

# Reprodução & Climatério

---

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

Endereço: Rui A. Ferriani, Depto. Ginecol Obst., Fac Medicina Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, 14049-900, Fone/Fax: (16) 602-2821 - E-Mail: [sobrage@sobrage.org.br](mailto:sobrage@sobrage.org.br) - [raferria@fmrp.usp.br](mailto:raferria@fmrp.usp.br) - Home Page: [www.sobrage.org.br](http://www.sobrage.org.br). Nome de citação: **REPROD CLIM**. As *Instruções aos Autores* são publicadas no primeiro número de cada volume.

## **Editor:**

*Rui Alberto Ferriani*

## **Editores Associados**

*Joaquim Roberto Costa Lopes*

*César Eduardo Fernandes*

---

## **Editores Anteriores**

---

Araken Irerê Pinto

Dirceu Mendes Pereira

Edmund Chada Baracat

Nelson Vitiello

Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso

---

## **Editores e Impressão**

---

Ponto Planejamento Propaganda & Editora S/C Ltda.

Av. Paes de Barros, nº 401 - São Paulo - SP - Cep 03115-020

Tel: (11) 6096-8000 (Tronco-chave) - E-mail: [ponto@uol.com.br](mailto:ponto@uol.com.br)



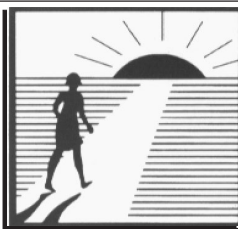
# Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Alameda dos Jurupis, nº 943, sala 146 - Moema - São Paulo-SP  
CEP 04088-002 - Tel: (11) 5055-6494 - Fax: (11)5055-2438

## Diretoria

Presidente  
1º Vice – Presidente  
2º Vice Presidente  
Secretário Executivo  
1º Secretário  
2º Secretário  
1º Tesoureiro  
2º 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 nº 60160 - São Paulo-SP  
CEP 05391-970 - Tel: (11) 3714-5001

## Diretoria

Presidente  
Vice – Presidente  
Secretário Geral  
Tesoureiro  
1º Secretário  
1º 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, 1º andar  
CEP 14049-900 – Ribeirão Preto - SP  
Tel: (16) 602-2821 – e-mail: [sobrage@sobrage.org.br](mailto:sobrage@sobrage.org.br) - [raferrria@fmrp.ups.br](mailto:raferrria@fmrp.ups.br);  
Home Page: [www.sobrage.org.br](http://www.sobrage.org.br)

## Diretoria

Presidente  
Vice – Presidente  
Secretário Executivo  
Tesoureiro

Rui Alberto Ferriani  
Fernando Freitas  
Ricardo Melo Marinho  
Aloisio Bedone

# Reprodução & Climatério

## índice

Editorial

5

Agenda

7

---

## Opinião

Considerações sobre Bioética em Reprodução Humana

J. Weydson de Barros Leal

9

---

## Atualização

Reposição Hormonal na Menopausa: Benefícios e Riscos

Karen Oppermann-Lisbôa  
Lenita Wanmacher

11

Hormonal Replacement Therapy: Benefits and Risks

*Os autores fazem uma avaliação sobre as indicações e prescrição da reposição hormonal na menopausa*

Sono e Climatério

Carmen Lúcia Souza  
José Mendes Aldrighi

20

Sleep and Climacteric

*Informações básicas sobre o sono e sobre as alterações mais comuns que os pesquisadores da área têm observado no sono da mulher climatérica.*

Progesterona: Ação no Sistema Nervoso Central

Marcos Felipe Silva de Sá  
Evaldo dos Santos

26

Progesterone: action on the central nervous system

*A progesterona e seu metabólito alopregnenolona agem no SNC produzindo efeito ansiolítico, anticonvulsivante e anestésico.*

Estimulação Ovariana em Ciclos de Fertilização Assistida

Leonardo Augusto Meyer de Moraes  
Ricardo Mello Marinho  
João Pedro Junqueira Caetano

32

Ovarian Stimulation in Assisted Fertilization Cycles

*O presente estudo compara os resultados da literatura com a utilização de diversos esquemas de estimulação ovariana para Reprodução Assistida.*

Anticoncepção Hormonal: História, Evolução e Novos Conceitos

Helena von Eye Corleta  
Edison Capp

38

Hormonal Contraception: New Concepts

*Este é um trabalho de revisão sobre a história da anticoncepção hormonal oral, sua evolução e novos conceitos.*

### Artigos originais

#### Comparação entre as Medidas de Dor da Histerosonosalpingografia e Histerossalpingografia em Pacientes Inférteis

Pain Measure for Hysterosonosalpingography and Hysterosalpingography in the Diagnostic Evaluation of Infertile Patients: a Comparative Study

*Na avaliação da permeabilidade tubária de pacientes inférteis a histerosonosalpingografia demonstrou causar menos dor do que a histerossalpingografia.*

Carlos Souza  
Isabel de Almeida  
Fernanda Reginatto  
João Cunha F  
Andréa Facin  
Yuri Silva  
Yherar Lavic  
Paulo Fagundes  
Fernando Freitas  
Eduardo Pandolfi Passos

43

#### Efeitos da Atividade Física e da Tibolona sobre a Densidade Mineral Óssea, em Mulheres na Pós Menopausa

Effects on Bone Mineral Density of Physical Activity and Tibolone, in Postmenopausal Women

*Em mulheres na menopausa, o exercício físico aeróbio isolado, de moderada intensidade, manteve a densidade mineral óssea. Associado a tibolona resultou em ganho significativo da mesma.*

Eliana Aguiar Petri Nahas  
Anaglória Pontes  
Jorge Nahas Neto  
Paulo Traiman  
Laurival de Luca  
Joelcio Abbade

47

#### Prevalência de Síndrome Pré-menstrual em Acadêmicas da Área de Saúde da Universidade Católica de Goiás

Prevalence of Pre-menstrual Syndrome in High School Health Area Students at the Catholic University of Goiás

*A prevalência de SPM foi menor do que a relatada na bibliografia; a variação das metodologias utilizadas e as doenças erroneamente classificadas como SPM são fatores passíveis desta variação epidemiológica.*

Kátia Karina Verolli Moura  
Ângela Adamski da Silva  
Denyse do Amaral  
Fábio de França Martins  
Karine Sá Ferreira  
Nádia Christine Gomides Ferreira

53

#### A morfologia do Espermatozóide – de Acordo com Critério Estrito de Kruger – Influencia a Taxa de Fertilização, mas não a Taxa de Gravidez nos Ciclos de ICSI

Morphology of Spermatozoa – According to Kruger’s Strict Criteria - Influences the Fertilization Rate but not the Pregnancy Rate in ICSI Cycles

*A morfologia espermática, segundo os critérios estritos de Kruger, afeta os resultados de fertilização, sem no entanto alterar as taxas de implantação ou gravidez em ciclos de ICSI.*

André Luiz Eigenheer da Costa  
Jose Pedro Balmaceda  
Soraya Abdelmassih  
Vicente Abdelmassih  
Roger Abdelmassih  
Zsolt Peter Nagy

57

### Relato de Caso

#### Útero Bicorno com Corno Uterino Rudimentar Determinando Abdome Agudo Ginecológico - Relato de Caso e Revisão da Literatura

Bicornuate Uterus with a Rudimentary Horn Determining Gynecological Accute Abdomen - Case Report and Literature Review

*Caso de útero bicorno com corno rudimentar sólido, hematometra e hematossalpinge relacionado ao desenvolvimento de abdome agudo tumoral e hemorrágico*

Marco Fábio Prata Lima  
Luciano da Silveira Rodrigues  
Juliana Dias Medeiros  
Eddie Fernando Candido Murta

62

## Reprodução & Climatério: uma nova era!

Prezados e assíduos leitores

Há alguns anos à frente deste importante órgão científico, constato que nossa revista tem sido constantemente citada e comentada, o que muito nos gratifica. A idéia de fundirmos os potenciais de três grandes sociedades, a SBRH, SOBRAC e SOBRAGE, veio exatamente como uma maneira racional de evoluirmos, a exemplo dos países desenvolvidos.

Como reflexo, o nível de nossos trabalhos vem melhorando a cada ano que se passa, e temos conseguido que alguns serviços tradicionais cheguem mesmo a priorizar suas publicações em nossas páginas, deixando de enviar artigos para o exterior. Precisamos lutar para mantermos nossos periódicos científicos ativos e elevarmos o nível do que aqui se publica, e esta tem sido nossa meta.

Nossa revista tem já 15 anos de existência, ao longo dos quais nunca se ausentou, graças ao trabalho incansável dos vários colegas que por ela passaram, daí a responsabilidade de mantê-la forte e saudável. Também não passa despercebido o apoio incondicional recebido da Schering do Brasil ao longo de todos estes anos, graças ao qual o conhecimento científico isento foi levado aos colegas nos diferentes pontos de nosso país. Esse apoio não nos faltou em nenhum momento, mesmo quando não tínhamos a repercussão que ora temos.

Iniciamos uma nova relação comercial a partir deste ano de 2001, com a abertura de espaços publicitários aos vários laboratórios farmacêuticos. Com isso, solidificamos ainda mais nossa intenção de prestigiar a pluralidade, e atendemos a normas internacionais de recomendações a publicações científicas. Ao nosso tradicional parceiro, a gratidão de uma relação responsável e ética. Aos nossos novos parceiros, votos de uma relação duradoura e proveitosa.

Estamos também implementando a confecção de suplementos especiais. Neste ano de 2001, já publicamos o suplemento 1 do volume 16, referente aos Anais do Encontro da ALIRH, realizado em Curitiba, que contou com um excelente nível de resumos publicados, que exprime o que de melhor vem se fazendo em termos de pesquisa na área na América Latina. Congratulações a Ellen Hardy, Aníbal Faundes e Rosires Andrade, que muito fizeram por este encontro. Estamos já em fase final de mais um suplemento, que versará sobre Reposição Hormonal, e outros estão também em planejamento.

Para atender aos padrões internacionais, Reprodução & Climatério submete seus trabalhos a *referees*, a fim de julgar, criticar e aperfeiçoar o que se produz. A partir deste número, mudaremos nossa página inicial, não fazendo mais menção a corpo editorial, que na realidade eram membros deste Conselho de Juízes. Ao final de cada volume, será dado o devido crédito a quem participou de análises de trabalhos, através de uma listagem, como a que está publicada neste número, referente ao ano de 2000. Com isso, pretendemos manter um corpo de *referees* sempre atualizado e intimamente ligado ao assunto a ser avaliado, solicitando ajuda de profissionais os mais diversos possíveis, e daremos mérito aos que dispenderam sua energia colaborando na análise de trabalhos.

Com isso tudo, estamos aprimorando ainda mais nosso órgão de divulgação científica, que atende a interesses de atualização médica e de publicação de artigos originais. Continuamos contando com a colaboração de todos.

**Rui Alberto Ferriani**  
Editor

# AGRADECIMENTO

**Reprodução & Climatério**, em sua política editorial que prioriza dar mérito aos colaboradores, exprime aqui seus agradecimentos aos colegas abaixo listados, que atuaram como *referees* de trabalhos científicos ao longo do ano 2000. Obrigado.

*Aarão Mendes Pinto Neto*  
*Álvaro Petracco*  
*Anagloria Pontes*  
*Antonio Alberto Nogueira*  
*Carlos Alberto Petta*  
*Daniel Faundes*  
*Fernando Freitas*  
*Helio Lima Ferreira Costa*

*Herica Cristina Mendonça*  
*Marcos Dias de Moura*  
*Maria Matheus de Sala*  
*Ricardo Mello Marinho*  
*Rosana Maria dos Reis*  
*Sonia Maria Rolim Rosa Lima*  
*Rui Yamasaki*

## E V E N T O S

2001

25 e 26/5

**III Congresso Baiano de Climatério e Menopausa**

Tel.: (71) 339-2339; Fax: (71) 339-2302

Salvador, Bahia

15 a 19/06

**VII th International Congress of Andrology**

Tel.: 415 – 764-4823; Fax: 415 – 764-4915

E-mail: asa@hp-assoc.com

Montreal – Canadá

21 a 23/6

**15ª Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo**

Informações: Secretaria Executiva SOMA

Tel: (11) 3062-1722; Fax: (11) 3062-1710

E-mails: soma@macbbs.com.br e somamast@cwaynet.com.br

São Paulo, SP

27 a 30/06

**VIII Congresso de Ginecologia e Obstetrícia da Região Sudoeste da Febrasgo e VIII Congresso Espírito Santense de Ginecologia e Obstetrícia – CESCO**

Informações: Secretaria Executiva SOGOES - Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Espírito Santo

Tel: (27) 227-4468; Fax: (27) 325-1765

E-mail: sogoies@sogoies.com.br

1 a 4/7

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

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

E-mail: eshre@pophost.eunet.be

Lausanne, Suíça

1 a 5/8

**XIV Congresso Brasileiro de Reprodução Animal**

E-mail: cbra@cbra.org.br

Belo Horizonte, MG

09 a 11/08

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

Tel.: (83) 244-5555

João Pessoa, PB

16 a 18/08

**X Jornada Alagoana de Ginecologia e Obstetrícia**

SOALGO – 82-2233463

Maceió, AL

6 a 9/9

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

Tel: +972 3 5140000; Fax: +972 3 514007, Controversies@Kenes.Com

Paris, França

12 a 15/9

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

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

São Paulo, SP

19 a 23/9

**II Simpósio de Integração em Biologia da Reprodução**

&lt;aamresil@fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, SP

20 a 22/9

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

Belo Horizonte, MG

22 - 25/09

**3RD Amsterdam Menopause Symposium**

Tel.: (31) 30 256.3588; Fax: (31) 30 256.3590

E-mail: symposium@marktwo.nl

Amsterdam

4 a 6/10

**North American Menopause Society**

www.menopause.org

New Orleans, USA

08-09/10

**6th SEMINAR of the European Society of Contraception**

Tel.: + 32 2 582. 0852; Fax: + 32 2 582.5515

E-mail: orgamed@village.uunet.be

Coimbra – Portugal

11 a 13/10

**Reprodução Humana: presente e futuro - 10 anos do Setor de Reprodução Assistida do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS**

Porto Alegre, RS

Tel 51 3168090 / 3168503

20 a 24/10

**57th American Society for Reproductive Medicine**

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

Orlando, USA

08 a 10/11

**X Encontro dos Ex-Alunos do Prof. Ronald Bossemeyer e IV Simpósio do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Sociedade de Medicina de Santa Maria**

Tel: 55-2232210

Santa Maria,RS

E V E N T O S

10/11

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

Tel: (11) 5641-1512; Fax: (11) 5641-3149

São Paulo, SP

20 a 24/11

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

Telefax: (11) 5082-1474

São Paulo, SP

24/11-01/12

**17th World Congress on Fertility and Sterility**

Tel: (61) 3 9645-6311; Fax: (61) 3 9645-6322

E-mail: wscn@convention.net.au

Melbourne - Austrália

2 a 5/12

**9th World Congress of Gynecological Endocrinology**

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

Hong Kong

2002

24 a 27/2

**VIII World Congress on Endometriosis**

Tel: 205/978-5000; Fax: 205/978-5018; E-mail: asrm@asrm.org

San Diego, USA

10-13/04

**7th Congress of the European Society of Contraception**

Tel: + 32 2 582.0852

Fax: + 32 2 582.5515

E-mail: orgamed@village.uunet.be

Genova - Itália

10 a 14/6

**10th World Congress on the Menopause**

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

E-mail: berlin@cop-hanser.de

Berlin, Germany

03-05/10

**North American Menopause Society – 13th Annual Meeting**

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

E-mail: info@menopause.org

Chicago - USA

12 a 16/10

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

Washington, USA

27 a 30/11

**Congresso Brasileiro de Reprodução Humana – SBRH**

SBRH- 11-50556494

Porto Seguro, BA

18 a 21/11

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

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

Montevideo, Uruguai

2003

25 a 30/5

**6th Congress of the European Menopause and Andropause Society**

menopause@kenes.com

Israel

4 a 7/6

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

SOBRAC/SOBORAGE

04-06/09

**8º Congresso Norte – Nordeste de Reprodução Humana**

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

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

Salvador, BA

18-20/09

**North American Menopause Society – 14th Annual Meeting**

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

E-mail: info@menopause.org

Miami - USA

21-26/09

**XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics**

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

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

Santiago – Chile

11-15/10

**59th Annual Meeting American Society of Reproductive Medicine**

San Antonio - USA

13 a 16/11

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

Maceió, AL



## Considerações sobre Bioética em Reprodução Humana

Com o avanço das pesquisas científicas, notadamente aquelas ligadas à biologia molecular em reprodução humana, um debate ético vem tornando-se imprescindível para que essa evolução seja pautada no compromisso com a responsabilidade dos fatos.

