarice M. Correa, Maria das Graças Cruz, Maria Gisela Wanderley, Maria Imaculada Braga, Maria Lucimar Pinheiro Guimarães, Maria Magdala Borba, Maria Tereza Almeida Guerra, Marieta Maldonado, Marília Tafuri Amaral, Marília Tafuri Amaral, Mário Ítalo P. de Matos, Marise Gonçalves Lopes, Melci Tonon, Midori Sakamoto Viana, Míriam Magalhães Menezes, Miyo Fukui Assato, Mônica de Sá Gomes, Natal Marques da Silva, Nereusa Martins B. Moreira Lemos, Newton Eduardo Busso, Nilce Consuelo Verçosa, Nilce Consuelo Verçosa, Nilson Roberto de Melo, Norberto Paes Campos, Norberto Paes Campos, Olívia Maria Nassif Fernandes, Orlando de Castro Neto, Patrícia M. Magier, Paulo Cará, Peboyre Duarte Lages, Perboyre Duarte Lages, Rachel Toledano Penalzoza, Raquel Gomes Aguiar da Silva, Regina as Silva Barbosa, Reinaldo Assis Schmidt Jr., Ricardo Antonio Boff, Ricardo M. Pereira, Rildes Rocha Haddad, Roberto Rinaldo de O. Santos, Rodolfo Strufaldi, Rogério Bonassi Machado, Rubens do Val Jr., Rudolfo Klaus Neto, Ruth Clapauch Izydorczyk, Sabino Pinho Neto, Sandra Bertelli Pimentel, Sandro Luiz Padiál, Sebastião Camargo Schmidt Filho, Sônia Amada Adoni Salinas, Sônia Maria Gonçalves Mioni, Sônia Maria Rolim, Sônia Regina Antônio Allegretti, Sonia Regina C. Pazarini, Soraia Dias Amador, Stelamaris Renuza, Sylvia B. Purita, Tânia Celina Schmidt, Thais I. S. Marques, Ting Chao Tseng, Valdir Martins Lampa, Vani Castanheira Jardim, Vardiceu Genaro, Vera Delácio Lopes, Vicente Ricardo Feitosa, Vilma Bezerra, Wagran M. Freitas, Xenofante Paulo R. Mazzini, Zares Melo, Zilton Vieira Leite.

Referências Bibliográficas

- Balfour JA, Heel RC.** Transdermal estradiol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. *Drugs* 1990; 40: 561-82.
- Barret-Connor E, Grady D.** Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19:55-72.
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K et al.** Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122:9-16.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer.** Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
- Collins A, Landgren BM.** Psychosocial factors associated with the use of hormonal replacement therapy in a longitudinal follow-up of Swedish women. *Maturitas* 1997; 28:1-9.
- Crook D.** The metabolic consequences of treating postmenopausal women with non-oral hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (Suppl 16): S4-S13.
- De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, et al.** Biological effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 536-41.
- Den Tonkelaar I, Oddens BJ.** Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol* 2000; 95:507-12.
- Dupont A, Dupont P, Cusan L et al.** Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. *Maturitas* 1991; 13: 297-311.
- Garton M, Reid D, Rennie E.** The climacteric, osteoporosis and hormone replacement; views of women aged 45-49. *Maturitas* 1995; 21: 7-15.
- Geola FL, Frumar AM, Tatrjn IV et al.** Biological effects (dose response) of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:620-625.
- Gonçalves RP, Gonçalves Filho RP, Gonçalves D.** THR comparada, oral, transdérmica gel, transdérmica adesivos. *GO Atual*, 1997; 6:56-60
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al.** Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K et al.** Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304-13.
- Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS et al.** Long term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994; 4:341-8.
- Hirvonen E, Lamberg-Allardt C, Lankinen KS et al.** Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (Suppl 16): S19-S25.
- Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlström T et al.** Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (Suppl 16): S26-S31.
- Hulley S, Grady D, Bush T et al.** Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
- Jewelewicz R.** New developments in topical estrogen therapy. *Fertil Steril* 1997; 67:1-12.
- Kornafel KL, March CM.** Estradiol gel in the treatment of menopausal symptoms: a placebo-controlled double-blind case study of efficacy and safety. *South Med J* 1992; 85(3): 270-3.
- Liu P, Higuchi WI, Ghanem A-H, Good WR.** Transport of b-estradiol in freshly excised human skin in vitro: diffusion and metabolism in each skin layer. *Pharm Res* 1994; 11:1777-84
- Nachtigall LE.** Merging delivery systems for estrogen replacement: aspects of transdermal and oral delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995: 173:993-7.
- Newton KM, LaCroix AZ, Leveille SG et al.** Women's beliefs and decisions about hormone replacement therapy. *J Womens Health* 1997; 6:459-65.
- O'Connell MB.** Pharmacokinetic and pharmacological variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(9) Suppl): 18S-24S.
- Oddens BJ, Boulet MJ.** Hormone replacement therapy among Danish women aged 45-65 years: prevalence, determinants and compliance. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 269-77.
- Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Vargas JC.** Effects of percutaneous oestradiol versus oral estrogens on bone density. *Maturitas* 1994; 20: 209-13.
- Porter M, Penney GC, Russell D et al.** A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1025-8.
- Selby PL, McGarrigle HHG, Peacock M.** Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogens metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release, bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1989; 30:241-249.
- Sentrakul P, Chompootaweep S, Sintupak S et al.** Adverse

skin reactions to transdermal oestradiol in tropical climate. A comparative study of skin tolerance after using oestradiol patch and gel in Thai postmenopausal women. *Maturitas* 1991; 13:151-4

Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325:756-62.

Utian WH. Transdermal estradiol overall safety profile. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1335-8.

Wehba S, Ferreira JA, Grinbaum ML et al. Efeitos clínicos e biológicos da administração do estrogênio percutâneo em mulheres menopausadas. *Reprod Clim* 1997, 12: 194-6.

Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

Conflito de interesses: este estudo teve o patrocínio da Organon do Brasil.

Recebido em: 27/07/2001

Aprovado em: 13/08/2001

Anúncio

Gestação após auto-implante ovariano avascular em coelha

Pregnancy after autologous ovarian transplantation without vascular pedicle in rabbits

Leonardo de Souza Vasconcellos¹, Andy Petroianu², Luiz Ronaldo Alberti³,
Juliana Moysés Leite⁴, Lúcia Porto Fonseca de Castro⁵

RESUMO

OBJETIVOS: Verificar a gestação natural em coelha, após ooforectomia total bilateral e auto-implante ovariano ortotópico, sem anastomose vascular e avaliar aspectos morfofuncionais dos ovários.