Inúmeros são os aspectos éticos e bioéticos envolvidos na pesquisa científica. Em relação aos riscos de resultados, que vão desde os mais sutis aos mais evidentes, vale a pena alertar a todos que se interessam pela temática, que eles vão desde a concepção até suas publicações. Mesmo não sendo fácil colocar em prática do dia a dia da pesquisa questões ou princípios filosóficos, é importante ter em mente, que em qualquer pesquisa envolvendo seres humanos, cada pessoa em potencial deve ser adequadamente informada sobre seus objetivos e quais os métodos a serem utilizados, assim como dos possíveis benefícios e riscos potenciais que o processo possa desencadear.

A medicina preditiva, que tem a possibilidade de prever doenças e ampliar propostas para seus tratamentos, possibilita aumentar a qualidade da vida e diminuir o sofrimento através do diagnóstico e da terapia genética. Por sinal, ainda está por existir normas universais para tal fim, sendo necessária a criação de referenciais bioéticos ligados a biossegurança sobre a vida humana.

Na reprodução humana, os problemas éticos dependem mais de uma legislação normativa, ainda ausente, mas que venha a ser adequada à realidade e à necessidade da sociedade. No que tange a fertilização assistida, assim como à problemática do aborto, o sistema de saúde vem proporcionando opções viáveis e de qualidade à população. A efetiva agilização dessas providências, certamente corrigirá os deslizes cometidos até então e respaldará os progressos na prática reprodutiva que ultrapassa a legislação e esbarra na ética e na moral de cada profissional.

Dentro dessa sucinta análise, há de ser levado em consideração os aspectos regidos por princípios gerais já conhecidos. Mas, em se tratando de reprodução assistida, independente da técnica a ser manipulada, esses princípios já devem ser amplamente conhecidos, e freqüentemente divulgados, principalmente após a resolução do Conselho Federal de Medicina, publicada desde novembro de 1992, do qual, exemplificando expressamos alguns deles:

- ❖ As técnicas de reprodução assistida não devem ser aplicadas com a intenção de selecionar sexo ou qualquer outra característica biológica.
- ❖ É proibido que humanos sejam fecundados com outra finalidade que não à procriação humana.
- ❖ Em caso de gravidez múltipla, oriunda de reprodução assistida, são proibidas atitudes que visam a redução embrionária.

Essas recomendações, embora estejam sofrendo freqüentes atropelos, poderão ser qualificadas, quando realizadas, como crime de lesão corporal. Apesar desses estudos, hoje conhecidos com maiores detalhes e maior abrangência, novas leis serão necessárias para tratar, tanto de novas técnicas que remediavam a infertilidade e suas conseqüências, quanto ao progresso das pesquisas no setor da embriologia, como tão bem salienta Eduardo Leite, no seu livro “Procriações Artificiais e o Direito”, pautado talvez, no pensamento de Voney Garrafa quando expressa: “Para a bioética, a essência é a liberdade desde que conduzida com compromisso e responsabilidade”. Por fim e a juízo de melhores conhecimentos, está tramitando no Congresso Nacional, um projeto sobre Reprodução Humana ligado a congelamento de embriões e a redução para três, do número de óvulos fertilizados, que possam ser transferidos. A expectativa em futuro próximo, é que a manipulação ovariana, a custa de substâncias indutoras, seja plenamente direcionada para um, dois ou três folículos amadurecidos, um pouco mais do que a natureza e que a implantação sobre um endométrio plenamente secretor, seja de pleno êxito.

**J. Weydson de Barros Leal**

## Anúncio

# Reposição Hormonal na Menopausa: Benefícios e Riscos

Hormonal Replacement Therapy: Benefits and Risks

Karen Oppermann-Lisbôa<sup>(1)</sup>, Lenita Wanmacher<sup>(2)</sup>

## RESUMO

A prescrição de hormônios para mulheres peri ou pós-menopáusicas tem sido um dos principais objetos de estudo na área ginecológica. Embora seu emprego venha aumentando junto à população de mulheres, os efeitos em médio e longo prazo são controversos. As estimativas de riscos e benefícios diferem conforme populações ou indivíduos estudados. A tendência atual é de que as tomadas de decisão sejam embasadas em evidências associadas a estudos de ensaios clínicos randomizados. Os autores fazem uma avaliação sobre as indicações e prescrição da reposição hormonal na menopausa.

**UNITERMOS:** Menopausa; Reposição Hormonal; Riscos

## Introdução

A falência ovariana relacionada à menopausa ocorre de maneira insidiosa e inicia-se anos antes de sua instalação. As manifestações decorrentes do decréscimo de produção de esteróides ovarianos, principalmente estradiol e progesterona, são determinantes da indicação da terapia de reposição hormonal (TRH). Embora aquele decréscimo seja o principal fenômeno relacionado ao climatério perimenopáusicos (Speroff *et al*, 1999), os sintomas iniciais associam-se mais à diminuição da secreção de progesterona pelos ovários (Kaufert *et al*, 1992). O declínio da função ovariana usualmente começa entre 35 e 40 anos, podendo acarretar sintomas e outras alterações.

A TRH vem sendo usada mundialmente com objetivos de aliviar sintomas de hipostrogenismo da menopausa (vasomotores e urogenitais) (Oldenhave *et al*, 1993), prevenir doença cardiovascular, osteoporose e demência e tratar osteoporose (NOF, 2000).

Na verdade, tanto no tratamento de curta duração como no uso profilático de longo prazo, a TRH está sendo freqüentemente indicada para solução de muitos dos problemas da mulher em processo de envelhecimento. A idéia de uma pílula estrogênica anti-envelhecimento é atraente, mas, com certeza, não é a solução mágica para combater esse processo em mulheres sadias (Khaw, 1998).

A TRH é tema de muitas controvérsias, não permitindo ainda a melhor recomendação às pacientes. Apesar dos avanços da pesquisa, permanecem áreas de considerável incerteza, não propiciando consenso. É preocupação atual pesar benefícios *versus* riscos, em relação a sintomas climatéricos,

osteoporose, doença cardiovascular, demência, doença tromboembólica e câncer de mama e endométrio, tópicos que resumem o interesse contemporâneo no período pós-menopausa, afetado por hormônios endógenos e exógenos (Boyle *et al*, 1998, Clinical Synthesis Panel, 1999).

Para realizar tal avaliação, é mister comparar resultados de grandes e prolongados ensaios clínicos que tragam evidências recentes sobre os temas em questão.

Na década de 70, a TRH foi severamente condenada pelo sugerido aumento de risco de câncer de mama e endométrio em mulheres expostas. Nos anos subseqüentes, criticaram-se a natureza e a magnitude desse risco, pois a maioria dos efeitos negativos relacionava-se a uso de estrogênios sem oposição de progestogênios. Posteriormente, começaram a ser avaliados e salientados os possíveis benefícios da suplementação hormonal (Neves *et al*, 1994). Mais recentemente, surgiram dúvidas a respeito dos resultados provenientes de estudos observacionais que são sujeitos a vieses de seleção, pois as mulheres que fazem TRH apresentam características mais favoráveis à manutenção da saúde em geral e da boa condição cardiovascular (*health user e health survivor*) (Johnson, 1998, Barret Connor, 1998, Ettinger, 1998).

No momento atual, as evidências que embasarão as tomadas de decisão vêm sendo construídas nos Estados Unidos e na Europa, por meio de grandes ensaios clínicos randomizados - *Women's Health Initiative* (WHI), *Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention* (PEPI) *Trial*, *Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study* (HERS), *Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause* (WISDOM) e *Million Women Study* - que intentam definir alguns tópicos.

No início do novo milênio, amplo estudo de coorte sugere que o risco de câncer de mama é maior nas mulheres que fazem terapia hormonal combinada em relação às que se submetem apenas a uso de estrogênios (Schairer *et al*, 2000).

<sup>(1)</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>(2)</sup> Disciplina de Farmacologia Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil

Outro aspecto a ser considerado é a diferença basal de risco em mulheres de diversos grupos étnicos (Harris *et al*, 1999), bem como nas que têm, previamente à TRH, variados perfis de risco. Num estudo sueco, as mulheres usuárias correntes da reposição já tinham menor risco cardiovascular em comparação às que permaneceram não-tratadas (Rödström *et al*, 1999).

Apesar das controvérsias que geram apreensão em prescritores e usuárias, o emprego da TRH vem aumentando na atualidade, correspondendo, na Inglaterra, a dez vezes a prevalência encontrada em 1987 e havendo estimativa de que atinja 25,4 % das mulheres entre 40 e 64 anos no ano 2000. Daly e colaboradores sugerem que as mulheres britânicas como um todo se beneficiam com a TRH (Daly *et al*, 1992). Nos Estados Unidos, menos de 30% dos 35 milhões de mulheres pós-menopáusicas fazem reposição continuada. Os dados apontam para pobre adesão a tratamento. Em relação às mulheres norte-americanas, Grady refere maior benefício nas mulheres com maior risco de doença coronária isquêmica e menor benefício nas que apresentam maior risco para câncer de mama (Grady *et al*, 1992). Porém, essas estimativas de risco/benefício não podem ser universalmente generalizadas, diferindo entre populações e indivíduos (Khaw, 1998, Barrett-Connor, 1998).

As desconhecidas informações científicas condicionam a que decisões quanto à TRH devam ser tomadas em conjunto com as pacientes, após informação consistente da melhor evidência disponível (Mort, 1996, North American Menopause Society, 1998). Barrett-Connor (1998), salienta a importância de a paciente, individualmente, fazer sua escolha com base em padrão de risco, temores e qualidade de vida. Assim, não se recomenda rotineiramente a TRH, a menos que o benefício suplante o risco.

## INDICAÇÕES

### TRH e sintomas da menopausa

Nas fases pré e perimenopáusicas são comuns as flutuações hormonais, sendo não linear o declínio da produção estrogênica. Muitas vezes, as pacientes apresentam sintomas associados ao hipostrogenismo de forma temporária. No estudo transversal de base populacional, realizado em Passo Fundo, RS (Oppermann-Lisbôa, 1999), somente 29,5% das mulheres nestes períodos apresentavam fogachos. Então, a indicação de estrogênios não deve ser generalizada, baseando-se na fisiologia da transição menopausal.

No período pós-menopáusicas, a indicação de TRH deve condicionar-se à presença de sintomas de hipostrogenismo, como fogachos, sudorese noturna, secura vaginal, dispareunia, disúria e urgência urinária. Estudos relacionados a sintomas atípicos ou inespecíficos são controversos e não definitivos na demonstração de efeito direto do estrogênio sobre alterações de humor, insônia e memória (Oldenhave *et al*, 1993).

Tratamento de curto prazo mostra-se incontestavelmente eficaz em suprimir com rapidez alguns dos sintomas da pós-menopausa (fogachos e suores noturnos), mais acentuados na menopausa induzida, os quais, sem tratamento, costumam desaparecer em 1 a 2 anos. Alterações vaginais acompanham-se de ressecamento e dispareunia, também suscetíveis a estrogênios intravaginais. A TRH reduz o risco de infecção urinária recorrente, provavelmente por modificação da flora vaginal. A incontinência urinária usualmente não melhora com uso de estrogênios.

### TRH e osteoporose

Gradualmente desenvolve-se osteoporose associada à deficiência de estrogênios, instalada a partir do período perimenopáusicas. Alterações ósseas afetam especialmente vértebras e ossos longos, a partir da perda de massa óssea.

Fatores de risco para desenvolvimento de osteoporose incluem história familiar, raça branca, baixo índice de massa corporal, sedentarismo, tabagismo, consumo abusivo de álcool ou cafeína. Além disso, baixa densidade mineral óssea na fase perimenopáusicas pode influenciar significativamente a ocorrência de fraturas no futuro. Determinação de massa óssea por densitometria nesse período pode identificar pacientes de risco, tornando-se importante naquelas que relutam quanto a uso profilático de estrogênios (Raiz & Prestwood, 1998). Recomenda-se TRH quando a densidade mineral óssea está 2 desvios padrões abaixo do valor médio encontrado para mulheres jovens saudáveis.

Consistentemente tem-se apontado benefício da TRH na prevenção de osteoporose. Essa evidência tem influenciado positivamente o uso de estrogênio terapia em pacientes menopáusicas.

Estrogênios inibem principalmente a atividade de osteoclastos, conseqüentemente impedindo reabsorção óssea. O turnover ósseo diminui em resposta à TRH (Rhoa *et al*, 1994). Progestogênios associados não interferem com esta ação, podendo inclusive aumentar a massa óssea (Christiansen & Riis, 1990).

A TRH estabiliza a densidade mineral óssea. Estudos observacionais e um ensaio clínico sugerem que diminua em 30 % e 50 % o risco de fraturas de quadril e vértebra, respectivamente (Barrett-Connor, 1998).

A prevenção de osteoporose em períodos pré- e perimenopáusicas deve ater-se mais a mudanças comportamentais (exercícios regulares, aeróbicos e com sobrecarga, e dieta com teor de 1200 mg de cálcio ao dia) do que ao uso de medicamentos (Johnson, 1998). Também sugere-se a realização de densitometria óssea nesta fase para conhecimento da densidade mineral óssea de base, previamente à perda associada ao hipostrogenismo.

Mesmo na fase pós-menopáusicas, medidas não-medicamentosas também são importantes, bem como a exposição à luz solar e a prevenção de quedas em mulheres mais velhas.

Um dos questionamentos existentes na atualidade é sobre o perfil da paciente para quem deva indicar-se TRH, com vistas à prevenção de osteoporose. Além de características pessoais que constituam fator de risco, propõem-se densitometria e outros indicadores que sugiram necessidade de reposição.

O *Study of Osteoporotic Fractures Research Group*, coorte de mulheres de 65 anos ou mais, avaliou concentrações hormonais basais em 133 e 138 pacientes com fraturas de quadril e vertebrais, respectivamente (Cummings *et al*, 1998). Nenhuma das pacientes tomava estrogênio. O risco relativo de fraturas de quadril e vertebrais foi 2,5 nas mulheres com concentrações estrogênicas séricas indetectáveis. Valores mais altos de globulina transportadora de hormônios sexuais associou-se a maior risco relativo de fraturas de quadril (2,0) e vertebrais (2,3). Níveis séricos baixos de vitamina D também aumentaram o risco.

Para pacientes com esses indicadores estaria indicada a TRH. Ao contrário, não se observou efeito de administração de estradiol no risco de fraturas em mulheres que tinham níveis estrogênicos séricos detectáveis em condições basais (Khaw, 1998).

## TRH e doença cardiovascular

A longo prazo, desenvolve-se doença cardiovascular associada à deficiência estrogênica. Mortalidade cardiovascular é altamente prevalente em mulheres pós-menopáusicas. Durante os anos reprodutivos, mulheres apresentam cerca de um quinto da mortalidade por doença cardiovascular observada em homens de mesma idade. Após a menopausa, a taxa de mortalidade eleva-se exponencialmente até igualar-se à dos homens.

O efeito cardioprotetor dos estrogênios pode ser plausivelmente explicado por suas ações sobre lipídios e lipoproteínas, garantindo perfil menos aterogênico (Manolio *et al*, 1993). Ocorre redução nos níveis de colesterol total, fração LDL e apolipoproteína B. Observa-se aumento de cerca de 10 % nos níveis de HDL e, em especial, da fração HDL2. O efeito protetor parece envolver fatores vasoativos, produzidos ou não por endotélio vascular (Speroff *et al*, 1999), bem como plaquetas. Sugerem-se também modificações nos sistemas de fibrinólise e coagulação (Tikkanen, 1996, WHO, 1996). Sobre o miocárdio observam-se efeitos inotrópico e antioxidante, diminuindo a oxidação do LDL (Rifici & Khachadurian, 1992).

A sugestão de proteção cardiovascular de estrogênios proveio de estudos longitudinais, como a coorte das enfermeiras (*Nurses Health Study*), em que ocorreu redução de risco de doença coronariana em 40% (Grodstein *et al*, 1996). Mas o aparente benefício diminuiu com uso prolongado (10 anos ou mais) e não foi tão evidente nas que tinham baixo risco para doença coronária (Grodstein *et al*, 1997). Logo, a proteção está associada ao uso corrente e diminui após a suspensão (Grodstein *et al*, 1996).

Vários estudos observacionais prospectivos indicaram redução no risco de doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas tratadas com estrogênios em relação às não-tratadas (Barrett-Connor, 1998). Metanálise de 25 estudos mostrou risco relativo de 0,70 para doença coronariana em usuárias de estrogênios. Em sete deles, associaram-se progestogênios a estrogênios, estimando-se o risco em 0,66 (Barrett-Connor & Crady, 1998). A partir desses resultados, houve uma onda de entusiasmo em relação à proteção cardiovascular. No entanto, os estudos mostraram-se sujeitos a vieses de seleção, como já comentado.

A avaliação de 22 ensaios clínicos randomizados mostrou envolvimento de pequeno número de participantes, duração média que pouco excedeu a um ano e desfechos cardiovasculares não suficientemente claros (Hemminki & McPherson, 1997), não produzindo convincente evidência em nenhum sentido (Khaw, 1998).