MÉTODO: Foram utilizadas oito coelhas da raça Nova Zelândia Branca. Realizou-se ooforectomia total bilateral e reimplante ortotópico avascular dos ovários. De um lado foi reimplantado o ovário íntegro e de outro, o ovário fatiado. A partir do terceiro mês pós-operatório, cada coelha foi colocada em gaiola junto com um macho fértil, para cópula. Foram feitas dosagens de estradiol, progesterona, hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) de cada animal e estudo histológico dos ovários, tubas e úteros.

RESULTADOS: Ocorreram gestações em quatro coelhas entre o quinto e o oitavo meses pós-operatórios. Duas coelhas tiveram um filhote, uma teve dois filhotes e outra teve três filhotes. O estudo morfofuncional dos ovários, tubas e úteros mostrou preservação desses órgãos em todas as coelhas.

CONCLUSÃO: Obteve-se com sucesso gestação natural em coelha submetida a auto-implante ovariano ortotópico sem anastomose vascular.

UNITERMOS: Ovário, Auto-implante ovariano, Gestação, Coelha.

Introdução

A maioria dos trabalhos experimentais sobre implantes ovarianos visa principalmente à manutenção da função endócrina (Weissman *et al*, 1999; Quattropiani, 1984; Hagen, 1967). Em situações especiais, quando a ooforectomia é necessária, seja por processos neoplásicos (Stiff *et al*, 1997) ou infecciosos (Davis & Buerger, 1996) de órgãos da pelve, a privação de hormônios ovarianos pode acarretar diversos distúrbios endócrinos e funcionais (Studd, 1989). Dentre eles, os mais comuns são a osteoporose, a perda da libido, disfunção sexual e a elevação dos níveis de lipoproteínas (Speroff *et al*, 1991).

A restauração da capacidade reprodutiva foi durante muito tempo negligenciada pelos pesquisadores (Dziuk *et al* 1999). Entretanto, Parrott (1959) já havia verificado fertilidade em cobaias após auto-implante ovariano. Nos últimos anos, o

desenvolvimento científico possibilitou a manutenção da gravidez em casos de ooforectomia, com métodos bastante variados, tais como criopreservação ovariana (Gunasena *et al*, 1997), transplante de folículos ovarianos (Carroll & Gosden, 1993), implantes ovarianos (Aubard *et al*, 1996), entre outros (Parrott, 1960).

Ainda são poucos os estudos nos quais a recuperação da função ovariana foi acompanhada de índices reprodutivos adequados (Gosden *et al*, 1999). Segundo a maioria dos autores (Harrison *et al*, 1980; Von Theobald *et al*, 1987; Namba *et al*, 1997), o pedículo vascular em casos de auto-implante ovariano é de fundamental importância para a viabilidade do órgão. Contudo, em outros trabalhos (Callejo *et al*, 1999) constatou-se que os implantes avasculares apresentam função endócrina em ratos (Corleta *et al*, 1998), camundongos (Gunasena *et al*, 1997), cobaias (Parrot, 1959; Candy *et al*, 1995) e ovelhas (Baird *et al*, 1999), com índices reprodutivos inexpressivos.

Objetivando verificar a possibilidade de gestação natural após ooforectomia total bilateral e auto-implante ovariano ortotópico sem anastomose vascular realizou-se o presente trabalho.

Material e Métodos

Este trabalho experimental foi realizado de acordo com as Normas Internacionais de Proteção aos Animais (Cooper, 1985; Petroianu, 2000) e aprovado por Comissão de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

¹ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Bolsista de iniciação científica pela FAPEMIG.

² Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina - UFMG.

³ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Bolsista de iniciação científica pelo CNPq.

⁴ Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

⁵ Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.

Instituição: Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, nº 190, CEP 30130-100 Belo Horizonte, Minas Gerais.

Correspondência para: Prof. Andy Petroianu
Av. Afonso Pena, nº 1626, Apto 1901.
CEP 30130-005 – Belo Horizonte – MG.
Fone/Fax: (31) 3274-7744

O presente estudo foi conduzido em oito coelhas e quatro machos adultos da raça Nova Zelândia Branca obtidos no Biotério de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais. Os animais pesaram entre 2,5 e 3,0 kg.

Conduziu-se a operação de auto-implante ovariano em todas as fêmeas, sob anestesia com cloridrato de cetamina, na dose de 3ml IM. Após cuidadosa ooforectomia para preservar a integridade das tubas uterinas, os ovários foram reimplantados. De um lado, implantou-se o ovário íntegro e, do outro, fatiado. Todos os auto-implantes foram ortotópicos, com um ponto de categute simples 5-0 e sem anastomose vascular.

Após as cirurgias, os animais foram colocados em gaiolas separadamente e receberam água e ração à vontade. Eles foram observados diariamente, com vista a sinais de anormalidades locais ou sistêmicas.

Decorridos três meses, iniciou-se o cruzamento dos animais em dias alternados. As fêmeas foram individualmente cruzadas por todos os machos até estabelecer-se a prenhez, durante nove meses.

Decorrido o prazo de acompanhamento, nove meses após o auto-implante, coletaram-se amostras sanguíneas para dosagem de estradiol, progesterona, FSH e LH. Para obtenção dos valores de referência, foram dosados os mesmos

hormônios em quatro coelhas sabidamente férteis, sadias e não operadas, todas de idade semelhante às coelhas submetidas a auto-implante e que constituíram o Grupo controle. Os resultados das dosagens hormonais foram comparados pelo teste t de Student.

Todas as coelhas operadas foram mortas com doses elevadas de éter sulfúrico. Retiraram-se os ovários implantados, bem como as tubas uterinas e o útero. As peças foram fixadas em formol a 10% e processadas rotineiramente para estudo histológico, utilizando-se a coloração com hematoxilina e eosina.

Resultados

Todos os animais sobreviveram ao experimento, sem complicações cirúrgicas. A análise dos hormônios das coelhas auto-implantadas, bem como do grupo controle, encontra-se na Tabela I. As concentrações hormonais mostraram-se semelhantes em ambos os grupos, exceto o estradiol que foi maior no grupo de auto-implante ($P < 0,001$). Percebe-se ainda que mesmo as coelhas que não engravidaram tiveram produção hormonal preservada.

Tabela 1 - Valores hormonais em coelhas submetidas ao auto-implante ovariano ortotópico avascular.