O ensaio clínico randomizado HERS - realizado em 2763 mulheres pós-menopáusicas com doença coronariana e tendo seguimento médio de 4,1 anos - demonstrou que o uso de estrogênio associado à medroxiprogesterona de forma contínua não reduziu infarto do miocárdio não-fatal e morte por doença coronariana, bem como necessidade de revascularização coronária, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardiorrespiratória, acidente vascular encefálico e doença arterial periférica (Hulley *et al*, 1998). No grupo tratamento, houve tendência a mais eventos coronarianos no primeiro ano de seguimento, fato que se modificou nos anos 4 e 5. As pacientes submetidas a TRH tiveram mais eventos tromboembólicos e doença de vesícula biliar. Logo, a prevenção secundária não constitui indicação de uso. Porém, em mulheres sem doença cardiovascular e naquelas com a doença estabelecida, mas em uso de TRH por mais de um ano, a terapia não está contra-indicada.

Estrogênios por via oral associam-se à prevenção da centralização da gordura corporal (Hänggi *et al*, 1998), mas aumentam renina, concorrendo para elevar a pressão arterial. Alguns estudos, no entanto, mostram sua diminuição (Sands *et al*, 1997). Speroff (1999), ressalta que o eventual aumento da pressão arterial deva-se predominantemente a efeito idiossincrásico.

A TRH não foi consistentemente associada à diminuição ou aumento do risco de eventos cerebrovasculares (Barrett-Connor, 1998).

Teoricamente estrogênios na pós-menopausa protegeriam de tromboembolismo, uma vez que diminuem fibrinogênio e plasminogênio. No entanto, três amplos estudos epidemiológicos (Daly *et al*, 1996, Grodstein *et al*, 1996, Jick *et al*, 1996) independentemente mostraram associação entre uso corrente de TRH (estrogênio isolado ou combinado com progestogênio) e risco aumentado (2 a 3 vezes) de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. O fumo não influenciou a associação. O risco absoluto foi pequeno. Numa reavaliação de 9 estudos (nenhum de nível 1, 6 de nível 2 e 3 de nível 3) sobre efeitos de TRH no risco de tromboembolismo venoso, verificou-se que a associação pode existir, mas nova investigação deve ser feita para que se chegue a conclusões mais

definitivas (Douketis *et al*, 1997).

Em relação à trombose arterial, o estrogênio tem estebelecido papel protetor em doses usuais, por ser o sistema arterial de alto fluxo com níveis baixos de fibrinogênio e alto de plaquetas (Kessler *et al*, 1997).

## TRH e Doença de Alzheimer

O papel dos estrogênios sobre o SNC é conhecido: diminui o efeito citotóxico da oxidação, aumenta o crescimento neuronal e o número de sinapses e reduz a concentração do componente P-amiloide, glicoproteína encontrada na doença de Alzheimer.

Em relação à prevalência ou curso da doença de Alzheimer, os resultados são contraditórios. Pequeno número de estudos (Handerson *et al*, 1994, Tang *et al*, 1996) sugere que a TRH possa proteger contra o desenvolvimento da demência, havendo inclusive melhora da cognição. Meta-análise de 10 estudos observacionais mostrou proteção para demência de Alzheimer, com estimativa de risco de 0,71, mas resultados de 8 ensaios não-controlados não foram convincentes (Yaffe *et al*, 1998). Um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, avaliou o papel da TRH com estrogênio em duas dosagens, por um ano, em 97 mulheres histerectomizadas com doença de Alzheimer de leve a moderada. Não houve diferenças significativas na progressão da demência entre grupos experimentais e controle (Mulnard *et al*, 2000).

Portanto, até o momento, não há dados conclusivos que indiquem o uso de TRH para prevenção ou tratamento da doença de Alzheimer.

## TRH e risco de câncer de endométrio

Estrogênio isolado, proporcionalmente a dose e duração de uso, eleva risco de carcinoma de endométrio. Num estudo com três anos de duração, um terço das usuárias de estrogênio isolado desenvolveu hiperplasia endometrial adenomatosa ou atípica, enquanto apenas 1% das que faziam uso combinado de estrogênio e progestogênio a apresentaram (Writing Group for the PEPI trial, 1995). Esse risco é equilibrado pela conhecida capacidade do progestogênio em evitar estimulação excessiva de tecido endometrial (Beresford *et al*, 1997).

O uso de estrogênio exclusivo aumenta em 2,3 vezes o risco de carcinoma endometrial (Grady *et al*, 1995), e a associação com progestogênio, de forma cíclica ou contínua, diminui este risco para o mesmo da população sem uso de estrogênio (Michell, 1997).

A atividade anti-estrogênica de progestogênios e progesterona caracteriza-se por redução de receptores endometriais de estrogênio e síntese de DNA (antagonismo ao efeito mitótico do estrogênio) e aumento na atividade da

enzima 17- $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase que promove localmente metabolização mais rápida do estrogênio (Lee *et al*, 1990).

Em pós-menopáusia histerectomizada pode-se usar estrogênio isoladamente, pois, não mais havendo risco endometrial, nenhum benefício adicional advirá do progestogênio. Nas usuárias com útero *in situ*, o risco torna-se aparente após 2 anos do início de tratamento e persiste anos depois de sua suspensão (Neves *et al*, 1994).

Assim, há contra-indicação de TRH em pacientes com câncer de endométrio não tratado. O uso deve ser cauteloso em carcinoma de endométrio estágio I, bem diferenciado.

## TRH e risco de câncer de mama

O *Nurses Health Study* (Grodstein *et al*, 1997) indicou aumento de 30% no risco de câncer de mama nas usuárias de TRH por 5 ou mais anos. Uso conjunto de progestogênios não diminui, parecendo até mesmo aumentar, tal risco (Colditz *et al*, 1995).

Efeitos da associação estrogênio + progestogênio sobre mama e risco de carcinoma mamário não são ainda conclusivos. A maioria dos estudos mais recentes sugere que o risco relativo da usuária de TRH está entre 1,1 e 1,8. Esse aumento de risco ocorre somente durante o uso corrente, sendo proporcional à sua duração (Neves, 1994). Alguns trabalhos mostram elevação do risco relativo quando a estrogênio terapia é utilizada por tempo superior a dez anos (Colditz, 1995), não havendo aumento de risco quando a duração da TRH não exceder 5 anos. O *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (1997), re-analisou as evidências epidemiológicas da associação entre carcinoma de mama e TRH, a partir de 51 estudos, realizados em 21 países, envolvendo 52.705 pacientes com câncer e 108.411 mulheres sem câncer. Nessa análise, o risco aumentou entre as usuárias, sendo proporcional à duração da reposição hormonal (RR = 1,35 em uso médio de 11 anos), e se reduziu com a suspensão, desaparecendo após um período de 5 anos.

Um estudo de casos e controles, aninhado em uma coorte de mulheres suecas e com seguimento de 5 anos, mostrou risco aumentado de carcinoma de mama em usuárias de qualquer tipo de TRH por mais de dez anos. Houve aumento adicional de risco quando progestogênios foram super-ajustados (Persson *et al*, 1997).

Outro estudo (Threlfall *et al*, 1997) mostrou aumento de aparecimento de câncer de mama nos intervalos entre mamografias (cerca de 3 anos), o qual predominou em mulheres de 50-59 anos em comparação às de 60-64 anos. Beral e colaboradores sugerem que esse aumento se deva a maior uso de TRH na menor faixa etária (Beral *et al*, 1997).

Segundo Cohen, a densidade mamária aumentou em mamografias de 40% de 125 mulheres que passaram a usar TRH, quando os exames foram comparados com aqueles feitos antes da reposição. O aumento de densidade foi suficiente para dificultar a interpretação das mamografias (Cohen, 1997).

Laya e colaboradores apontaram para diminuição de sensibilidade de mamografias de mulheres que fazem TRH quando comparadas às de não-usuárias e usuárias no passado (com um ano de seguimento) (Laya *et al*, 1996).

O estudo PEPI teve insuficiente poder para determinar se a TRH afeta o câncer de mama (Writing Group for the PEPI Trial, 1995).

Em janeiro de 2000, um estudo de coorte retrospectivo, com seguimento de 10,2 anos em média, realizado em 46355 mulheres com idade média de 58 anos, evidenciou que o esquema estrogênio-progestogênio aumenta o risco de câncer de mama (40%) além daquele induzido pelo uso isolado de estrogênio (20%) (Harris *et al*, 1999). Esta diferença só atingiu significância nas mulheres magras. As gordas estão mais protegidas do efeito de hormônios exógenos porque têm relativamente mais estrogênios endógenos provenientes da síntese extra-ovariana de estrona como resultado da conversão periférica de androgênios. Com ambos os regimes, o risco aumentou em usuárias recentes (uso corrente e uso dentro dos 4 anos prévios) comparativamente às que nunca usaram TRH. O risco relativo aumentou com a duração da terapia.

Assim, câncer de mama não tratado constitui-se em contra-indicação de TRH. O uso dessa terapia deve ser muito cauteloso em pacientes com história familiar de câncer de mama, antecedentes pessoais de hiperplasia atípica de mama ou câncer de mama aparentemente curado.

## PRESCRIÇÃO

### Estrogênios

Utilizam-se estrogênios naturais, em várias formas farmacêuticas, através de diferentes vias de administração, em doses equipotentes (Tabela I). A escolha de determinada via de administração associa-se a diferentes efeitos clínicos. Estrogênios por via oral, devido a metabolismo de primeira passagem hepática, exercem efeitos sobre lipídios de forma mais rápida e significativa em comparação à administração por via transdérmica. Logo, a via oral seria de eleição para a propalada prevenção de doença cardiovascular, devendo ser evitada em pacientes hipertrigliceridêmicas. Apesar das dúvidas sobre os efeitos em pressão arterial, a Sociedade Brasileira do Climatério (Fernandes *et al*, 1999) recomenda a via parenteral (transdérmica, percutânea) em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e história de tromboembolismo venoso (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1999).

A via vaginal pode ser indicada para obtenção de efeitos sistêmico ou local (sintomas urogenitais). O uso vaginal de estriol, estrogênio fraco, não aumenta o risco de neoplasia endometrial (Weiderprass *et al*, 1999), mas não tem efeito sobre a manutenção de massa óssea. Teria indicação em mulheres com sintomas vasomotores e urogenitais e densidade óssea normal.

**Tabela I** - Estrogênios na TRH (Speroff *et al*, 1999, Wehba *et al*, 1999)

| Fármaco                | Vias de Administração | Doses    |
|------------------------|-----------------------|----------|
| Estrogênios conjugados | oral, vaginal         | 0,625 mg |
| Estradiol micronizado  | oral                  | 1,0 mg   |
| Estriol                | oral, vaginal         | 1 mg     |
| Valerato de estradiol  | oral                  | 2,0 mg   |
| Estradiol              | transdérmica          | 50 mg    |

Em geral, administram-se estrogênios sem intervalos para evitar efeitos de hipoestrogenismo durante a interrupção. Há quem os prescreva por 21 ou 25 dias ao mês.

### Progestogênios

Na TRH, usam-se progestogênios - derivados sintéticos da 17-hidroxiprogesterona - associados a estrogênios. São considerados mais luteomiméticos, comprometendo menos o perfil lipídico e o metabolismo da glicose (Spritzer & Reis, 1998). Também são empregados derivados da 19-nortestosterona, com ação androgênica fraca. Os esquemas são contínuos ou cíclicos (durante 10 a 14 dias ao mês). Em paciente com útero intacto, sua administração é obrigatória para proteção endometrial.

Indicam-se progestogênios isolados a mulheres perimenopáusicas com ciclos irregulares, em que o sangramento disfuncional esteja associado à maturação anormal dos folículos e à anovulação progressiva, característica do período que antecede a menopausa (Santoro *et al*, 1996). Em um estudo transversal, encontrou-se prevalência de 44,3% de distúrbios menstruais entre mulheres pré-menopáusicas, sendo que em 21,3% delas o sangramento relacionava-se às mudanças hormonais da transição menopausal (Oppermann-Lisbôa, 1999).

Os agentes de uso corrente podem ser vistos na tabela II.

**Tabela II** - Progestogênios na TRH

| Fármacos                                   | Vias          | Doses          |
|--|---------------|----------------|
| <i>Derivados da 17-hidroxiprogesterona</i> |               |                |
| Acetato de medroxiprogesterona             | oral          | 5-10 mg        |
| Acetato de ciproterona                     | oral          | 1 mg           |
| Acetato de nomegestrol                     | oral          | 5 mg           |
| <i>Derivados da 19-nortestosterona</i>     |               |                |
| Acetato de noretisterona                   | oral          | 1 mg           |
|  | transdérmica  | 0,25 mg        |
| Progesterona natural                       | vaginal       | 50-100 mg????? |
| Progesterona micronizada                   | oral, vaginal | 100 a 300 mg   |

Na TRH, doses farmacológicas de androgênios, associadas a estrogênios, foram preconizadas para aumentar libido e acentuar benefícios à massa óssea e na resolução dos fogachos (Watts *et al*, 1995). Os riscos são os efeitos virilizantes, como acne, alopecia e hirsutismo. O impacto sobre o perfil lipídico é negativo, com diminuição do HDL-colesterol (Urman *et al*, 1991). As doses recomendadas são de 1,25, 2,5 ou 5,0 mg/dia, associadas a estrogênio.

## Tibolona

É esteróide relacionado à 19-nortestosterona, sendo eficaz no tratamento da perda óssea e dos fogachos. Apresenta propriedades estrogênicas, androgênicas e progestogênicas, devido a seus metabólitos ativos. Induz atrofia endometrial, o que constitui vantagem para a paciente que não deseja menstruar. Melhora o trofismo vaginal e a libido. Sua ação sobre a mama não é totalmente conhecida, porém inibe a proliferação celular *in vitro*. Aumenta níveis de LDL e reduz os de HDL-colesterol (Wender, 1997), não se conhecendo, entretanto, seu papel a longo prazo sobre a doença cardiovascular. Sobre o osso, tem efeito comparável ao da terapia de reposição hormonal convencional (Lippuner *et al*, 1997). Em relação à composição corporal, tibolona previne perda de massa magra, diminui gordura total, porém, aumenta a centralização de gordura corporal (Hänggi *et al*, 1998). É administrada por via oral, na dose de 2,5 mg/dia.

## Moduladores seletivos dos receptores estrogênicos

São agentes não-esteróides com alta afinidade pelo receptor estrogênico, exercendo efeitos agonistas ou antagonistas, conforme o tecido-alvo. Tamoxifeno tem efeitos antagonistas sobre mama e agonistas sobre osso e endométrio. Raloxifeno, representante mais novo, apresenta ações agonistas sobre osso e antagonistas sobre mama e endométrio. Diminui colesterol total e LDL colesterol, porém não aumenta HDL colesterol e triglicerídeos (Goldstein, 1998). Esses agentes não atuam sobre os fogachos. São empregados com o objetivo de prevenção ou tratamento da osteoporose, quando há contra-indicações ou risco para o uso de estrogênios. A dose utilizada é de 60 mg/dia (Fitzpatrick, 1999).

## Fitoestrogênios

São compostos provenientes de uma família de plantas, com propriedades estrogênicas e anti-estrogênicas. Isoflavonas e lignanos são os dois principais grupos dos fitoestrogênios, sendo a soja e a linhaça as respectivas fontes desses compostos. Estudos experimentais em animais e, em menor extensão, estudos clínicos mostraram benefícios relacionados a doença cardiovascular, câncer, osteoporose e sinto-

mas climatéricos. Muitos dos efeitos encontrados nos estudos observacionais poderiam estar relacionados a propriedades anti-oxidantes (Tham *et al*, 1998).

## Início e duração da TRH

As indicações nos períodos de pré e perimenopausa relacionam-se a controle de distúrbio menstrual e sintomas vasomotores. No primeiro caso, medroxiprogesterona ou progesterona micronizada podem ser administradas por 10 a 14 dias ao mês, em sincronia com a possível segunda fase do ciclo menstrual. No segundo, esquemas com estrogênios conjugados, estradiol transdérmico combinados a progestogênio de forma cíclica podem ser recomendados. Como nestas fases ainda há produção estrogênica, a necessidade de estrogênio é menor do que na pós-menopausa.

Na pós-menopausa, para controlar sintomas vasomotores (fogachos e suores noturnos), em mulheres com útero intacto, utiliza-se, por exemplo, estrogênio conjugado contínuo, associado a acetato de medroxiprogesterona em esquema cíclico ou contínuo. A opção pelo último regime deve-se à preferência individual da paciente de não menstruar, embora possa ter efeito negativo sobre o perfil lipídico. Em histerectomizadas, recomenda-se a utilização exclusiva de estrogênios. Por sua menor duração (em torno de 5 anos), a TRH feita para supressão de sintomas não constitui problema maior quanto a riscos.

Ainda na pós-menopausa, TRH pode ser instituída com finalidade de prevenção e tratamento de osteoporose. Não há consenso sobre a duração da TRH feita com tal objetivo. Cada caso deve ser individualizado, levando-se em conta os riscos envolvendo o tempo de uso e as características de cada paciente.