COELHAS	VARIAÇÃO HORMONAL			
	Estradiol (pg/ml)	Progesterona (pg/ml)	FSH (UI/l)	LH (UI/l)
Transplantadas	10.400 a 14.400 *	91.000 a 106.000	0,1 a 0,3	0,1 a 0,2
Controle	1.200 a 3.210 *	106.000 a 106.200	0,09 a 0,2	0,1 a 0,3

Nota: O grupo controle representa dosagem hormonal de quatro coelhas hígdas

FSH – Hormônio folículo estimulante

LH – Hormônio luteinizante

* Diferença significativa entre ambos os grupos ($p < 0,001$)

Ao exame histológico dos órgãos reprodutores das fêmeas, principalmente dos ovários implantados, observou-se preservação da estrutura ovariana. Não foram encontradas diferenças entre os ovários implantados íntegros ou fatiados. A viabilidade ovariana foi confirmada pela presença de angiogênese satisfatória, muitos folículos em diferentes estádios de maturação e luteinização, bem como cistos foliculares. Não foram identificados sinais de isquemia ou necrose. As tubas das coelhas que engravidaram apresentaram aspecto habitual, com microvilosidades bem desenvolvidas e ausência de sinais inflamatórios ou degenerativos. Todavia, nas coelhas que não engravidaram encontrou-se hidrossalpinge em dois animais, e múltiplas aderências locais entre ovário, tuba e intestino nas outras duas coelhas. Os úteros de todos os animais apresentaram aspecto normal. O restante da cavidade abdominal permaneceu sem alterações.

Das oito coelhas, quatro engravidaram e levaram a sua gestação a termo. Os partos ocorreram, em uma coelha no 5º mês de pós-operatório, dois meses após o início dos

cruzamentos, com o nascimento de um filhote; em outra, no 6º mês pós-operatório, com nascimento de três filhotes; e nas outras duas, no 8º mês pós-operatório, sendo uma com um filhote e a outra com dois filhotes.

Discussão

O transplante ovariano visa não apenas à preservação de sua função hormonal e diminuição dos efeitos indesejáveis do climatério precoce (Studd, 1989), mas também da restauração da capacidade reprodutiva (Parrot, 1959; Candy *et al*, 1995).

No presente trabalho, o auto-implante ovariano ortotópico avascular mostrou ser um bom método para completa restauração de função ovariana, tanto hormonal quanto reprodutiva. A porcentagem de gestações obtidas neste trabalho foi superior à alcançada por outros métodos, como auto-implante de gametas (Parks & Ruffing, 1992) e

embriões (Trounson & Bonsgo, 1996; Nugent *et al*, 1997).

A ausência de anastomose vascular não interferiu na viabilidade e função dos ovários, que desenvolveram uma neoformação vascular adequada. Esses achados contradizem alguns autores que consideram fundamental a revascularização cirúrgica em enxertos ovarianos para manutenção de sua funcionalidade (Callejo *et al*, 1999; Harrison *et al*, 1980).

As dosagens hormonais nos animais submetidos a auto-implante estiveram dentro da variação normal para progesterona, FSH e LH. Entretanto foi surpreendente a elevada concentração de estradiol no grupo operado. Lamentavelmente, a extensa revisão da literatura não trouxe subsídios para explicarmos esse resultado. Novos trabalhos estão sendo realizados na mesma linha de pesquisa, para buscar subsídios que, eventualmente expliquem as modificações endócrinas dos ovários reimplantados.

A ausência de gestação em metade das coelhas pode ser atribuída à presença de aderências tubo-ovarianas a órgãos adjacentes, como omento, intestino e peritônio. Embora não tenha sido evidenciada gravidez, a função endócrina ovariana dessas coelhas também se manteve preservada.

Concluindo, o auto-implante ovariano ortotópico sem anastomose vascular é viável e preserva as funções hormonais e de fertilidade em coelhas.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To assess the natural pregnancy of rabbit submitted to bilateral oophorectomy and orthotopic autologous ovarian transplantation without vascular pedicle and to verify morphofunctional aspects of reimplanted ovarii.

METHODS: Eight female New Zealand White rabbits were studied. The ovaries were removed and orthotopically replaced without vascular anastomosis. In one side the ovary was intact and in the other side the ovary was sliced. Three months later, the animals were paired with sexually mature males for copulation. Estradiol, progesterone, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels were assessed. Hystologic study of the transplanted ovaries, tubes and uterii were carried out.

RESULTS: Pregnancies occurred in four rabbits between the fifth and the eight postoperative months. Two rabbits had one litter, one had two litters and one had three litters. The hormone levels and histology confirmed the vitality of all ovarii.

CONCLUSIONS: Pregnancy occurred in rabbits submitted to orthotopic autologous ovarian transplantation without vascular pedicle.

UNITERMS: Ovary, Ovarian transplantation, Pregnancy, Rabbit.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq e FAPEMIG pelos auxílios financeiros que permitiram a realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

- Aubard Y, Lavignac C, Grandjean MH *et al*.** Orthotopic autografts of ovarian slices in pregnant rats. *Contracept Fertil Sex* 1996; 24: 852-5.
- Baird DT, Webb R, Campbell BK *et al*.** Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196° C. *Endocrinology* 1999; 140: 462-71.
- Callejo J, Jauregui MT, Valls C *et al*.** Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats. *Fertil Steril* 1999; 72: 513-7.
- Candy CJ, Wood MJ, Whittingham DG.** Follicular development in cryopreserved marmoset ovarian tissue after transplantation. *Hum Reprod* 1995; 10: 2334-8.
- Carroll J, Gosden RG.** Transplantation of frozen-thawed primordial follicles. *Hum Reprod* 1993; 8: 1163-7.
- Cooper JE.** Ethics and laboratory animals. *Vet Rec*, 1985; 116: 594-5.
- Corleta HE, Corleta O, Capp E, Edelweiss MI.** Subcutaneous autologous ovarian transplantation in Wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril* 1998; 70: 16-19.
- Davis SR, Buerger HG.** Androgens and postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2759-63.
- Dziuk PJ, Parvizi N, Ellendorff F.** Concentrations of steroids in jugular and hepatic portal veins of pigs after ingestion of testosterone, estrogen, or progesterone or transplantation of ovaries to the intestine. *Domest Anim Endocrinol* 1999; 17: 29-38.
- Gosden RG, DT Baird, Wade JC, Webb R.** Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196°C. *Hum Reprod* 1999; 9: 597-603.
- Gunasena KT, Lakey JR, Villines PM *et al*.** Allogeneic and xenogeneic transplantation of cryopreserved ovarian tissue to athymic mice. *Biol Reprod* 1997; 57: 226-31.
- Gunasena KT, Villines PM, Crister ES *et al*.** Live births after autologous transplant of cryopreserved mouse ovaries. *Hum Reprod* 1997; 12: 101-6.
- Hagen EO.** Ovarian implantation in newborn male mice. *Can J Zool* 1967; 45: 1292-4.
- Harrison FA, Chambers SG, Green EA.** Autotransplantation of the ovary to the neck in the sow. *J Endocrinol* 1980; 83: 46.
- Namba Y, Yamamoto M, Atrishima K, Eguchi Y.** Suppressive effect of perinatal testes on the differentiation of fetal ovaries transplanted into adult males in the rat. *J Anat* 1997; 191: 31-8.
- Nugent D, Meiorow D, Brook PF *et al*.** Transplantation in reproductive medicine. *Hum Reprod* 1997; 3: 267-80.

- Parks JE, Ruffing NA.** Factors affecting low temperature survival of mammalian oocytes. *Theriogenology* 1992; 37: 59-72.
- Parrott DMV.** Orthotopic ovarian grafts in the golden hamster. *J Endocrin* 1959; 19: 126-38.
- Parrott DMV.** The fertility of mice with orthotopic ovarian grafts derived from frozen tissue. *J Reprod Fertil* 1960; 1: 230-41.
- Petroianu A.** Pesquisa experimental. In Petroianu A - Ética, Moral e Deontologia Médicas. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2000, pp. 185-90.
- Quattropani SL.** Ovulation of ovarian implants in unilaterally ovariectomized rats. *Anat Record* 1984; 209: 331-6.
- Speroff T, Dwason NV, Speroff L, Haber RJ.** A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 165-74.
- Stiff PJ, Bayer R, Kerger C et al.** High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1309-17.
- Studd J.** Prophylactic oophorectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 95: 506-9.
- Trounson AO, Bonsgo A.** Fertilisation and development in humans. *Curr Top Dev Biol* 1996; 59-101.
- Von Theobald P, Roffé JL, Berrocal J, Le Porrier M, Lévy G, Muller G.** Autotransplantation ovarienne hétérotopique chez la femme. *Presse Méd* 1987; 16: 1239-41.
- Weissman A, Gotlieb L, Colgan T et al.** Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999; 60: 1462-7.

Conflito de interesses: Não relatado.

Recebido em: 07/08/2001
Aprovado em: 17/09/2001

Fertilização e gestação após ICSI e cultura de tecido testicular em casos de azoospermia não obstrutiva: relato de três casos

Fertilization and pregnancy after ICSI and testicular tissue culture in cases of non-obstructive azoospermia: three case reports

Adriana Bos-Mikich, Jair Kolling, Ana Luiza Gelpi Mattos, Arnaldo Nicola Ferrari

RESUMO

OBJETIVO: Descrever os resultados iniciais do programa de biópsia antecipada e cultura de tecido testicular, seguida de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) e transferência de embriões (TE) em casos de azoospermia não obstrutiva.

CASUÍSTICA: São relatados 3 casos.

RESULTADOS: Em todos os casos houve fertilização dos oócitos. Em dois deles procedeu-se à transferência de embriões, ambos resultando em gestação, uma com bebê nascido ao termo e a outra em curso, com 8 semanas por ocasião deste relato.

CONCLUSÕES: A técnica de biópsia antecipada e cultura de tecido testicular, seguida por ICSI e transferência de embriões, é factível e oferece um bom prognóstico de gestação, sendo, em nossa opinião, a opção terapêutica indicada para pacientes com azoospermia não obstrutiva.

UNITERMOS: Biópsia e cultura testicular; ICSI; Gestação.

Introdução

Após o advento da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), que permitiu o tratamento da infertilidade masculina em casos de oligoastenoazoospermia (Palermo *et al*, 1992), os estudos foram direcionados para o tratamento dos casos em que não é possível detectar espermatozoides no ejaculado, isto é, azoospermia total.

A azoospermia pode ser classificada em obstrutiva e não obstrutiva. A primeira é causada geralmente por vasectomia, ou por outra forma de bloqueio à passagem de espermatozoides pelas vias seminais, ou, ainda, pela ausência congênita desses ductos. Nestes casos, a extração testicular de espermatozoides (TESE), seguida de ICSI, proporciona elevados índices de fertilização e gestação (74,5% e 36,8%, respectivamente, segundo Croo *et al*, 2000). A identificação e a captação de espermatozoides viáveis, após processamento do material biopsiado, é quase sempre garantida e rápida, podendo ser realizada no mesmo dia da coleta dos oócitos.

Em casos de azoospermia não-obstrutiva, onde a causa pode residir em defeito na espermatogênese, não existe a certeza de que serão encontrados espermatozoides viáveis no momento da biópsia. A realização da biópsia testicular um ou dois dias antes da punção ovariana permite ao casal, em casos onde não são encontrados espermatozoides ou de estes se apresentarem totalmente imóveis, decidir sobre a utilização de sêmen de doador ou pelo cancelamento do ciclo.

Este relato descreve três casos de TESE/ICSI, nos quais foi realizada coleta antecipada e cultura por 48 horas em pacientes com diagnóstico prévio de azoospermia não-obstrutiva.

Relato de casos

Os casos descritos a seguir referem-se à primeira tentativa de Reprodução Assistida (AR) de 3 casais.

Os homens foram submetidos a uma avaliação andrológica, sendo diagnosticada azoospermia não-obstrutiva como causa da infertilidade.

As mulheres foram tratadas com um protocolo longo de análogo do GnRH (Lupron, TAP Pharmaceuticals, Chicago, IL, USA), seguido por estimulação ovariana com FSH recombinante (Gonal-F, Serono, MA, USA). Os oócitos foram coletados por ultra-sonografia 36 horas após a aplicação de gonadotrofina coriônica humana (hCG-Profasi, Serono).

A técnica de processamento e cultura de tecido testicular foi adaptada a partir da descrita por Jaroudi e colegas (1999). O tecido biopsiado foi depositado em placas de cultura de vidro em meio H-HTF (*Hepes-buffered human tubal fluid*, Irvine, Sta.Mônica, USA) aquecido e macerado com auxílio de duas lâminas de microscópio. O material foi então analisado em microscópio de contraste de fase quanto à presença de espermatozoides. O fluido contendo as células testiculares resultantes da maceração foi colocado em tubos de centrifuga e centrifugado por 5 min a 500 rpm, sendo o sobrenadante

removido e o *pellet* ressuspenso em tampão de lise (Verheyen *et al*, 1995). Após 5 min em temperatura ambiente, acrescentaram-se 8 ml de meio H-HTF ao tubo e, após homogeneização com o tampão, o material foi novamente centrifugado por 5 min a 500 rpm. Retirado o sobrenadante, o *pellet* formado foi ressuspenso em 0,1 ml de meio HTF acrescido de 5% de soro sintético (Irvine). Com exceção do Caso 3, metade do material final obtido foi criopreservado e a outra metade mantida em cultura em temperatura ambiente, em local protegido da luz, até o momento da ICSI.