O benefício relacionado a osteoporose requer uso continuado da TRH, por 5 anos ou mais (Barrett-Connor, 1998). Estudo sueco de casos e controles (Michaëlsson *et al*, 1998) mostrou que o efeito protetor se instala mesmo quando o início da terapia ocorreu nove ou mais anos após a menopausa e relaciona-se à sua duração, diminuindo gradualmente com a suspensão. Dez anos após essa, densidade óssea e risco de fratura são similares entre usuárias e não-usuárias de estrogênios (Schneider *et al*, 1997).

Ponderando-se que o risco relativo para câncer de mama aumenta para 1,4 após 5 anos de uso (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 1997), que o efeito sobre o osso é maior se iniciado dentro de 5 anos após a menopausa e é máximo até 10 anos, cessando em 3 a 5 anos após a interrupção de uso (Eiken *et al*, 1996) e que a proteção sobre doença cardiovascular após 5 anos de pausa (Grodstein *et al*, 1997) a decisão do tempo de uso deve ficar atrelada aos objetivos maiores da TRH.

Destaca-se que tão ou mais importantes que a reposição hormonal são hábitos de vida saudáveis, como dieta apropriada (rica em cálcio e com baixa taxa de gorduras), atividade física regular e não tabagismo, fundamentais para manutenção da qualidade de vida de mulheres pós menopáusicas.



---

## ABSTRACT

The hormonal prescription to peri and postmenopausal women has been one of the principal subjects of study in Gynecology. Although its use is increasing among these women, the effects in middle and long term are controversial. Risks and benefits change according to the population and individuals studied. There has been a tendency to make decisions based in evidence associated with randomized clinical trials. The authors evaluate the indications and prescriptions to hormonal reposition in menopause

**UNITERMS:** Menopause; Hormonal replacement; Risks

---

## Referências Bibliográficas

- Barrett-Connor E, Crady D.** Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; *19*: 55-72.
- Barrett-Connor E.** Hormone replacement therapy. *Br Med J* 1998; *317*: 457-61.
- Beral V, Banks E, Reeves G, Wallis M.** Hormone replacement therapy and high incidence of breast cancer between mammographic screens. *Lancet* 1997; *349*: 1103-04.
- Beresford SA, Weiss NS, Voight LF, McKnight B.** Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; *349*: 458-61.
- Boyle P, Horton R, Radda G, et al.** Open debate on hormone-replacement therapy. *Lancet* 1998; *352*: 836.
- Christiansen C, Riis BJ.** 17 b-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; *71*: 836-41.
- Clinical Synthesis Panel on HTR.** Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; *354*: 152-155.
- Cohen MEL.** Effect of hormone replacement therapy on cancer detection by mammography. *Lancet* 1997; *349*: 1624.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE.** The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; *332*: 1589-93.
- 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 with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; *350*: 1047-59.
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B,** for the study of Osteoporotic Fractures Research Group. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; *339*: 733-38.
- Daly E, Roche M, Barlow D, et al.** Hormone replacement therapy: an analysis of benefits, risk and costs. *Br Med Bull* 1992; *48*: 368-400.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carlson JL, Gough P, Marsh S.** Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; *348*: 977-80.
- Douketis JD, Ginsberg JS, Holbrook A, Crowther M, Duku EK, Burrows RF.** A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1997; *157*: 1522-30.
- Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP.** Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content postmenopausal women. *Bone* 1996; *19*: 1912.
- Ettinger B.** Overview of estrogen replacement therapy: a historical perspective. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; *217*: 2-5.
- Fitzpatrick LA.** Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens: new therapies for the postmenopausal woman. *Mayo Clin Proc* 1999; *74*: 601-07.
- Goldstein SR.** Selective estrogen receptor modulators: a new category of therapeutic agents for extending the health of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; *179*: 1479-84.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al.** Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; *85*: 304.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al.** Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; *117*: 1016-1037
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE.** Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; *336*: 1769-75.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willet WC, Hennekens CH.** Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; *348*: 983-87.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Rosner B, Speizer FE.** Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; *335*: 453-61.
- Hängii W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhäuser MH, Horber FF.** Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women *Clin Endocrinol* 1998; *48*: 691-99.

- Harris TJ, Cook DG, Wicks PD, Cappuccio P.** Ethnic differences in use of hormone replacement therapy: community based survey. *Br Med J* 1999; 319: 610-11.
- Hemminki E, McPherson K.** Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *Br Med J* 1997; 315: 149-53.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG.** Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer's disease cases and non-demented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51: 896-900.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E.** Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM.** Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-93.
- Johnson SR.** Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 297-320.
- Kaufert PA, Gilbert P, Tate R.** The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas*, 1992, 14:143-55.
- Kessler CM, Szimanski LM, Shamsipour Z, Muesing RA, Miller VT, Larosa JC.** Estrogen replacement therapy and coagulation: relationship to lipid and lipoprotein changes. *Gynecology* 1997; 89:325
- Khaw K-T.** Hormone replacement therapy again. Risk-benefit relation differs between populations and individuals. *Br Med J* 1998; 316: 1842-44.
- Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E.** Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 643-49.
- Lee RB, Burke TW, Park RC** Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 189-91.
- Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P.** Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 - B-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806.
- Manolio T, Furberg C, Shemanski L, Psaty B, O'Leary D, Tracy R, Bush T,** for the CHS Collaborative Research Group. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 1993; 88: 2163.
- Melo NR, Fernandes CE, Wehba S, Pompei LM.** Terapêutica de reposição hormonal e doença cardiovascular. In: Fernandes C, Melo NR, Wehba S editores. *Climatério feminino- fisiologia, diagnóstico e tratamento* São Paulo, Lemos Editorial, 1999:75.
- Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, Persson I, Ljunghall S.** Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *Br Med J* 1998; 316: 1858-63.
- Michell Jr DR.** Menopause. In: Michell Jr DR, Stenchever MA, Droegmueller W, Herbst AL (eds). *Comprehensive gynecology*. 3 ed. St Louis, Missouri, Mosby, 1997. p.1159-98.
- Mort EA.** Clinical decision-making in the face of scientific uncertainty: hormone replacement therapy as an example. *J Fam Pract* 1996; 42: 147-51.
- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al.** Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1007-1015
- Neves JM, Wannmacher L, Freitas FM.** Reposição hormonal no climatério: avaliação de uma questão polêmica. *J Bras Ginecol* 1994; 104: 121-28.
- NOF** - Physicians's guide to prevention and treatment of osteoporosis developed by the National Osteoporosis Foundation, 2000, Washington DC, <http://www.nof.org>.
- North American Menopause Society.** Achieving long-term continuance of menopausal ERT/HRT: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 1998; 2: 69-76.
- Oldenhave A, Jazsmann LJB, Haspels AA, Everaerd W.** Impact of climateric on well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772-80.
- Oppermann-Lisbôa K.** Estudo transversal de base populacional de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas da cidade de Passo Fundo. Tese de doutorado, Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1999.
- Persson I, Thurfjell E, Bergstrom R, Holmberg L.** Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nested case-control study in a cohort of swedish women attending mammography screening. *Int J Cancer* 1997; 72: 758-61.
- Raisz LG, Prestwood KM.** Estrogen and risk of fracture - new data, new questions. *N Engl J Med* 1998; 339: 767-68.
- Rhoa MF, Mastroianni L.** Menopause. In: Bardin CW, ed. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. St. Louis, USA: Mosby, 1994. p. 588
- Rifici VA, Khachaturian AK.** The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol. *Metabolism* 1992; 41: 1110.
- Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Björkelund C.** Pre-existing risk factor profiles in users and non-users of hormone replacement therapy: prospective cohort study in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1999; 319: 890-93.
- Sands RH, Studd JWW, Crook D, Warren JB, Cruickshank**

- J, Cats A.** The effect of estrogen on blood pressure in hypertensive postmenopausal women. *Menopause* 1997; 4: 115.
- Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH.** Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1495-501.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al.** Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
- Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ.** Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo study. *JAMA* 1997; 277: 543-47.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG.** Menopause and the perimenopausal transition. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams and Wilkins, 6 ed., Baltimore, Maryland, USA, 1999, pp 643-724.
- Spritzer PM, Reis FM.** Reposição hormonal no climatério: princípios terapêuticos embasados em evidências. *Reprod Clim* 1998; 13: 32-41.
- Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R.** Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32.
- Tham DM, Gardner CD, Haskell WL.** Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiology, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol* 1998, 83: 2223-5.
- The Royall College of Obstetricians and Gynaecologists .** Hormone replacement therapy and venous thromboembolism: guidelines, 1999. p. 1-11. [www.rcog.org.uk]
- Threlfall AG, Woodman CBJ, Prior P.** Breast screening programme: should the interval between tests depend on age? *Lancet* 1997; 349: 472.
- Tikkanen MJ.** The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors. *Maturitas* 1996; 23: 209-16.
- Urman B, Pride SM, Ho yuen B.** Elevated serum testosterone, hirsutism, and virilism associated with combined androgen-estrogen hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 595.
- Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wita B, Downey LJ.** Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgens on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 529.
- Wehba S, Fernandes CE, Ferreira JAS, Faria Júnior D, Melo NR, Leal JWB.** Terapêutica de reposição hormonal .In: Fernandes CE, Melo NR, Wehba, S, editores. *Climatério feminino-fisiologia, diagnóstico e tratamento*, São Paulo: Lemos Editorial, 1999:265.
- Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lidgren A, Correia N, Persson I.** Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824-28.
- Wender MCO.** Eficácia da tibolona no tratamento de mulheres climatéricas pós-menopáusicas: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo da tibolona durante um ano e estudo não comparado da tibolona por dois anos. Tese de Doutorado, Curso de Pós-graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1997.
- WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s.** Geneva, WHO Tech Rep Ser 1996. n° 866. p.1-107.
- Writing Group for the PEPI Trial.** Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Crady D.** Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-95.

---

*Conflito de interesses: não relatado*

---

Recebido em: 16/06/2000

Aceito definitivo em: 19/02/2001

# Sono e Climatério

Sleep and Climacteric

Carmen Lúcia Souza<sup>(1)</sup>, José Mendes Aldrighi<sup>(2)</sup>

## RESUMO

O presente artigo tem por objetivo oferecer ao profissional da área de saúde da mulher, algumas informações básicas e concisas a respeito do sono e do sono na fase de climatério. O artigo apresenta cinco partes: *climatério* (natureza e caracterização), *sono* (explicação sucinta da arquitetura e dos ciclos do sono), *insônia* (definição e critérios para diagnóstico da dificuldade de sono com maior prevalência entre as mulheres), *sono e climatério* (dados de pesquisas sobre avaliação de qualidade de sono em mulheres de diferentes faixas etárias, em especial, mulheres climatéricas) e *conclusão* (compreensão do sono e de seus distúrbios como fundamental para uma melhor qualidade de vida).

**UNITERMOS:** Sono; Climatério; Insônia

Em boa parte dos livros sobre *climatério feminino*, como os de Stocchero (1993), Trien (1994) e Tolosa (1998), os distúrbios do sono costumam ser arrolados entre os sintomas que podem estar presentes nesse período de transição. A fase do climatério é, em geral, marcada por uma ampla sintomatologia que pode se estender de sintomas vaso-motores (ondas de calor) até alterações emocionais.

Embora os estudos sobre o climatério feminino sejam cada vez mais frequentes na literatura, a ampla variabilidade de sintomas que caracteriza essa fase e o uso cada vez mais difundido da terapêutica de reposição hormonal, ainda nos deixam com um número muito maior de indagações do que de convicções.

## Climatério

O período do climatério é aquele que marca, na vida da mulher, a passagem da fase reprodutiva para a fase em que a reprodução natural não é mais possível. A própria duração desse período ainda é discutível. Enquanto para alguns autores, como Notelovitz (1988) o climatério se estende dos 35 aos 65 anos, para outros, ele se restringe, de acordo com Ramos (1998) a uma faixa mais estreita, que pode se estender dos 45 aos 60 anos ou dos 50 aos 65 anos.

No entanto, sejam quais forem os limites cronológicos

que diferentes autores estabeleçam para o climatério, todos serão unânimes em reconhecer que o evento mais marcante desse período é a *menopausa*, isto é, a última menstruação. A menopausa é um fenômeno que se define retroativamente. Como os anos que a antecedem são, em geral, marcados por profundas alterações no fluxo, duração e intervalo dos ciclos menstruais, só se pode afirmar que a menopausa realmente já aconteceu após doze meses consecutivos sem ocorrência de menstruação. “A menopausa é a última menstruação da vida da mulher e seu diagnóstico é sempre retrospectivo, ou seja, é feito somente após um ano de amenorréia” (Aldrighi & Bueno, 1993).

É o evento menopausa que nos permite classificar as mulheres dentro do climatério em três grupos: pré, peri e pós menopáusicas. Adotando os critérios de Owens e Matthews (1998), para mulheres acima de 42 anos e sem tratamento de reposição hormonal, consideram-se *pré-menopáusicas* aquelas que ainda não tiveram três meses consecutivos sem menstruação, *peri-menopáusicas* aquelas que já tiveram de três a onze meses consecutivos sem menstruação e *pós-menopáusicas* as que relatam doze meses consecutivos, ou mais, sem menstruar.

Speroff (1993), sinaliza que, nos Estados Unidos, a idade média para início da perimenopausa é 47.5 anos e que essa fase dura, aproximadamente, 4 anos. Sua definição de perimenopausa está atrelada à ocorrência de irregularidades menstruais: “No *Massachusetts Study*, as mulheres que se referem a início de irregularidade menstrual são consideradas perimenopáusicas”. Ainda segundo esse autor, a transição da perimenopausa caracteriza a grande maioria das mulheres pois apenas 10% delas param de menstruar de forma abrupta, sem passar por um período de irregularidades menstruais.

Os grupos pré, peri e pós menopáusicos apresentam características sintomatológicas diferentes, seja do ponto de vista médico, seja do ponto de vista psicológico. Assim, os sintomas clássicos do climatério (fogachos, alteração de peso,

<sup>(1)</sup> Departamento de Psicologia Clínica do Instituto de Psicologia da USP; Laboratório de Terapia Comportamental da Clínica-Escola do Departamento de Psicologia Clínica do Instituto de Psicologia da USP

<sup>(2)</sup> Departamento de Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Saúde Pública da USP; Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; NEPCOM-INCOR

Endereço para correspondência:

Carmen Lucia Souza

Rua Graúna, 290

CEP 04514-001 - São Paulo-SP

Tel: (11) 533-0038 - Telefax: (11) 240-7131

E-mail: clucia@uol.com.br

ressecamento de mucosas, dificuldades de sono, depressão e irritabilidade) emergem durante a pré-menopausa, intensificam-se na peri-menopausa e, decrescem ou estabilizam-se, gradativamente, após a menopausa. A insônia é exceção e parece seguir uma trajetória própria, pois mulheres pós-menopáusicas queixam-se mais frequentemente de insônia do que mulheres mais jovens (Brzezinski, 1998).

## Sono

Uma vez que o sono não é um estado regular e uniforme mas, ao contrário, apresenta uma coreografia específica cujos passos se sucedem ritmicamente durante a noite, há necessidade de referência a suas diferentes fases. *Arquitetura do sono* é o nome que se dá ao conjunto dessas fases. Elas são basicamente duas: a fase de movimento ocular rápido, fase REM (*rapid eyes movement*) e a fase NREM, em que não há movimentação ocular daquele tipo. A fase NREM se subdivide em quatro estágios que são chamados 1, 2, 3 e 4. O estágio 1 é o do sono mais leve e superficial. À medida que caminhamos do estágio 1 para o 4, o sono se aprofunda. Ao chegarmos ao estágio 4 as ondas cerebrais são mais lentas, sendo mais difícil acordar, além disso, à medida que aprofundamos o sono, todos os músculos do corpo relaxam gradativamente (Reimão, 1997).

Registros de eletroencefalograma feitos durante os estágios 3 e 4 do sono mostram ondas mais lentas, por isso esses estágios são chamados SWS (*slow wave stage*). A fase REM é muito próxima da vigília e seus registros no EEG se confundem com os do estágio 1 da fase NREM. Durante a fase REM (onde se acredita que aconteçam os sonhos) os registros mostram intensa atividade cerebral aliada a profundo relaxamento muscular.

Uma vez que a arquitetura do sono é rica em fases e estágios, adormecer é um processo que demanda um certo tempo. Lacks (1993) o descreve da seguinte forma: após uns cinco minutos de vigília relaxada, mas sonolenta, os minutos seguintes são gastos atravessando a fase 1, em que o relaxamento aumenta cada vez mais e o pensamento começa a vagar; durante aproximadamente os vinte minutos seguintes, a pessoa cai mais profundamente no sono da fase 2 estando, então, definitivamente adormecida; passados entre quinze e trinta minutos, aproximadamente, entra-se em sono delta, ou sono profundo, cuja duração típica é de trinta a sessenta minutos; neste ponto a pessoa volta à fase 2, durante a qual terá lugar um primeiro e breve (por volta de cinco minutos) período REM; essa curta experiência REM provoca a volta à fase 2, marcando o começo do segundo ciclo do sono. Cada ciclo tem duração de, mais ou menos, noventa minutos e a pessoa que dorme normalmente atravessa de quatro a seis desses ciclos por noite.