Para o congelamento, as amostras foram diluídas em igual volume de crioprotetor (TYB-freezing médium, Irvine), mantidas em refrigerador à +4°C por 30 min, envasadas em palhetas plásticas de 0,5ml (Cultilab, Campinas, Brasil) e mergulhadas diretamente no nitrogênio líquido. O material, devidamente identificado, foi estocado em nitrogênio líquido para futuro uso.

Caso 1:

Marido: G.B., 34 anos

Mulher: A. B., 32 anos

O marido apresentava ambos os testículos normotróficos e de consistência normal. Foram coletadas quatro amostras de diferentes pontos do testículo esquerdo, por biópsia a céu aberto com anestesia local, no dia anterior à punção folicular da esposa. Foram detectados vários espermatozóides no material obtido, todos imóveis. 24 horas após a coleta e cultura, nova observação do material demonstrou a presença de diversos espermatozóides com movimento pendular ou trêmulo, viáveis para ICSI.

No momento da ICSI, foram depositadas duas gotas (10ml) do material cultivado na placa de ICSI, além das gotas de H-HTF, para os oócitos, e de polivinilpirrolidina (PVP, Irvine). Após captura e transferência dos espermatozóides viáveis para a gota contendo PVP, sete oócitos foram injetados conforme a técnica convencional de ICSI (Palermo *et al*, 1992). Todo o procedimento foi realizado em temperatura de +37°C, sob óleo mineral. Formaram-se quatro embriões, dos quais um apresentou clivagem precoce às 25h pós ICSI. Os quatro embriões foram transferidos no dia 3, dois em estágio de 8 células, um em 4-6 células e um em 2-células, resultando em gravidez e nascimento de uma menina.

Caso 2:

Marido: M.G.P., 27 anos

Mulher: A. P., 24 anos

O marido apresentava o testículo esquerdo hipotrófico e o direito normotrófico, com consistência normal. O procedimento foi realizado dois dias antes da punção folicular. Foram retiradas três amostras do testículo direito, em dois pontos distintos: no primeiro local, a primeira amostra não apresentou qualquer espermatozóide após dissecação e a segunda, no mesmo ponto, apresentou vários espermatozóides. Do segundo local de coleta, foi retirada uma amostra na qual espermatozóides foram facilmente identificados. Todos os espermatozóides obtidos eram imóveis e com abundante

material citoplasmático na região da peça intermediária. 24 horas após o início da cultura, foi possível detectar espermatozóides viáveis com movimento pendular e saltitante (*twitching*) e, 48 horas após o início da cultura, além daqueles, foram detectados espermatozóides com movimento progressivo-direcional.

O procedimento para ICSI ocorreu como descrito no Caso 1, sendo injetados 12 oócitos. Três embriões foram obtidos, sendo que nenhum deles apresentou clivagem precoce. Um embrião não clivou até o estágio de 2-células, sendo transferidos os outros dois, um em estágio de 4-6 células e o outro em 8 células, com fragmentos. A paciente realizou teste de β -hCG, com resultado positivo, sendo detectado um único saco embrionário na primeira ultra-sonografia. A gestação está em curso, com 8 semanas na ocasião deste relato.

Caso 3:

Marido: J.A., 31 anos

Mulher: M.A., 27 anos

O marido apresentava diagnóstico prévio de parada de maturação espermática, sem ter sido detectado qualquer espermatozóide. Ambos os testículos eram normotróficos e de consistência normal. O procedimento foi realizado dois dias antes da punção folicular. Foram retiradas seis amostras de diferentes focos no testículo direito. Nas duas primeiras não foram identificadas células com características de espermátides alongadas, mas na terceira e na quinta amostras foram observadas células da linhagem espermática, redondas, com um início de alongamento flagelar em um dos pólos (Tesarik *et al*, 2000). Estabeleceram-se duas culturas de todo o material coletado, as quais foram observadas 24 e 48 horas após. Em nenhuma delas foram observados espermatozóides, apenas espermátides alongadas, com flagelo inicial.

O procedimento para ICSI transcorreu como no Caso 1, não sendo possível, no entanto, a constatação da viabilidade celular e a seleção de espermátides captadas para injeção. Como critério de viabilidade adotou-se a preservação da morfologia celular intacta após captação e transferência da espermátide para a gota de PVP. Aquelas que eram lisadas durante o processo eram consideradas inviáveis para injeção. Foram injetados quatro oócitos, sendo que apenas um resultou em embrião com segundo corpúsculo polar e dois pronúcleos. Este embrião não apresentou divisões subsequentes, optando-se pela não transferência do mesmo.

Discussão

Conforme dados da literatura, a taxa de obtenção de espermatozóides em homens portadores de azoospermia não-obstrutiva varia entre 40% e 70% (Friedler *et al*, 1997; Tournaye *et al*, 1997; Van Steirghem *et al*, 1998; Croo *et al*, 2000). Esta constatação gera dúvidas sobre a necessidade de realizar uma biópsia testicular diagnóstica para determinação de espermatogênese completa em casos de azoospermia não-obstrutiva. Ao nosso ver, a biópsia pode ser realizada dois

dias antes da punção ovariana e deve ser multifocal, aumentando a quantidade de material disponível para ICSI e para congelamento. À medida que amostras de diferentes pontos de um mesmo testículo são obtidas, imediatamente processadas e examinadas, uma vez constatada a presença de espermatozoides o procedimento pode ser suspenso ou continuar até a sexta coleta, sem qualquer prejuízo para o paciente.

Zhu e colaboradores (1996) e Liu e colaboradores (1997) descreveram a cultura de espermatozoides testiculares por períodos de até 72h, com aumento progressivo de motilidade. Entretanto, o segundo autor diz que o mesmo não ocorre em casos de azoospermia não-obstrutiva, quando apenas espermatozoides imóveis são obtidos no momento da biópsia. Nossos resultados discordam dessa conclusão, pois, nos casos 1 e 2, não foi observado qualquer espermatozoide com movimento no momento da biópsia e vários móveis após 48h de cultura.

Nos casos 1 e 2 relatados, os resultados são muito animadores em termos de sucesso do procedimento, visto que ambos resultaram em gestação já na primeira tentativa dos casais. O terceiro caso, mais complexo pela não constatação de espermatogênese completa, não obteve o mesmo sucesso, provavelmente em função da imaturidade das células espermáticas injetadas e também por não se ter certeza de sua viabilidade no momento da ICSI.

Embora haja relatos demonstrando que células testiculares em suspensão perdem viabilidade gradativamente durante as primeiras 24h e daí em diante (Aslam & Fishel, 1998), optou-se pelo período de cultura de 48h para aumentar a probabilidade de algumas espermátides alongadas observadas no momento da coleta progredirem, tornando-se mais próximas ao estágio de espermatozoide. Tesarik e colegas (2000) relatam que cultura de células testiculares pelo período de apenas 24h é suficiente para que haja maturação das espermátides a ponto de apresentarem um leve movimento flagelar. O mesmo não foi observado no Caso 3, onde as raras espermátides observadas não apresentaram qualquer movimento no flagelo inicial. Por este motivo, o procedimento adotado para aumentar a chance de injeção de espermátides viáveis foi aquele sugerido por Balaban *et al* (2000), em que a viabilidade da célula espermática imatura pode ser constatada por seu comportamento no momento da ICSI: as que sofrem lise ao serem sucionadas na pipeta de injeção estariam mortas, enquanto que as que podem ser expelidas íntegras no PVP seriam viáveis.

Em conclusão, acreditamos que, em casos de azoospermia não-obstrutiva, a coleta cirúrgica de espermatozoides testiculares deve ser feita 48h antes da punção folicular. Além de aumentar as chances de fertilização e gestação, a biópsia antecipada permite melhor programação e organização dos procedimentos laboratoriais. Por outro lado, caso não sejam detectados quaisquer espermatozoides viáveis para ICSI, o casal tem a oportunidade de refletir sobre o uso de sêmen de doador ou cancelar o ciclo antes da coleta dos oócitos. A técnica de biópsia antecipada e cultura de tecido testicular, seguida por ICSI e transferência de embriões,

ofereceu, nestes três casos, altos índices de gestação, sendo, em nossa opinião, a opção terapêutica de escolha para pacientes com azoospermia não obstrutiva.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To report the preliminary results of the Early Testicular Sperm Extraction (TESE) and Culture Program followed by ICSI and ET in non-obstructive azoospermia

PATIENTS AND METHODS: 3 cases are reported

RESULTS: In two cases ICSI was performed using motile spermatozoa. In all three instances oocytes were fertilized. In two of them embryo transfer was performed and pregnancy was achieved, with one baby born and one ongoing pregnancy.

CONCLUSION: Early testicular sperm extraction and culture followed by ICSI and ET is a feasible technique that offers high pregnancy rates being, in our opinion, the therapeutic option in patients with non-obstructive azoospermia.

UNITERMS: Testicular biopsy and culture; ICSI; Gestation.

Referências bibliográficas

- Aslam I, Fishel S.** Short term in-vitro culture and cryopreservation of spermatogenic cells used for human in-vitro conception. *Hum Reprod* 1998; 13: 634.
- Balaban B, Urman B, Isiklar A, Alatas C, Aksoy S, Ramazan M, Nuhoglu A.** Progression to the blastocyst stage of embryos derived from testicular round spermatids. *Hum Reprod* 2000; 15: 1377.
- De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M.** Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 1383.
- Friedler S, Raziel A, Strassburger D.** Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 1997; 12: 1488.
- Jaroudi K, Coskun S, Hollanders J, Al-Hassan S, Al-Sufayan H, Atared A, Merdad T.** Advanced surgical sperm recovery is a viable option for intracytoplasmic sperm injection in patients with obstructive or non-obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1999; 72: 479.

- Liu J, Tsai YL, Katz E, Compton G, Garcia JE, Baranki TA.** Outcome of in vitro culture of fresh and frozen-thawed human testicular spermatozoa. Hum Reprod 1997; 12: 1667.
- Palermo J, Joris H, Devroy P, Van Steirteghem AC.** Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340: 17.
- Tesarik J, Balaban B, Isiklar A, Alatas C, Urman B, Aksoy S, Mendoza C, Greco E.** In vitro spermatogenesis resumption in men with maturation arrest: relationship with in vivo blocking stage and serum FSH. Hum Reprod 2000; 15: 1350.
- Tournaye H, Liu J, Nagy Z, Camus M, Goossens A, Silber S.** Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. Hum Reprod 1996; 11: 127.
- Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H.** Results of intracytoplasmic sperm injection with ejaculated, fresh and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa. Hum Reprod 1998; 13 (suppl. 1): 132.
- Verheyen, G, De Croo I, Tournaye, H.** Comparison of four mechanical methods to retrieve spermatozoa from testicular tissue. Hum Reprod 1995; 10: 2956.
- Zhu J, Tsirigotis M, Pelekanos M, Craft I.** In vitro maturation of human testicular spermatozoa. Hum. Reprod 1996; 11: 231.

Conflito de interesses: não relatado.