Esses ciclos, que marcam a passagem da vigília ao sono profundo, e do sono profundo de volta à vigília, se alternam durante toda a noite. Todas as pessoas chegam à vigília completa várias vezes durante a noite, ainda que não se lembrem

disso na manhã seguinte (Lacks, 1993). Enquanto na primeira metade da noite os ciclos de sono se estendem da vigília até o estágio 4, etapa de sono mais profundo, na segunda metade, eles restringem sua profundidade, indo apenas até os estágios 2 e 3, como que preparando o corpo para o despertar.

É importante, também, assinalar que essa coreografia do sono através de suas diferentes fases, vem acompanhada por alterações fisiológicas específicas no ritmo cardíaco, na respiração, no fluxo sanguíneo cerebral, na secreção gástrica, na pressão sanguínea e no tonus muscular. Estas são apenas algumas das funções afetadas pelo despertar e pelos ciclos NREM e REM. Em geral, o sono NREM é tranquilo, do ponto de vista fisiológico e nele os ritmos cardíacos, respiratório, de temperatura e de pressão sanguínea são muito regulares e alcançam seus níveis mais baixos do dia (Lacks, 1993).

Além dessas alterações fisiológicas que caracterizam o sono, há outras variáveis, como gênero e idade, que o marcam profundamente. Segundo Manber & Armitage (1999), a maior parte dos estudos sobre sono em humanos se refere ao sono de sujeitos do sexo masculino. Sabe-se, no entanto, ainda de acordo com essas autoras, que o perfil do sono masculino é diferente do perfil do sono feminino. Assim, o sono das mulheres tem, por exemplo, maior quantidade de SWS (*slow wave stage*) e, à medida que a idade aumenta, um declínio de sono delta mais lento do que o observado entre os homens (Manber & Armitage, 1999). Há, também, segundo Brugge *et al* (1989), diferença na quantidade de horas de sono por noite entre homens e mulheres: enquanto entre os homens o número de horas de sono aumenta gradativamente a partir dos 45 anos, entre as mulheres só se observa tal aumento a partir dos 85 anos.

Com o aumento da idade, o sono sofre profundas alterações, tanto na sua arquitetura quanto na duração de seus ciclos. A idade é um fator de perturbação nos estudos a respeito da qualidade do sono em mulheres climatéricas pois, diferentemente dos outros sintomas, a insônia não regride após a menopausa. Uma vez que a literatura indica maior prevalência de dificuldade de sono entre mulheres mais velhas (Ballinger, 1976; Brugge *et al*, 1989) emerge a dúvida: será o aumento da insônia no climatério uma decorrência da alteração nos níveis hormonais, ou será, simplesmente, resultado do próprio processo de envelhecimento? Esta questão permanece em aberto.

## Insônia

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais (DSM-III-R) da *American Psychiatric Association*, a insônia é uma dissonia (perturbação na quantidade, qualidade ou momento do sono) que se caracteriza predominantemente por queixa de "(...) dificuldade na iniciação e manutenção do sono, ou de não se sentir descansado após dormir um sono aparentemente adequado na quantidade (sono não reparador)." Ainda de acordo com o DSM-III-R, a perturbação pode ser considerada grave se, durante um mês, ocor-

rer pelo menos três vezes por semana e “(...) resultar ou numa queixa de fadiga diurna significativa ou na observação por outros, de algum sintoma atribuível à perturbação do sono, por exemplo, irritabilidade ou de comprometimento do funcionamento diurno.” Esses sintomas de privação de sono são, como observaram Purdie *et al* (1995), muito semelhantes aos sintomas atribuídos à carência hormonal.

Na literatura relativa ao sono há referência a diferentes classificações de insônia. Para Buéla-Casal & Sierra (1996) a classificação mais adequada é a que foi proposta por Morin em 1994 e que subdivide a insônia em: *insônia idiopática* (proveniente de alguma alteração nos mecanismos reguladores do ciclo sono-vigília), *insônia psicofisiológica* (provocada por alto nível de atividade psicofisiológica) e *insônia por percepção inadequada do estado do sono* ou *insônia subjetiva* (dificuldades de sono que, embora trazidas como queixa pelo paciente, não são detectadas por métodos objetivos como a polissonografia).

Lacks (1993) prefere classificar a insônia em função do momento em que o sono é pior. Segundo sua classificação haveria três tipos de insônia. *Dificuldade de iniciar o sono*, dificuldade que, segundo ela, atinge 75% das pessoas com queixa de insônia. *Dificuldade de manter o sono* seja acordando durante a noite e apresentando dificuldade para voltar a dormir, seja acordando muitas vezes por breves intervalos de tempo. E, finalmente, *acordar muito cedo pela manhã*, quando a pessoa acorda muito antes do horário que desejaria.

Lacks também apresenta critérios para diagnóstico da insônia, uma vez que não há uma definição que seja aceita por todos os pesquisadores. Os critérios que ela apresenta são: demora de mais de trinta minutos para conciliar o sono; mais de trinta minutos de falta de sono durante a noite; menos de seis horas e meia de sono durante a noite; sensação de cansaço durante o dia; sintomas presentes pelo menos três noites por semana; sintomas presentes há vários meses.

## Sono e Climatério

O tema *sono e climatério* começa a ser mais frequente na literatura nas duas últimas décadas. Em sua revisão da literatura, Manber & Armitage (1999) apresentam os estudos que procuraram verificar os efeitos dos esteróides sexuais sobre o sono, tanto de animais quanto de humanos. Enquanto alguns estudos mostram que a administração de altos níveis de progesterona, em humanos, tem efeito sedativo, outros concluem que a administração de progesterona no final do dia aumenta significativamente o sono NREM.

Ainda segundo Manber & Armitage (1999), os estudos epidemiológicos mostram que a queixa de insônia aumenta nos períodos de baixa produção de estrógeno e de progesterona, ou seja, na menopausa e pós-menopausa. Demorar mais para dormir, acordar durante a noite e enfrentar dificuldade para reiniciar o sono (insônia de manutenção), fazer uso de hipnóticos (o que acontece principalmente entre mulheres com baixo *índice de massa corporal*), são os aspectos

que, segundo elas, os estudos sobre sono e climatério apontam como diferenciadores do sono de mulheres pré e pós menopáusicas.

O *índice de massa corporal* (IMC) tem sido muito usado nos estudos sobre climatério em geral, e nos estudos sobre sono e climatério em particular. Esse índice, obtido pela divisão do peso pelo dobro da altura (kg/m<sup>2</sup>), tem sido considerado um dos indicadores mais adequados para classificar os pacientes estudados como estando abaixo, acima ou dentro dos limites de peso considerados saudáveis.

A classificação com base no IMC, tal como estabelecida pelo Consenso Latino Americano de Obesidade (1999), é a seguinte: *baixo peso* (IMC menor que 18), *peso saudável* (IMC entre 18,5 e 34,9), *pré-obesidade* (IMC entre 25 e 29,9), *obesidade grau I* (IMC entre 30 e 34,9), *obesidade grau II* (IMC entre 35 e 39,9) e *obesidade grau III* (IMC igual ou acima de 40).

Os resultados encontrados por Asplund & Aberg (1995), estudando o sono de mulheres suecas de 40 a 64 anos, indicam que tanto o comportamento de acordar durante a noite, quanto a dificuldade de voltar a dormir após acordar, aumentam com a idade e que esse aumento se dá, principalmente, entre as mulheres com IMC menor que 20. Outro aspecto interessante observado por eles foi o relativo ao número total de horas de sono por noite: entre as mulheres com IMC menor que 20, as de 40-44 anos dormiam mais tempo que mulheres de 60-64 anos, ou seja, entre as mulheres com IMC menor que 20, o total de horas de sono diminuía à medida que a idade aumentava. Não se observou a mesma tendência nas mulheres com IMC acima de 30: entre elas não houve diminuição das horas de sono com o aumento da idade.

Asplund & Aberg (1995) observaram, também, que o uso de hipnóticos aumenta com a idade, mas, principalmente, entre as mulheres com IMC mais baixo (este aspecto também é assinalado na revisão de Manber & Armitage). Asplund & Aberg (1995) sugerem que peso corporal maior pode ser fator de proteção contra distúrbios de sono. Os autores não indicam dentro de que limites se enquadraria esse peso corporal maior, provavelmente abaixo do limite de obesidade pois, como afirmam Owens & Matthews (1998) a obesidade tem sido considerada na literatura como fator de risco para dificuldades de sono.

Owens & Matthews (1998) não encontraram a mesma relação entre IMC e distúrbios de sono, tal como descrita anteriormente, mas sim uma relação entre a *razão cintura-quadril* e sono. Em sua pesquisa, tanto as mulheres que apresentavam a razão cintura-quadril mais alta quanto as que apresentavam pressão sanguínea mais alta (mesmo que apenas ligeiramente), eram as que relatavam, também, maior índice de problemas de sono.

É interessante assinalar que Owens & Matthews (1998) trabalharam com uma amostra de 521 mulheres saudáveis, isto é, sem doenças crônicas e normotensas (com pressão sistólica abaixo de 140 mmHg e diastólica abaixo de 100 mmHg) e encontraram, nessa população, um total de 42% de mulheres com algum tipo de queixa sobre distúrbio de sono. O problema mais frequente era acordar durante a noite, seguido de acor-

dar muito mais cedo do que o desejado. A dificuldade de iniciar o sono foi o problema menos frequente. Estes resultados diferem da afirmação de Lacks (1987) de que 75% das queixas de insônia se referem à dificuldade de iniciar o sono.

Além de caracterizar biologicamente as mulheres de sua amostra (através de medidas como pressão sanguínea, peso, altura, razão cintura-quadril, entre outras) Owens & Matthews (1998) procuraram, também, caracterizá-las psicologicamente, fazendo uso de escalas de depressão, ansiedade e stress, entre outras medidas. Os resultados encontrados mostraram que as queixas de dificuldade de sono são mais frequentes entre mulheres com perfil psicológico mais ansioso e/ou depressivo. Não foi detectada relação significativa entre dificuldade de sono e outras variáveis como: presença de parceiro ou de crianças em casa, tipo de alimentação e consumo de álcool. Seus resultados indicaram, também, que, na transição da menopausa, há um aumento significativo de distúrbios de sono entre as mulheres que não fazem uso da TRH.

Há uma quase unanimidade na literatura sobre sono e climatério, no sentido de que a TRH melhora, nitidamente, a qualidade do sono (Polo-Kantola *et al*, 1998; Brzezinski, 1998; Porzio *et al*, 1997; Purdie *et al*, 1995). A TRH é considerada, também, uma terapêutica eficiente para minimizar os sintomas vaso-motores da menopausa (fogachos). “Os fogachos que perturbam o sono das mulheres menopáusicas e que são resultado da deficiência de estrogênio são reduzidos pela terapia de reposição de estrogênio” (Empson e Purdie, 1999).

Embora tendo, reconhecidamente, efeito benéfico sobre o sono e fogachos, a TRH é, ainda, uma terapêutica controversa e seus benefícios e riscos precisam ser analisados atentamente e caso a caso. Ou, como sugere Utian, 1987 (apud Aldrighi e Bueno, 1993) as vantagens e desvantagens da TRH devem ser cuidadosamente avaliadas em cada paciente individualmente. A mesma prudência é sugerida por Brzezinski (1998) em seu artigo sobre reposição de melatonina: “Seu efeito benéfico sobre o sono tem sido demonstrado em estudos clínicos controlados, no entanto, atualmente ainda não se justifica a indicação da *terapia de reposição de melatonina* para todas as mulheres pós-menopáusicas.”

Os fogachos são considerados um dos grandes responsáveis pelas alterações de sono no período do climatério. Baker *et al* (1997), citando estudos de diferentes autores, concluem que, a relação entre sono e temperatura corporal já está estabelecida na literatura e que, provavelmente, o aumento de temperatura, tal como o que acompanha os fogachos, pode ser suficiente para explicar as interrupções de sono das mulheres perimenopáusicas, que acabam por afetar sua qualidade de vida.

É interessante observar que os resultados de Baker *et al* (1997) indicaram, em sintonia com resultados prévios de outros autores, que o despertar acompanhado de fogacho tinha duração mais longa do que o despertar sem fogacho sugerindo, assim, que os distúrbios de sono em mulheres menopáusicas que apresentam fogachos poderiam ser explicados pelo desconforto do calor ou da sudorese. Os resultados desse estudo sugeriram, também, que a duração do despertar é uma variável importante pois se relaciona positiva-

mente com gasto de energia e humor depressivo: um despertar de longa duração em geral relaciona-se com maior gasto de energia e, conseqüentemente, com sensação de fadiga e humor depressivo.

Em um estudo sobre arquitetura do sono, entre mulheres com e sem fogachos, Woodward & Freedman (1994) concluíram que a presença de fogachos parece estar relacionada com um aumento do estágio 4 do sono, com a diminuição do primeiro período de sono REM e com sono disruptivo. Observaram, ainda, que não há diferença significativa entre o total de sono SWS (*slow wave stage*), correspondente aos estágios 3 e 4 do sono, dessas mulheres. Segundo esses autores, embora os estudos sobre sono indiquem que o percentual de sono SWS (sono que se caracteriza por menor gasto de energia) diminui com a idade, isso é muito mais evidente para os homens do que para as mulheres: os índices de diminuição do sono SWS são muito mais altos entre os homens quando comparados com mulheres da mesma idade (Williams *et al*, 1974 *apud* Woodward e Freedman, 1994). Por outro lado, num estudo sobre distúrbios de sono na população em geral, os pesquisadores Meghie e Russel (*apud* Ballinger, 1976) confirmaram que as dificuldades de sono se acentuam com a idade e que, entre as mulheres, esse aumento se inicia na meia-idade enquanto entre os homens, se inicia a partir dos 65 anos.

Outro estudo comparando a arquitetura do sono de mulheres de 40 a 59 anos de idade (Shaver *et al*, 1991) discute a questão da avaliação (subjéctiva *versus* objéctiva) do sono. A primeira observação é que nem sempre a avaliação subjéctiva, obtida através de auto observação, coincide com a avaliação objéctiva resultante da aplicação de métodos eletrofisiológicos padronizados. As mulheres que avaliaram seu sono como ruim, mas que não obtiveram índices objéctivos nessa mesma direção, foram as que apresentaram os escores mais altos de desconforto psicológico e sintomas somáticos. Os autores concluem que a percepção subjéctiva de sono de má qualidade e de desconforto psicológico não são preditivos de sono objéctivamente caracterizado como ruim.

Shaver *et al* (1991) constataram, também, que a interrupção do sono, por si só, não levava, necessariamente, a uma avaliação subjéctiva de que o sono tivesse sido de má qualidade. Esse tipo de avaliação parece ser decorrente da presença de sono leve e de menor estabilidade pois as mulheres que avaliavam seu sono como ruim, apresentavam escores de instabilidade de sono mais altos e mais sono de estágios 1 e 2 do que o grupo que dizia dormir bem.

Resultado semelhante foi encontrado por Polo-Kantola *et al* (1999) ao concluir que a percepção subjéctiva de má qualidade do sono, associada a sintomas vasomotores do climatério, não se manifesta necessariamente como anormalidade nos registros polissonográficos. Segundo esses autores, as variáveis mais fortemente relacionadas com avaliação objéctiva de sono de má qualidade são o índice de massa corporal (IMC alto é preditivo de dificuldade de sono) e idade (mulheres mais velhas apresentam diminuição da eficiência do sono).

Essa observação de Polo-kantola *et al* (1999) de que IMC alto está relacionado com sono de má qualidade, é con-

traditória com os resultados obtidos por Asplund e Aberg (1995), mencionados anteriormente, que indicaram relação entre sono de má qualidade e IMC inferior a 20. Talvez esses dados aparentemente conflitantes estejam sinalizando que índices extremos da massa corporal (tanto o excesso quanto a escassez) sejam fatores prejudiciais ao sono.

## Conclusão

Novos estudos prospectivos são ainda necessários para melhorar nossa compreensão quanto ao impacto dos esteróides sexuais sobre a arquitetura do sono. A compreensão do binômio sono-climatério é, sem dúvida, de interesse para todos os profissionais da área de saúde que trabalham com mulheres. As queixas de dificuldade de sono vêm usualmente acompanhadas de relatos de deterioração da qualidade de vida e dormir mal, em última instância, acaba significando viver mal.

Quanto mais informado o profissional de saúde estiver a respeito do processo de sono e de suas relações com a fisiologia feminina, com a terapia de reposição hormonal, com o fator idade e com variáveis emocionais, mais condições ele terá de orientar suas pacientes com adequação e eficiência.