Recebido em: 25/04/2001
Aprovado em: 22/05/2001

Autores

Abbate J 47
Abdelmassih R 57
Abdelmassih S 57
Abdelmassih V 57
Abrão LJ 179
Abrão MS 227
Alberti LR 259
Aldrighi JM 20, 163
Alencar AV 239
Almeida I 43
Amaral D 53
Amaral E 137
Arruda MS 140
Azevedo GD 167, 186
Bahamondes L 123
Balmaceda JP 57
Bittar CPC 134
Borges LS 134
Bos-Mikich A 277
Brandelli A 247
Caetano JPJ 32
Campos LS 155
Capp E 38
Cardoso RB 231
Carvalho MGF 111
Castro LPF 273
Costa ALE 57
Costa FS 167
Costa HLFF 106, 173, 239
Costa LOBF 106, 173, 239
Cunha Filho J 247
Cunha J 43
Diaz J 123
Duarte PA 179
Facin A 43, 247
Fagundes P 43
Faundes D 137
Fazano F 137
Fernandes CE 199
Ferrari NA 277
Ferreira JAS 265
Ferreira KS 53
Ferreira NCG 53
Ferriani RA 221, 227
Filizola RG 118
Fontes CJF 207
Freitas F 43, 155, 247
Garcia MGM 111
Garcia MM 111
Geber S 191
Geo MS 179
Gomes FM 167, 221
Grupo Multicêntrico* 129
Innocente CF 199
Kolling J 277
Komesu MC 80
Lavic Y 43
Leite JM 273
Lima MFP 62, 134
Lima RSBC 179
Lisboa KO 11
Lopes RA 80
Luca L 47, 247
Machado RB 199
Maia EMC 199
Maluf M 98
Marinho RM 32
Martins FF 53
Mattos ALG 277
Medeiros JD 62
Medeiros SF 85, 207, 253
Melo MAB 191
Moraes JLR 118
Moraes LAM 32
Motta ACF 80
Moura KKV 53
Moura MD 186, 221
Murta EFC 62
Nagy ZP 57
Nahas EAP 47
Navarrete 265
Navarro PAAS 167, 221
Neme RM 227
Neto AMP 211
Neto JN 47
Nunes MB 259
Oliveira VN 207, 253
Passos EP 43, 247
Perin PM 98
Petroianu A 259, 273
Petta CA 137, 227
Piazza MJ 231
Pinto Neto AM 140
Pontes A 47, 247
Reginatto F 43
Reis RM 186, 221
Ribeiro GNO 123
Ribeiro MC 92
Rodrigues LS 62
Russomano F 163
Sabino SM 191
Sala MA 80
Sala MM 221
Salazar C 247
Sampaio M 191
Santos E 26, 186
Sapienza AD 227
Silva AA 53
Silva de Sá MF 26
Silva Y 43
Sousa ESS 118
Sousa RL 118
Souza C 43, 247
Souza CL 20
Tiago DB 140
Tostes MA 163
Traiman P 47
Urbanetz AA 92
Valente JC 253
Vasconcelos LS 259, 273

Von Eye Corleta H 38
Wanmacher L 11
Wender MCO 155
Yamamoto MMW 85
Yela DA 211
Zahar SEV 163

Assuntos

Ablação Endometrial 239
Anovulação Hiperandrogênica 85
Anticoncepção 38, 199
Aromatase 227
Auto-Implante Ovariano 259, 273
Biópsia testicular 277
Climatério 111, 253
Depressão 118
Diagnóstico da SOP 106
DIU em adolescentes 123
Doença Coronariana 111
Endometriose 227, 247
Estimulação Ovariana 32
Exercício na Menopausa 47
Falência Ovariana 134
Fertilização 221
Fitoestrogênios 92, 155
Fluidos Peritoniais 247
Foliculogênese 221
Hábitos de vida 253
Hímen Imperfurado 140
Hipertemia 80
Histeroscopia 239
Histerossalpingografia 43
HIV 137
ICSI 57, 137, 277
Idade da Menopausa 207
Implantes 259, 273
Incontinência Urinária 179
Indução da Ovulação 221
LH 221
Malformações Genitais 62, 231
Menarca 207
Menorragia 239
Menstruação 199
Metformina 191
Morfologia de Sêmen 57
Osteoporose 167
Prenhez Ectópica após FIV 186
Progesterona 26
Qualidade de Vida 163
Reposição Hormonal 118
Retenção Urinária 140
Síndrome Pré-Menstrual 53
Sintomas Climatéricos
Sono 20
Terapia Reposição Hormonal 11, 129, 265
Teratogênese 80
Tibolona 47
Transferência de Embrião 98

Normas Gerais

- Os trabalhos enviados para publicação não devem ter sido publicados, nem o serão, em outras revistas, no todo ou parcialmente. O material publicado passa a ser propriedade de **REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO** e dos autores, só podendo ser reproduzido com a anuência de ambas as partes.
- Serão aceitos artigos em português, ficando os textos dos mesmos sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião do corpo editorial.
- Todos os manuscritos serão submetidos à revisão por pelo dois pares indicados pelos editores, em sistema que preserva a identidade de autoria. Os manuscritos serão revistos por colegas, respeitando-se os direitos autorais.
- As datas de recebimento e de aceitação definitiva do trabalho constarão, obrigatoriamente, ao final do mesmo, quando de sua publicação.
- Os originais e as ilustrações publicadas não serão devolvidos aos autores.
- Os trabalhos enviados devem pertencer a uma das seguintes categorias: Trabalho Original, Relato de Casos, Carta ao Editor e Comunicações Breves. Além disso, serão publicados também Artigos de Atualização, Opinião, Resumos Comentados de Artigos Publicados, Debates e Editoriais. Os temas a serem abordados devem ser de interesse da área de Reprodução e Climatério, com as seguintes subseções: Anticoncepção, Climatério, Urologia/Andrologia, Endoscopia, Endocrinologia, Sexologia, Infertilidade, Fertilidade Assistida, Investigação Básica e Fisiologia da Reprodução.
- Recomenda-se o número máximo de autores de cada manuscrito em seis. Trabalhos de autoria coletiva deverão ter os responsáveis especificados; trabalhos colaborativos deverão ter como autores os investigadores principais, sendo que os demais colaboradores poderão ser citados na seção Agradecimentos ou como Informações Adicionais de Autoria. A co-autoria só é justificada pela contribuição substancial, seja para a concepção, planejamento, análise e interpretação dos dados, seja na redação ou revisão crítica do trabalho. Participação apenas na aquisição de fundos, coleta de dados ou chefias não justificam a autoria.
- Publicações secundárias: Trata-se de uma mesma publicação já publicada em outra língua ou outro país, e que pode ter sua re-publicação justificável. De acordo com convenção internacional, as seguintes condições precisam ser atendidas: os autores devem receber aprovação de ambas as revistas; a prioridade da publicação primária deve ser respeitada, com um intervalo mínimo de publicação de uma semana; a revista da publicação secundária destina-se a diferente grupo de leitores, e o texto pode ser resumido; a versão secundária reflete fielmente os dados da versão primária; uma nota na página título da versão secundária informa aos leitores que o artigo já foi publicado, dando a referência original. *Reprod Clim* incentiva este tipo de publicação dos autores brasileiros.

- **Conflito de interesses:** No sentido de preservar o direito do leitor, todas as situações que envolvam a participação de Indústrias Farmacêuticas, de agências de financiamento ou eventuais relações de trabalho que porventura constituam algum conflito devem ser mencionadas.