## ABSTRACT

The present manuscript aims to offer some basic and concise information, about sleep and sleep in climacteric stage, to women's health area professional. It has five sections: *climacteric* (nature and characteristics), *sleep* (a brief explanation about sleep architecture and sleep cycles), *insomnia* (definition and diagnostic criteria of the most prevalent women's sleep disturbance), *sleep and climacteric* (survey's data about sleep quality evaluation among women of different ages, specially climacteric ones) and *conclusion* (sleep and its disturbances knowledge as fundamental for best life quality).

**UNITERMS:** Sleep; Climacteric; Insomnia

## Agradecimentos

Agradecemos os esclarecimentos prestados sobre o fenômeno do sono pelos profissionais:

Prof. Dr. Maurício Wajngarten, Livre Docente em Cardiologia pela FMUSP, Chefe de Cardiogeriatrics do Incor

Dra. Stella Tavares, Médica assistente do HC da FMUSP e médica do Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do HC da FMUSP.

## Referências Bibliográficas

- Aldrighi JM, Bueno JGR.** Tratamento de Reposição Hormonal no Climatério - Benefícios sintomáticos e psicológicos. *Ars Curandi* 1993; novembro-dezembro, 67.
- American Psychiatric Association** *Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais*. SP: Editora Manole Ltda, 1987.
- Asplund RA, Aberg HE.** Body mass index and sleep in women aged 40 to 64 years. *Maturitas* 1995; 22: 1.
- Baker A, Simpson S, Dawson D.** Sleep disruption and mood changes associated with menopause. *J Psychos Res* 1997; 43(4): 359.
- Ballinger CB.** Subjective sleep disturbance at the menopause. *J Psychos Res* 1976; 20: 509.
- Brugge KL, Krike DF, Ancoli-Israel S, Garfinkel L.** (1989) The association of menopausal status and age with sleep disorders. *Sleep Res* 1989; 18: 208.
- Brzezinski A.** Melatonin replacement therapy for postmenopausal women: is it justified? *Menopause* 1998; 5(1): 60.
- Buela-Casal G, Sierra JC.** Transtornos del sueño in Caballo VE, Buela-Casal G e Carrobles JA *Manual de psicopatología y transtornos psiquiátricos vol 2* Madrid: Siglo Veinteuno de España Editores, 1996 vol. 2.
- Consenso Latino Americano de Obesidade** Classificação de sobrepeso em adultos de acordo com o IMC. *Arq. Bras. Endocrinol.* 1999; 43(1): 21.
- Empson JA, Purdie DW.** Effects of Sex steroids no sleep. *Ann Med.* 1999; 31(2): 141.
- Lacks P.** Tratamiento del comportamiento contra el insomnio persistente. Bilbao: Editorial Desclée de Brouwer, 1993.
- Manber R, Armitage R.** Sex, Steroids and Sleep: a Review. *J Sleep Sleep Dis Res* 1999; 22(5): 533.
- Notelovitz M.** Climacteric Medicine and Science a Societal need. In: Notelovitz, M The Climacteric in Perspective. Lancaster: MTP Press, 1988.
- Owens JF, Matthews KA.** Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas* 1998; 30: 41.
- Polo-Kantola P et al.** Climacteric symptoms and sleep quality. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 219.
- Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O.** When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obst Gynecol* 1998; 178 (5): 1002.
- Porzio G, Toro G, Carta G, Patacchiola F, Moscarini M.** HRT as first-step treatment of insomnia in postmenopausal women. *Eur Menopause J.* 1997; 4(4): 145.
- Purdie DW, Empson JA, Crichton C, MacDonald L.** Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological wellbeing. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 735.



- Ramos D.** Viva a menopausa naturalmente. SP: Editora Augustus, 1998.
- Reimão R.** Durma Bem - Dicas para uma noite de sono feliz... SP: Editora Atheneu 1997.
- Shaver JLF, Giblin E, Paulsen V.** Sleep quality subtypes in midlife women. *Sleep* 1991;14(1): 18.
- Speroff L.** The Menopause: a signal for the future. In Lobo, A L. ed. *Treatment of the Postmenopausal Women*. New York: Raven Press, 1993, 1.
- Stocchero G.** Viver melhor após os 35 anos. SP: Editora Scipione, 1993.

**Tolosa H.** A menopausa. SP: Editora Contexto, 1998.

**Trien SF.** Menopausa a grande transformação. RJ: Editora Rosa dos Tempos, 3ª edição, 1994.

**Woodward S, Freedman RR.** The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep* 1994; 17(6): 497.

---

*Conflito de interesses: não relatado.*

---

Recebido em: 06/07/2000

Aprovado em: 16/02/2001

# Progesterona: Ação no Sistema Nervoso Central

Progesterone: Action on the Central Nervous System

Marcos Felipe Silva de Sá, Evaldo dos Santos

## RESUMO

A ação dos hormônios esteróides no sistema nervoso central (SNC) é assunto de importância fundamental para se entender as funções que estes hormônios exercem no organismo. Os hormônios esteróides agem no SNC através da interação com seus próprios receptores nucleares, de membrana ou através de receptores de outras substâncias. Já existem dados que confirmam a síntese cerebral de alguns esteróides como a progesterona. Sua ação se dá sobre seus receptores nucleares ou no receptor GABA<sub>A</sub>, mais especificamente o receptor GABA<sub>A</sub>, promovendo efeitos ansiolítico, anticonvulsivante e anestésico. Porém, para que sua ação seja mais eficaz precisa ser metabolizada, produzindo o 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -THP (3 $\alpha$ -hidroxi, 5 $\alpha$ -pregnane-20-one ou alopregnenolona) que age de forma mais potente que a progesterona sobre os mesmos receptores. Devido à complexidade do SNC, muitas evidências não estão confirmadas sobre ações e efeitos dos esteróides sobre este sistema; cada vez mais cresce a necessidade de estudos bem controlados nesta área.

**UNITERMOS:** Sistema nervoso central; Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA); Progesterona; Alopregnenolona (3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP).

## O Sistema Nervoso Central

A estrutura do sistema nervoso central (SNC) é uma das mais complexas do organismo humano. Seu estudo compreende interações entre os diversos sistemas realizadas por conexões nervosas, neurotransmissores e hormônios. Os neurônios são células altamente diferenciadas, com forma e tamanho distintos e com citoplasma bastante variável. As informações são recebidas pelos dendritos e enviadas através dos axônios por intermédio de substâncias químicas produzidas nos neurônios e liberadas nas fendas sinápticas, os chamados neurotransmissores. Várias substâncias têm esta função, como a acetilcolina, adrenalina, opióides, dopamina, serotonina e mais uma infinidade delas. A interação do SNC com as glândulas endócrinas se faz através da secreção de substâncias pelas células neuronais que vão exercer sua ação a distância, os neuro-hormônios. Os melhores exemplos são os fatores de liberação e inibição hipofisária secretados no espaço portal hipotálamo-hipófise, tais como a dopamina e os hormônios liberadores de gonadotrofinas (GnRH), de tireotrofinas (TRH) e de corticotrofinas (CRH) (Ferriani & Silva de Sá 1995).

O córtex constitui a maior massa e é dividido funcionalmente em zonas relacionadas aos diversos sistemas, quais sejam, olfativo, auditivo, visual, somatossensorial e motor. Além disso, exerce funções especializadas como mentais e comportamentais, realizadas através de conexões córtico-

corticais e o controle integrativo do sistema nervoso autônomo. O termo sistema límbico é utilizado para designar as regiões do córtex e subcórtex que integram as respostas emocionais com as funções vegetativas, incluindo a regulação endócrina. Há indícios de ligações anatômicas incluindo regiões corticais e subcorticais, tais como formação hipocampal, complexo amigdalóide, septo, hipotálamo, gânglios basais e córtices olfatórios e piriformes. Tal conjunto também é conhecido como cérebro visceral, pois controla operações fisiológicas internas como o registro de influências emocionais sobre operações do sistema nervoso autônomo e endócrino. Subcomponentes do sistema límbico também operam individualmente em funções mais precisas, como os gânglios basais e *neo-striatum*, incluindo os núcleos *caudatum*, *putamen*, *globus pallidum* e *nucleus lentiform*, que formam o sistema motor extrapiramidal (Ferriani & Silva de Sá 1995).

O hipotálamo localiza-se abaixo do tálamo, forma o teto e parte das paredes laterais do terceiro ventrículo. Cada metade do hipotálamo pode ser dividida em áreas denominadas anterior, tuberal, posterior e pré-óptica (Chusid 1985). Constitui-se na principal região de todo o sistema nervoso autônomo e regula funções básicas como: temperatura corporal, pressão arterial, ciclos sexuais e circadianos, sono, emoções e secreções hormonais da hipófise, além de informações sensoriais de vísceras internas.

No cérebro existem as enzimas 5 $\alpha$ -redutase e 3 $\alpha$ -hidroxiesteróide oxirredutase presentes nas células da glia e massa branca. Agem metabolizando a progesterona (P<sub>4</sub>) por reação de redução, produzindo o metabólito 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP (3 $\alpha$ -hidroxi,5 $\alpha$ -pregnane-20-one ou alopregnenolona), encontrado

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.  
Avenida Bandeirantes nº: 3900 - Campos Universitário, Ribeirão Preto, SP.  
CEP: 14049-900

no plasma e no cérebro em níveis variáveis em relação ao ciclo menstrual (Finn & Gee 1994). O estradiol parece facilitar a conversão de  $P_4$  em alopregnenolona em algumas áreas do SNC.

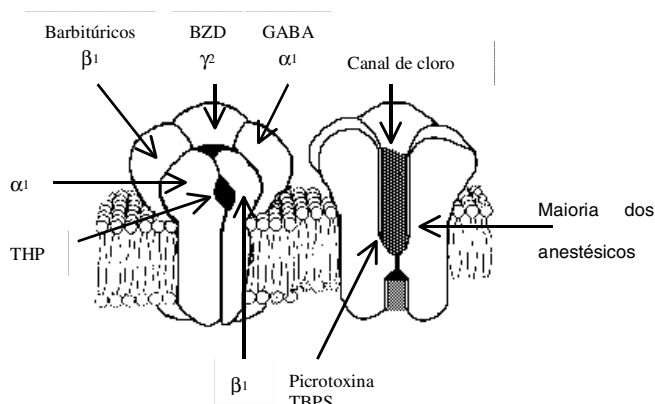
Já existem estudos que mostram síntese cerebral de esteróides neuroativos (Sanne & Krueger 1995). Nas células da glia são sintetizados colesterol, pregnenolona, progesterona e  $3\alpha,5\alpha$ -THP (Hu *et al*, 1987; Jung-Testas *et al*, 1989a; Jung-Testas *et al*, 1989b; Barnea *et al*, 1990).

Há portanto, duas origens para os esteróides encontrados no cérebro: origem periférica e origem central (neuroesteróides). A produção central de hormônios fornece níveis mais elevados no sítio de ação cerebral quando comparada aos níveis hormonais alcançados pela produção periférica. Assim a ação dos esteróides pode ser mais eficaz com a sua produção central (Finn & Gee 1994).

## Ação da Progesterona no SNC

Em estudos com modelos animais utilizando-se hormônio marcado, foram demonstrados receptores para progesterona em células do hipotálamo medial e nas células da região da eminência média (Bloom 1991). Também são encontrados no córtex, amígdala, hipocampo e *locus coeruleus*. São áreas associadas a reações emocionais, comportamento, aprendizado e regulação endócrina. A ação da progesterona naquelas áreas produz efeitos depressores sobre as mesmas funções.

A progesterona, como outros esteróides (estrogênio, androgênio, glicocorticóides e mineralocorticóides), ao entrar em contato com a célula alvo, atravessa a membrana celular por difusão simples. Em seguida transfere-se através do citoplasma para atingir a membrana nuclear, atravessa-a e liga-se ao receptor específico. Pode também interagir diretamente ou por ação de seu metabólito no receptor para o ácido  $\gamma$  aminobutírico (GABA) (Graham & Clarke 1997). O receptor  $GABA_A$  (figura 1) é um complexo de cinco subunidades que contém sítios de ligação para o ácido  $\gamma$ aminobutírico (GABA), barbituratos, benzodiazepínicos e a maioria dos anestésicos.



**Figura 1:** Esquema do receptor do ácido  $\gamma$ -aminobutírico A ( $GABA_A$ ) com suas 5 subunidades, sítios de ligação para o GABA, barbitúricos, benzodiazepínicos (BZD), picrotoxina, t-butil-biciclofosforotionato (TBPS), maioria dos anestésicos e alopregnenolona ( $3\alpha,5\alpha$ -THP) (Finn & Gee 1994).

A progesterona está associada a efeitos centrais ansiolíticos, anticonvulsivantes e em altas doses, a efeitos anestésicos. Em camundongos estes efeitos são secundários ao estímulo da progesterona nos receptores  $GABA_A$  (Kavaliers & Wiebe 1987).

Modelos experimentais demonstram a ação de esteróides sexuais na atividade convulsiva. A administração local de estrogênio no córtex de gato produz convulsão do tipo focal (Marcus *et al*, 1966). Dados clínicos e de experimentação animal sugerem que o estrogênio aumenta a atividade eletroencefalográfica epileptiforme, podendo precipitar a ocorrência de crises convulsivas, particularmente quando há comprometimento anatômico ou funcional prévio (Gama, 1998). Ao contrário, a progesterona está relacionada a diminuição da atividade convulsiva (Bäckström *et al*, 1984, Landgren *et al*, 1987). Por isso, observa-se que as crises convulsivas são mais freqüentes no período menstrual e pré-ovulatório das mulheres quando os níveis de progesterona são mais baixos, sendo menos freqüentes na fase lútea do ciclo menstrual. A freqüência das crises também pode aumentar durante os ciclos anovulatórios, pela exposição das estruturas límbicas temporais a um constante efeito estrogênico. Nestes casos os níveis de progesterona estão constantemente baixos (Gama, 1998).

O efeito depressor da progesterona se deve a ação de seu metabólito  $3\alpha,5\alpha$ -THP que, como dito anteriormente, é formado sistemicamente ou localmente no sistema nervoso central (Karavolas *et al*, 1979). Sua ação é demonstrada em células do hipocampo, medula espinhal, cerebelo e córtex frontal. Deste modo, este metabólito produz efeito depressor sobre o humor, ansiedade, atividade convulsiva e anestesia (Harrison & Simmonds 1984).

Receptores de membrana têm sido também identificados para a progesterona, sugerindo-se outros mecanismos de ação.

Além destes mecanismos a progesterona pode agir sobre o sistema de monoaminas sabidamente envolvidas na patogênese das alterações do humor. Atua aumentando a atividade da enzima monoaminoxidase (MAO), resultando em diminuição dos níveis de serotonina e assim produzindo efeito depressivo (Birge, 1994).

Quanto ao humor, a  $P_4$  natural ou sintética atua negativamente. Alterações cíclicas de ordem psíquica e física ocorridas na segunda metade do ciclo menstrual de algumas mulheres são conhecidas como síndrome de tensão pré-menstrual (Bäckström, 1994). Embora sua etiologia seja desconhecida, evidências mostram que há a participação deste hormônio esteróide agindo no SNC. Em casos de anovulação crônica espontânea os níveis de  $P_4$  são constantemente baixos, e estes sintomas, quando presentes, estão bem reduzidos (Muse *et al*, 1984). Quando usamos estrogênio associado a progesterona de forma cíclica como terapia de reposição hormonal em mulheres climatéricas que apresentavam, durante o menacme, sintomas de ordem psíquica na segunda metade do ciclo menstrual, a

progesterona usada na metade do esquema pode produzir sintomas semelhantes aos da idade fértil. O mesmo não acontece se o esquema for de estrogêniooterapia isolada (Hammarbäck *et al*, 1985).

Quanto à atividade anticonvulsiva, Bäckström (1976) observou menor número de convulsões em mulheres na fase lútea, período em que a  $P_4$  encontra-se em quantidade mais elevada. Mais tarde demonstrou-se que a administração de  $P_4$  em mulheres na fase lútea alterou benéficamente os traçados eletroencefalográficos (Bäckström *et al*, 1984). São provas do seu efeito anticonvulsivante. Estudo de eletrofisiologia em ratos machos Frye (1995), demonstrou que a administração de  $3\alpha,5\alpha$ -THP tem efeito anticonvulsivante, e que este efeito se dá mais via complexo receptor  $GABA_A$  do que via receptor intracelular da progesterona.

## Conclusões

A progesterona e a alopregnenolona agem no SNC via receptor intracelular da  $P_4$  e/ou via receptor  $GABA_A$  promovendo efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes e anestésicos. A progesterona pode também aumentar a atividade da enzima MAO e promover efeito depressivo. Devido à complexidade do SNC, muitas evidências não estão confirmadas sobre ações e efeitos dos esteróides neste sistema; cada vez mais cresce a necessidade de estudos bem controlados nesta área.