Encaminhamento dos Originais

- Os originais deverão ser encaminhados para *Rui Alberto Ferriani, Depto Ginecol Obstetrícia, Fac Medicina Ribeirão Preto, USP, Campus Universitário, Ribeirão Preto, SP, 14049-900*. Podem ser encaminhados por internet, endereço sobrage@sobrage.org.br, mas 2 cópias em papel devem ser enviadas separadamente. Para agilizar, forneça o endereço eletrônico do autor de correspondência.
- Após aceitação definitiva, deverá ser feita carta assinada por todos os autores, fazendo menção que o manuscrito não foi publicado anteriormente (ou fazendo menção a publicação secundária, com carta da publicação original), e dizendo concordar com a publicação e transferência de *copyright* para Reprodução & Climatério.
- Recomenda-se aos autores conservar uma cópia do manuscrito, para o caso de eventual extravio ou para referências futuras.
- Enviar um original, com figuras e tabelas, e 2 cópias completas. Para a publicação final, deve-se enviar obrigatoriamente disquete contendo o texto e figuras (não é necessário enviar o texto digitalizado antes da aprovação final do trabalho). Na capa do disquete, especificar nome do 1º autor e programa usado (apenas compatíveis com IBM PC, de preferência programa *Word for Windows*).
- Caso o editor remeta o trabalho para eventuais correções, os autores devem enviar uma carta-resposta comentando as críticas, aceitando-as ou não, assim como uma nova versão do trabalho com destaque para as modificações efetuadas.

Preparo dos Manuscritos

- As instruções para preparo dos originais incorporam as normas contidas na última versão do *Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals* (Ann Intern Med 1997;126:36-47).
- Os originais deverão ser escritos na ortografia oficial, datilografados em folha de papel A4 com espaço duplo e margem de 3 cm de cada um dos lados, em páginas numeradas. Limite o tamanho do trabalho: Originais – 18 páginas, máximo de 25 referências; Atualização – 15 páginas, máximo de 30 referências; Relato de casos e Comunicações breves – 10 páginas, máximo de 10 referências. Empregar fonte Times New Roman, tamanho 12. Não usar maiúsculas nos

- nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas. Quando usar siglas não habituais, explicá-las na primeira vez que surgirem.
- Os originais enviados deverão conter as seções abaixo discriminadas, salvo situações não aplicáveis. Por favor subdivida o manuscrito na seguinte seqüência:
 - Página de Rosto: título do trabalho em português e em inglês (o título deve ser curto e compatível com objetivos e conclusões do trabalho), título conciso (com 2 a 3 palavras, para constar no alto da página); nomes completos dos autores, nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido (não mencionar títulos acadêmicos dos autores), nome e endereço do autor de correspondência e informações relativas a eventuais conflitos de interesse (em casos sem conflitos, fazer menção ao fato).
 - Resumo: Informar sobre os pontos principais, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho, com métodos, estatística e resultados. Deverá ser estruturado, contendo Objetivos, Material e Métodos ou Casuística, Tipo de Estudo), Resultados, Conclusões, Unitermos (pelo menos 3, de acordo com os termos do *Medical Subject Headings (Index Medicus)* ou da versão em português da BIREME. Evitar no resumo abreviações e referências bibliográficas. Limitar o resumo em 200 palavras. Acrescer ainda um Resumo Conciso, que consiste em 2 a 3 linhas com as principais conclusões do trabalho, e será colocado junto ao índice da revista. Para Relatos de Casos, Comunicações Breves e Artigos de Atualização, não há necessidade que o resumo seja estruturado.
 - Abstract: versão do texto do resumo, também acompanhado de *Uniterms*.
 - Introdução: exponha os motivos do trabalho e as premissas principais, mostrando a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, mas sem revisão extensa da literatura.
 - Material e Métodos ou Casuística e Metodologia: definir o tipo de estudo (prospectivo, retrospectivo, ensaio clínico ou experimental, seleção de casos, tipos de controles). Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Caso seja metodologia já descrita, dê a referência com descrição resumida do método. Descreva os métodos estatísticos. Informe sobre aprovação por Comitê de Ética credenciado junto ao CONEP.
 - Resultados: apresente os resultados em seqüência lógica, com textos, tabelas e figuras, sem repetir informações. Apresente somente os dados relevantes do estudo e que deverão ser discutidos. Evite o uso excessivo de tabelas, que deverão ser numeradas em algarismos arábicos, com título explicativo do conteúdo. Não se colocam traços verticais, e limita-se os horizontais a um acima da tabela e um ao final. As figuras, fotografias em preto e branco e desenhos serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa.
 - Para Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais. Para Comunicações Breves, não há necessidade de seções, mas deve-se seguir a mesma seqüência de apresentação.
 - Discussão: destaque as informações novas e originais obtidas, sem repetir dados detalhados dos resultados (evitar citação de tabelas e figuras, assim como números). Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando as diferenças. Comente sobre eventuais limitações do estudo. Inclua as implicações e repercussões do estudo.
 - Agradecimentos: dirigidos a pessoas que tenham colaborado, mas cuja contribuição não justifique a co-autoria, ou a Instituições, pessoas ou órgãos mantenedores que tenham dado apoio material.
 - Referências Bibliográficas: todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use estes números para citações no texto. Evite número excessivo, dando preferência àquelas publicadas mais recentemente e em periódicos de mais fácil acesso. Evite comunicações pessoais ou dados não publicados. Artigos aceitos para publicação podem ser citados, constando a revista seguido de *in press*. As revistas deverão ser abreviadas de acordo com o estilo do *Index Medicus* (obtido também no *site* <http://www.nlm.nih.gov>). Todos os autores devem ser citados, exceto em artigos com mais de 6 autores. Neste caso, citar os seis primeiros acrescentando *et al.* O estilo deve seguir os exemplos:
- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-4.
- Nahas EAP, Pontes A, Nahas Neto J, Traiman P, Luca L, Abbade J. Efeitos da atividade física e da tibolona sobre a densidade mineral óssea em mulheres na pós menopausa. *Reprod Clim* 2001;16:47-52.
- Souza C, Almeida I, Reginatto F, Cunha Filho J, Facin A, Silva Y, *et al.* Comparação entre as medidas de dor da histerosonografia e histerossalpingografia em pacientes inférteis. *Reprod Clim* 2001;16:43-6.
- The Cardiac Society of Austrália and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.
- Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.
- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.
- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.
- Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.
- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.ede.gov/neidod/EID/eid.htm>

ACERTE SUA AGENDA

**XX Congresso Brasileiro de
Reprodução Humana**

SBRH

Porto Seguro, 27 a 30 de novembro de 2002

**V Congresso Brasileiro de Climatério
e Menopausa
III Congresso Brasileiro de Ginecologia
Endócrina**

SOBRAC / SOBRAGE

São Paulo, 4 a 7 de junho de 2003