## ABSTRACT

The action of steroid hormones on the central nervous system (CNS) is a topic of fundamental importance for understanding the functions of these hormones in the organism. Steroids act on the CNS by interacting with their own nuclear receptors, or by acting through the receptor in the membrane or by using other substance receptors. Literature data have confirmed that progesterone acts on its own nuclear receptors and on the GABA receptor, more specifically the  $GABA_A$  receptor, promoting ansiolytic, anticonvulsant and anesthetic effects. Its action is mainly due to its active metabolite  $3\alpha,5\alpha$ -THP ( $3\alpha$ -hydroxy,  $5\alpha$ -pregnane-20-one or allopregnenolone) which acts in a more potent manner on the same receptors. Due to the complexity of the CNS, data about the actions and effects of steroids on this system have not been confirmed and there is a growing need for well-controlled studies in this area.

**UNITERMS:** Central nervous system;  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA); Progesterone; Allopregnenolone ( $3\alpha,5\alpha$ -THP).

## Referências Bibliográficas

- Bäckström T, Zetterlund B, Blom S, Romano M.** Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Arch Neurol Scand* 1984;69:240.
- Bäckström T.** Effects of natural and synthetic gestagens on mood and brain excitability. In: Berg G, Hamma M, editors. *The modern management of the menopause: a perspective for the 21<sup>st</sup> century*. London: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1994:295.
- Bäckström T.** Epileptic seizures in women in relation to variations of plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976;54:321.
- Barnea A, Hajibeigi A, Trant JM, Mason JI.** Expression of steroid metabolizing enzymes by aggregating fetal brain cells in culture: a model for developmental regulation of the progesterone  $5\alpha$ -reductase pathway. *Endocrinology* 1990;127:500.
- Birge SJ.** The role of estrogen deficiency in the aging central nervous system. In: Lobo RA editor. *Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects*. New York: Raven Press 1994:153.
- Bloom FE.** Neuroendocrine mechanisms: cells and systems. In: Yen SSC, Jaffe RB, editors. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991:1.
- Chusid JG.** Sistema nervoso central. In: Chusid JG, editor. *Neuroanatomia correlativa e neurologia funcional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan AS, 1985:1.
- Ferriani RA, Silva de Sá MF.** Neuroendocrinologia: climatério. *ARS Cvrandi* 1995:11. Suplemento fevereiro.
- Finn DA, Gee KW.** The significance of steroid action at the  $GABA_A$  receptor complex. In: Berg G, Hamma M, editors. *The modern management of the menopause: a perspective for the 21<sup>st</sup> century*. London: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1994:301.
- Frye CA.** The neurosteroid  $3\alpha,5\alpha$ -THP has antiseizure and possible neuroprotective effects in animal model of epilepsy. *Brain Res* 1995;696:113.
- Gama PD.** Disfunção endócrina reprodutiva e as epilepsias. *Reprod Clim* 1998;13:92.
- Graham JD, Clarke CL.** Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997;18:502.
- Hammarbäck S, Bäckström T, Holst J, Von Schoultz B, Lyrenäs S.** Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:515.
- Harrison NL, Simmonds MA.** Modulation of the GABA receptor complex by a steroid anesthetic. *Brain Res* 1984;323:287.

- Hu ZY, Borreau E, Jung-Testas I, Robel P, Baulieu EE.** Neurosteroids: oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:8215.
- Jung-Testas I, Hu ZY, Baulieu EE, Robel P.** Neurosteroids: biosynthesis of pregnenolone and progesterone in primary cultures of rat glial cells. *Endocrinology* 1989a; 125:2082.
- Jung-Testas I, Hu ZY, Baulieu EE, Robel P.** Steroid synthesis in rat brain cell cultures. *J Steroid Biochem* 1989b;34:511.
- Karavolas HJ, Hodges DR, O'Brien DJ, Mackenzie KM.** In vivo uptake of [<sup>3</sup>H]-progesterone and dihydroprogesterone by rat brain and pituitary and effects of estradiol and time: tissue concentration of progesterone itself or specific metabolites?. *Endocrinology* 1979;104:1418.
- Kavaliers M, Wiebe J.** Analgesic effects of the progesterone metabolite, 3 $\alpha$ -hidroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one, and possible modes of action in mice. *Brain Res* 1987; 415:393.
- Landgren S, Aasly J, Bäckström T, Dubrovsky B, Danielsson E.** The effects of progesterone and its metabolites on the interictal epileptiform discharge in the cat's cerebral cortex. *Acta Physiol Scand* 1987;131:33.
- Marcus EM, Watson CW, Goldman PL.** Effects of steroids on cerebral electrical activity; epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the cat and rabbit. *Arch Neurol* 1966;15:521.
- Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, Yen SSC.** The premenstrual syndrome, effects of 'medical ovariectomy'. *N Engl J Med* 1984;311:1345.
- Sanne JL, Krueger KE.** Expression of cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme and 3 $\beta$ -hidroxy steroid dehydrogenase in the rat central nervous system: a study by polimerase chain reaction and *in situ* hibridization. *J Neurochem* 1995;65:528.
- 
- Conflito de interesses: não relatado.*
- 

Recebido em: 08/06/2000

Aceito em: 19/02/2001

## Anúncio

## Anúncio

# Estimulação Ovariana em Ciclos de Fertilização Assistida

Ovarian Stimulation in Assisted Fertilization Cycles

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

## RESUMO

Diversos esquemas de estimulação ovariana são atualmente utilizados em ciclos de fertilização assistida. As principais diferenças entre os esquemas estão relacionadas ao tipo da gonadotrofina e ao análogo do GnRH utilizados, assim como à dose e forma de administração destas medicações. O presente estudo tem como objetivo comparar os resultados obtidos com a utilização destes esquemas.

**UNITERMOS:** Indução da Ovulação; Fertilização *in vitro*; Gonadotrofinas; Análogo do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

## Introdução

Os esquemas de indução da ovulação utilizados em ciclos de fertilização assistida são denominados de superovulação, hiperovulação ou hiperestimulação ovariana, pois têm como objetivo hiperestimular os ovários para se obter um número adequado de oócitos e conseqüentemente de embriões, o que irá ser um fator determinante na chance de gravidez com o tratamento.

As gonadotrofinas utilizadas nos esquemas de indução multifolicular são o hMG, o FSH puro urinário (FSHu) e o FSH recombinante (FSHr). As doses elevadas de gonadotrofinas empregadas nos esquemas de hiperestimulação ovariana possibilitam o recrutamento de um número maior de folículos no início do ciclo e, mantendo-se este estímulo, evitam o processo natural de seleção do folículo dominante, fazendo com que vários folículos atinjam o estágio pré-ovulatório.

A utilização dos análogos do GnRH (GnRHa) em ciclos hiperestimulados marcou o início da abordagem moderna na reprodução assistida pois, além de reduzirem para menos de 2% a incidência dos picos endógenos de LH, possibilitaram o aumento do número de folículos pré-ovulatórios, número de oócitos obtidos e, como conseqüência, melhor eficácia da fertilização *in vitro* (FIV). Outra vantagem importante da utilização dos análogos é a praticidade de se programar os ciclos e as punções ovarianas. A forma de administração do GnRHa irá depender do tipo de droga utilizada, podendo variar com relação à época de início, duração, periodicidade, dose e via de administração. Os esquemas mais freqüentemente utilizados são o protocolo longo, o protocolo curto e o protocolo ultra-curto (*flare-up*). A seguir procuramos discutir as evi-

dências da literatura em relação aos seguintes aspectos:

1. Tipo de gonadotrofina
2. Tipo de análogo do GnRH e a maneira de utilizá-lo
3. Dosagem da gonadotrofina e forma de utilizá-la (esquemas *step-up* e *step-down*)

## 1. Tipo de Gonadotrofina

As formulações disponíveis contêm o FSH em combinação com o LH ou o FSH isoladamente. Ambas as formulações podem ser obtidas através da urina de mulheres na menopausa, enquanto aquelas contendo apenas o FSH podem ser derivadas também da tecnologia do DNA recombinante. O FSHr tem como vantagens sobre as gonadotrofinas urinárias menor variabilidade entre diferentes lotes da medicação e maior grau de pureza. Diversos estudos compararam a eficácia dessas formulações no que diz respeito à estimulação ovariana e às taxas de gravidez.

## hMG X FSHu

Postula-se que a atividade luteinizante do LH presente nas gonadotrofinas menopáusicas humanas (hMG) possa influir negativamente sobre os resultados obtidos através das técnicas de reprodução assistida. Com o objetivo de investigar esta hipótese, alguns estudos compararam os resultados obtidos com a utilização do hMG e do FSHu em ciclos de FIV. Segundo a metanálise realizada por Daya *et al.* (1995), que incluiu 8 estudos prospectivos randomizados, a utilização do FSHu está associada a melhores resultados de gravidez clínica em ciclos de FIV em comparação ao hMG. Entretanto, estudos posteriores comparando os resultados obtidos com a utilização do FSHu ou hMG demonstraram resultados variáveis.

Endereço para Correspondência: Clínica Pró-Criar / Mater Dei  
Rua Alvarenga Peixoto 1365  
CEP 30.180-121 - Belo Horizonte - Minas Gerais  
TeleFax: (31) 292-5299  
E-mail: pro-criar@fiv.com.br



Daya *et al* (1995) realizaram um estudo prospectivo e randomizado com 232 casais inférteis, dos quais 115 utilizaram o FSHu e 117 o hMG. Observou-se taxa de fertilização estatisticamente maior no grupo que utilizou FSHu e também maior taxa de gravidez por transferência (22,7% versus 15,4%), embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Westergaard *et al.* (1996) realizaram um estudo prospectivo e randomizado com 218 casais inférteis, sendo que 114 pacientes utilizaram o hMG e 104 pacientes o FSH urinário ultra-purificado (FSHu-HP). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação ao número de dias de indução, número de ampolas utilizadas e número de oócitos captados. A taxa de fertilização foi significativamente maior no grupo que utilizou hMG (56 versus 50%), assim como o número de pré-embriões disponíveis para transferência (4,0 versus 3,2). A taxa de gravidez clínica por ciclo também foi maior no grupo que utilizou hMG (33% versus 29%), embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. As taxas de aborto e implantação foram similares nos dois grupos. Em outro estudo (Bragatee *et al.*, 1998), observou-se maior taxa de gravidez clínica (32,9%) e nascimento (26,0%) no grupo que utilizou FSHu em comparação ao grupo que utilizou hMG (23,4% e 18,5%, respectivamente), embora estas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Portanto, embora a maioria dos estudos demonstre melhores resultados obtidos com a utilização do FSHu em comparação ao hMG, não existe uma consistência de resultados na literatura que nos permita atestar a superioridade de uma gonadotrofina sobre a outra no que diz respeito aos resultados de fertilização assistida.

Por outro lado, os níveis de estradiol sérico no dia do HCG parecem ser mais elevados com utilização de hMG em comparação ao estímulo com FSHu (Agrawal *et al.*, 1998; Sills *et al.*, 1998), fato que poderia ter como repercussão maior incidência da síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) entre as usuárias de hMG. Entretanto, Balasch *et al* (1996) não observaram diferença nos níveis de estradiol entre os dois grupos e Agrawal *et al* (1998) não reportaram diferença na incidência da SHO com a utilização do FSHu ou do hMG. Estudos são necessários para se comparar as incidências da SHO com a utilização de hMG e FSHu.

## FSHu X FSHr

Um grande estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado (Out *et al.*, 1995) comparou os resultados obtidos com a utilização do FSHu e do FSHr. Um maior número de oócitos foi obtido das pacientes que receberam o FSHr, as quais utilizaram também uma dose total menor de FSH e apresentaram um período de tratamento mais curto. As pacientes que receberam FSHr obtiveram também maior número de embriões de boa qualidade, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação às taxas de implantação e gravidez. Entretanto, incluindo-se os ciclos de congelamento embrionário na análise, as taxas de gravidez

foram significativamente maiores no grupo que utilizou o FSHr.

Uma metanálise que incluiu três estudos multicêntricos, prospectivos e randomizados (Out *et al.*, 1997), demonstrou que a incidência de gestações com mais de 12 semanas por ciclo iniciado foi significativamente maior no grupo que utilizou FSHr (22,9%) em relação ao grupo que utilizou FSHu (17,9%).

Bergh *et al* (1997), em um estudo prospectivo e randomizado, demonstraram que a utilização do FSHr é mais efetiva que a utilização do FSHu-HP, no que diz respeito ao recrutamento folicular, ao número de oócitos captados e ao número de embriões clivados e transferidos. Além disso, o número de ampolas de FSH e o número de dias de tratamento foram menores no grupo que utilizou o FSHr. Entretanto, também não houve diferença estatisticamente significativa com relação às taxas de gravidez por ciclo iniciado e por transferência embrionária: 45% e 48%, respectivamente, no grupo que utilizou o FSHr; 37% e 47%, respectivamente, no grupo que utilizou o FSHu.

Outro estudo randomizado duplo-cego (Franco *et al.*, 1999) demonstrou maior taxa de gravidez clínica com a utilização do FSHr, embora a diferença também não tenha sido estatisticamente significativa.

Uma recente metanálise (Daya & Gunby, 1999) demonstrou que as taxas de gravidez com a utilização do FSHr são 20% mais altas em comparação às taxas obtidas com a utilização do FSHu (OR 1,2, 95% IC 1,1-1,5).

Um recente estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego realizado por Frydman *et al* (2000) demonstrou maior número de oócitos captados e embriões obtidos, menor número de ampolas e menor período de estimulação no grupo que utilizou FSHr em relação ao grupo que utilizou FSHu-HP. Entretanto, não houve diferenças estatisticamente significativas com relação às taxas de gravidez por ciclo, abortamento e gravidez clínica por ciclo entre os dois grupos (27,3%, 7,9% e 18,0% com FSHu e 23,0%, 5,7% e 18,0% com FSHr, respectivamente). Neste estudo, um dado interessante foram os níveis mais elevados de estradiol no dia do HCG observados no grupo que utilizou o FSHr e a maior incidência de SHO grave neste mesmo grupo de pacientes, fato que pode estar relacionado à maior potência farmacológica do FSHr.

Segundo Out *et al* (1995), uma dose de 50 UI de FSHr equivaleria à dose de 75 UI de FSHu. Entretanto, Jacob *et al* (1998) realizaram um estudo onde se adotou esta equivalência e demonstraram melhores resultados com a utilização do FSHu. Portanto, se existe maior atividade farmacológica das gonadotrofinas recombinantes em comparação às gonadotrofinas urinárias, esta não parece ser tão acentuada.

Com relação aos resultados obtidos em pacientes não respondedoras com níveis normais de FSH, Raga *et al* (1999) demonstraram superioridade do FSHr em relação ao FSHu, com utilização de menor dose total de gonadotrofinas, menor tempo de tratamento, maior número de oócitos, maior número de embriões de boa qualidade e maiores taxas de gravidez (33 versus 7%) e implantação (16 versus 3%).

Os resultados destes estudos demonstram maior eficácia do FSHr em relação ao FSHu em esquemas de

hiperestimulação ovariana para ciclos de fertilização assistida, com obtenção de maior número de oócitos e embriões utilizando-se uma dose total menor. Entretanto, a maioria dos estudos não demonstrou diferença estatisticamente significativa nas taxas de gravidez e, por isso, a opção pelo tipo de gonadotrofina a ser utilizada dependerá basicamente da relação custo/benefício. Devido à maior probabilidade de se obter maior número de embriões utilizando-se o FSHr, deve-se dar preferência a esse tipo de gonadotrofina nos serviços que dispõem de técnicas de criopreservação e quando este for o desejo da paciente, ou quando a opção for pela transferência de blastocistos, pois obtendo-se um número maior de embriões haverá maior chance de se obter blastocistos para transferência. Por outro lado, em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, deve-se dar preferência às formulações contendo também LH, pois este hormônio é indispensável para a produção de androgênios pela teca, os quais são convertidos em estrogênios sob influência do FSH através da aromatase, teoria classicamente conhecida como “sistema das duas células”. O FSHr parece ter uma potência maior em relação ao FSHu, embora a dose de 50 UI de FSHr parece não se equivaler à dose de 75 UI de FSHu. Em casos de pacientes com história de má resposta à estimulação ovariana, a opção pelas gonadotrofinas recombinantes é mais desejável.

## 2. Tipo de Análogo do GnRH

A utilização de análogos do GnRH (GnRHa) é praticamente mandatória em ciclos de fertilização assistida, estando associada a uma menor incidência de ciclos cancelados, pois impede a ocorrência do pico endógeno do LH, a um maior número de oócitos captados e a maiores taxas de gravidez por ciclo e por transferência (Hughes *et al*, 1992; Tan *et al*, 1994). Os análogos podem ser administrados diariamente, por via subcutânea ou intranasal, ou em dose única por via subcutânea ou intramuscular, através das formulações de depósito.

## Dose e Via de Administração

As doses utilizadas para a dessensibilização hipofisária em ciclos de fertilização assistida são derivadas de protocolos originalmente designados para o tratamento do câncer de próstata. Estudos têm demonstrado que a utilização de uma dose menor evitaria o efeito direto dos análogos sobre os ovários e oócitos, além de reduzir o custo final do tratamento, pois esta menor dessensibilização implicaria em menor gasto de gonadotrofinas.

Janssens *et al* (1998), em um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, demonstrou que doses reduzidas de triptorelina (de até 15 µg) foram suficientes para impedir o pico prematuro de LH. Este estudo também demonstrou uma dose-resposta estatisticamente significativa com relação ao número de oócitos, taxa de fertilização, número de embriões e

taxa de implantação, sendo que o grupo que utilizou a maior dose do análogo necessitou de uma dose total maior de FSH e de um período mais longo de estimulação.

Em um estudo com pacientes más-responderas, Scott & Navott (1994) utilizaram 20 µg de acetato de leuprolida (AL) a cada 12 horas, que corresponde a 2% da dose habitual, posteriormente à utilização de contraceptivo hormonal oral (CHO) durante um mês. O AL era iniciado no dia 2 do ciclo e mantido até o dia da administração do HCG, e no quarto dia do ciclo as pacientes iniciavam o uso de gonadotrofinas exógenas. A grande maioria das pacientes apresentou melhor resposta ovariana, representada por maior pico de estradiol nos dias 2 e 3 da estimulação e no dia do HCG, maior número de folículos maduros e maior número de oócitos captados. Além disso, houve diminuição significativa do número de dias de indução e do número de ampolas de gonadotrofinas utilizadas. Não se detectou pico prematuro de LH em nenhuma das pacientes. Por fim, houve maior número de embriões transferidos nessas pacientes, com obtenção de 4 gestações clínicas em 30 transferências.

Uma metanálise realizada por Daya (1997) não demonstrou diferença significativa utilizando-se o GnRHa em administrações diárias ou na forma de depósito. Entretanto, alguns estudos mostram melhores resultados com a administração diária do GnRHa (Valthier & Lefebvre, 1989; Devreker *et al*, 1996).

Frydman *et al* (1998) observaram em seu estudo que o grupo de pacientes que utilizou o GnRHa *depot* necessitou de maior número de ampolas de FSHr em relação ao grupo que utilizou o GnRHa em administrações diárias, provavelmente devido ao maior bloqueio causado pelas formulações de depósito. Além disso, após ocorrida a supressão hipofisária, há uma redução na dose necessária para se manter esta supressão, e esta redução não é possível quando são empregadas as formulações de depósito.

## Protocolo Curto X Longo

Os protocolos curtos de hiperestimulação ovariana têm como objetivo aproveitar o efeito estimulatório inicial do GnRHa sobre a secreção de gonadotrofinas (efeito *flare-up*) que ocorre previamente à dessensibilização hipofisária. As gonadotrofinas podem ser administradas 2 a 3 dias após o início do análogo ou juntamente com o análogo no dia 3 do ciclo, com o objetivo de potencializar o efeito das gonadotrofinas sobre o recrutamento e crescimento foliculares. Os protocolos curtos apresentam como vantagens o período mais curto de estimulação e menor dose total de gonadotrofinas, tendo como consequência uma redução do custo final do tratamento.

Os protocolos longos de hiperestimulação ovariana têm como objetivo promover uma dessensibilização hipofisária previamente à estimulação com gonadotrofinas. A administração do análogo pode ser iniciada no 1º dia do ciclo ou na fase lútea média do ciclo prévio à estimulação. Em pacientes anovulatórias, recomenda-se iniciar a administração do GnRHa

no 1º dia do ciclo.

Uma metanálise realizada por Hughes *et al* (1992) demonstrou resultados similares entre os dois protocolos. Em outra metanálise, Daya (1997) demonstrou que os resultados de gravidez utilizando-se o protocolo longo são superiores aos obtidos com a utilização do protocolo curto de estimulação. Entretanto, comparando-se apenas os resultados de estudos que utilizaram o protocolo longo iniciado na fase lútea com os resultados obtidos com o protocolo curto, não houve diferença estatisticamente significativa. É interessante notar que nesta metanálise também não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados obtidos com o protocolo longo iniciado na fase lútea ou folicular. Cramer *et al* (1999) realizaram um estudo multicêntrico comparando os dois protocolos e observaram 11% menos oócitos captados e 35% de redução na taxa de gravidez clínica com a utilização do protocolo curto em relação aos resultados obtidos com o protocolo longo. Entretanto, a avaliação só foi possível em um dos 3 centros participantes, onde 53,9% das pacientes que utilizaram o protocolo curto tinham idade acima de 35 anos, enquanto que esta porcentagem foi de 44,4% no grupo que utilizou o protocolo longo, fato que pode ter influenciado os resultados do estudo. Além disso, dois centros adotavam preferencialmente o protocolo longo e o outro adotava preferencialmente o protocolo curto, fato que também pode ter interferido nos resultados finais do estudo. Por outro lado, houve maior gasto de ampolas de gonadotrofinas no grupo que utilizou o protocolo longo.

Uma possível explicação para os melhores resultados obtidos com o protocolo longo seria o efeito deletério do aumento do LH no início da estimulação promovido pelo efeito *flare-up* do GnRHa que ocorre nos protocolos curtos de estimulação. Este efeito pode levar ao resgate do corpo lúteo e aumento na síntese de androgênios tecais, os quais prejudicariam a foliculogênese (Filicori *et al*, 1996). Entretanto, a utilização de um CHO previamente à estimulação impediria a ocorrência de ovulação no ciclo anterior, evitando assim este efeito indesejável (Scott & Navott, 1994). Leondires *et al* (1999) compararam os resultados obtidos com a utilização de um protocolo curto com microdoses de GnRHa e utilização de CHO previamente à estimulação com os resultados obtidos com o protocolo longo iniciado no meio da fase lútea. Os autores observaram maior taxa de gravidez com a utilização do protocolo longo, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (54% versus 37%), e maior taxa de cancelamento com a utilização do protocolo curto (22,5% versus 8,2%). Entretanto, neste estudo as pacientes que utilizaram o protocolo longo eram ligeiramente mais jovens.

Os protocolos curtos utilizando microdoses de GnRHa parecem apresentar maior eficácia em mulheres com história de má resposta em ciclos anteriores com utilização do protocolo longo, além de propiciarem um menor gasto de gonadotrofinas (Scott & Navot, 1994).

Tendo em vista o resultados desses estudos, deve-se dar preferência à administração diária dos GnRHa, a qual possibilita a redução da dose após o início da administração das gonadotrofinas. A dose rotineiramente utilizada parece ser

excessiva para a supressão hipofisária, podendo inclusive provocar efeitos deletérios sobre os ovários e oócitos. A utilização de doses menores do GnRHa implica em menor gasto de gonadotrofinas por ciclo, mas estudos são necessários para se estabelecer a dose mínima necessária para o bloqueio hipofisário. Parece haver melhores resultados com a utilização do protocolo longo em relação ao protocolo curto, embora não haja consenso na literatura. Protocolos curtos de estimulação devem ser reservados às pacientes com tendência à má resposta à estimulação ovariana, devendo-se sempre utilizar um CHO no ciclo prévio à estimulação.

### 3. Step-up e Step-down

Atualmente, muito se discute a respeito dos possíveis efeitos deletérios das altas concentrações de estradiol alcançadas nos ciclos de hiperestimulação ovariana para FIV. A comparação entre os resultados de implantação de pacientes que se submeteram à FIV e de pacientes que realizaram programas de doação de oócitos com reposição hormonal mostra melhores taxas de implantação e gravidez neste último grupo. Pressupõe-se que as taxas supra-fisiológicas de estradiol e a relação alterada estradiol/progesterona estejam associadas à diminuição da receptividade endometrial e, conseqüentemente, diminuição das taxas de gravidez. De fato, já foi bem demonstrado que níveis séricos de estradiol acima de 3.000 pg/ml no dia do HCG alteram a receptividade endometrial sem alterar a qualidade embrionária (Simon *et al*, 1995). Assim sendo, com o objetivo de reduzir os níveis de estradiol durante a fase de implantação, foi desenvolvido o protocolo de estimulação denominado *step-down*, o qual se baseia na utilização de doses decrescentes de gonadotrofinas, ao contrário dos protocolos *step-up* e *standard* (Simon *et al*, 1998 – figura 1).

#### Esquema Step-Down (gonodotrofinas em unidades):

|                    |     |     |     |     |     |     |    |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Dia do tratamento: | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7  |
| Unidades:          | 300 | 225 | 150 | 150 | 110 | 110 | 75 |

#### Esquema Standard (gonodotrofinas em unidades):

|                    |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dia do tratamento: | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   |
| Unidades:          | 300 | 300 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |

**Figura 1** - Esquemas *Step-Down* e *Standard*

Doses crescentes de gonadotrofinas elevam o limiar do FSH e aumentam a “janela” de recrutamento folicular. Desta forma, a *pool* folicular apresentará folículos maiores que irão alcançar a maturidade, mas também folículos pequenos que produzirão mais estradiol. O princípio do protocolo *step-down* é diminuir o período em que a “janela” de recrutamento folicular permanece “aberta” impedindo, assim, o recrutamento de folículos em momentos diferentes (Fauser *et al*, 1993).

Reduzindo-se a dose de gonadotrofinas e conseqüentemente a janela de recrutamento, o número de folículos será relativamente menor pois os folículos menores irão se atresiar. Este processo tenta mimetizar o que ocorre naturalmente. O objetivo hipotético final é obter taxas de estradiol mais baixas que não interfiram no processo de implantação.

---

## ABSTRACT

Nowadays several ovarian stimulation schemes are used in assisted fertilization cycles. The main difference between these schemes is related to the gonadotropin and to the GnRH analog used, and also to the dose and administration form of these drugs. The objective of this study is to compare the results of these schemes.

**UNITERMS:** Ovulation Induction; In vitro Fertilization; Menotropins; GnRH Analog.

---

## Referências Bibliográficas

- Agrawal R, Conway GS, Engmann L, et al.** Implications of using follicle-stimulating hormone preparations depleted of luteinizing hormone to achieve follicular growth in in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 9.
- Bagratee JS, Lockwood G, López Bernal A, et al.** Comparison of highly purified FSH (metrodin-high purity) with pergonal for IVF superovulation. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 65.
- Balasz J, Fábregues F, Creus M, et al.** Pure and highly purified follicle-stimulating hormone alone or in combination with human menopausal gonadotrophin for ovarian stimulation after pituitary suppression in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1996 Nov 11: 11 2400.
- Bergh C, Howles CM, Borg K, et al.** Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F®) versus highly purified urinary FSH (Metrodin® HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133.
- Cramer DW, Powers DR, Oskowitz SP, et al.** Gonadotropin-releasing hormone agonist use in assisted reproduction cycles: the influence of long and short regimens on pregnancy rates. *Fertil Steril* 1999; 72: 83.
- Daya S, Gunby J, Hughes EG, et al.** Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for *in vitro* fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 347.
- Daya S, Gunby J, Hughes EG, et al.** Randomized controlled trial of follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotrophin in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 1392.
- Daya S, Gunby J.** Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Human Reprod* 1999; 14: 2207.
- Daya S.** Optimal protocol for gonadotropin releasing hormone agonist use in ovarian stimulation. In: *In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction* (Gomel V, Cheung PCK, eds). Bologna (Italy): Monduzzi Editore, 1997; 405: 15.
- Devreker F, Govaerts I, Bertrand E, et al.** The long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues impaired the implantation rate. *Fertil Steril* 1996; 65: 122.
- Fausser BCJM, Donderwinkel P, Schoot DC.** The step-down principle in gonadotropin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 309.
- Filicori M, Flamigni C, Cognigni GE, et al.** Different gonadotropin and leuprorelin ovulation induction regimens markedly affect follicular hormone levels and folliculogenesis. *Fertil Steril* 1996; 65: 387.
- Franco JG, Baruffi RLR, Coelho J, et al.** A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH. *Abstract Book of the 11<sup>th</sup> World Congress on In Vitro Fertilization and Human Reproductive Genetics* 1999; 89 (Abstract O-055).
- Frydman R, Howles CM, Truong F for The French Multicentre Trialists.** A double blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH/ Gonal-F®) and highly purified urinary FSH (Metrodin® HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15: 520.
- Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, et al.** The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58: 888.
- Jacob S, Drudy L, Conroy R, Harrison RF.** Outcome from consecutive in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection attempts in the final group treated with recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13: 1783.
- Janssens RMJ, Lambalk CB, Vermeiden JPW, et al.** Dose-finding study of triptorelin-acetate for prevention of premature LH surge: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled study. *Hum Reprod* 1998; 14 (suppl 1).
- Leondires MP, Escalpes M, Segars JH, et al.** Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72: 1018.

- Out HJ, Driessen SGAJ, Mannaerts BMJL, Coelingh Bennick HJT.** Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin beta, Puregon®) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins. *Fertil Steril* 1997; 68: 138.
- Out HJ, Mannaerts BMJL, Driessen SGAJ, et al.** A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle-stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 3102.
- Raga F, Bonilla-Musoles F, Casañ EM, Bonilla F.** Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1431.
- Scott RT, Navot D.** Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994; 61: 880.
- Sills ES, Schattman GL, Veeck LL, et al.** Characteristics of consecutive in vitro fertilization cycles among patients treated with follicle-stimulating hormone (FSH) and human menopausal gonadotropin versus FSH alone. *Fertil Steril* 1998; 69: 831.
- Simon C, Cano F, Valbuena D, et al.** Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum estradiol levels in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2432.
- Simon C, Garcia Velasco JJ, Valbuena D, et al.** Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *Fertil Steril* 1998; 70: 234.
- Tan SL, Maconochie N, Doyle P, et al.** Cumulative conception and live-birth rates after in vitro fertilization with and without the use of long, short and ultra-short regimens of the gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 513.
- Valthier D, Lefebvre G.** The use of gonadotropin-releasing hormone analogs for in vitro fertilization: comparison between the standard form and long-acting formulation of D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* 1989; 51: 100.
- Westergaard LG, Erb K, Laursen S, et al.** The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1209.

---

*Conflito de interesses: não relatado.*

---

Recebido em: 24/05/2000  
Aprovado em: 21/02/2001

# Anticoncepção Hormonal: História, Evolução e Novos Conceitos

Hormonal Contraception: New Concepts

Helena von Eye Corleta<sup>(1)</sup>, Edison Capp<sup>(2)</sup>

## RESUMO

Avanços importantes na contracepção foram realizados nos últimos anos. Contudo, ainda um grande número de mulheres tem gestações não planejadas. Mesmo os mais novos anticoncepcionais orais para serem efetivos dependem de uma complexa interação entre atitudes, valores e conhecimentos da paciente e do agente de saúde que a acompanha. O conhecimento da história dos anticoncepcionais orais auxiliará aos profissionais da área da saúde a compreenderem seus mecanismos de ação, suas indicações e efeitos adversos, promovendo assim o planejamento familiar efetivo. Este é um trabalho de revisão sobre a história da anticoncepção hormonal oral, sua evolução e novos conceitos.

**UNITERMOS:** estrogênio, progesterona, anticoncepção, contracepção oral.

## Introdução

Avanços importantes na contracepção foram realizados nos últimos anos. Contudo, um grande número de mulheres tem gestações não planejadas, sendo que muitas destas mulheres referem o uso de método anticoncepcional. O método anticoncepcional reversível mais utilizado em todo o mundo é o anticoncepcional oral (ACO), apenas na China, o uso do dispositivo intra-uterino (DIU) é mais freqüente do que o de ACO.

Nos países em desenvolvimento vivem 76% da população mundial. Estes países são responsáveis por 85% dos nascimentos, 95% das mortes materno-infantis e por 99% da mortalidade materna mundial. Analisando estes números fica evidente o impacto de um planejamento familiar efetivo sobre a mortalidade materna, neonatal e infantil em países como o Brasil (Dicsfaluz, 1989).

## História da Anticoncepção Hormonal

O conceito de anticoncepção hormonal está próximo de completar 100 anos. Foi no início do século que pioneiros realizaram experimentos que permitiriam posteriormente a anticoncepção hormonal.

O primeiro destes foi o austríaco Ludwig Haberland (1885-1932). Professor de Fisiologia, ele transplantou ovários

de coelhas prenhas no dorso de coelhas férteis, não prenhas. Estas coelhas tornaram-se inférteis por quase 3 meses apesar de coitos repetidos (1922). Haberland, entusiasmado com os resultados deste primeiro experimento, passou a injetar extratos de corpo lúteo e de placenta em vacas, cobaias e coelhas, obtendo o que ele denominou “esterilização hormonal”, reversível com o tempo. No final da década de 20, em colaboração com o laboratório Richter de Budapeste, sintetizou um extrato de placenta, o qual denominou “infecundin”, que era ativo por via oral em ratas. Haberland insistiu para que fossem realizados ensaios clínicos com esta medicação. Sua morte precoce, em 1932, aos 47 anos retardou em 20 anos o desenvolvimento da anticoncepção hormonal (Simmer, 1970).

Após 1935 os esteróides sexuais naturais passaram ser utilizados na clínica. Kurzrok demonstrou que a estrona e injeções de progesterona inibiam a ovulação pós-coito em coelhas. Em 1938, Kurzrok e Wilson, observaram que a dismenorréia funcional só ocorria na presença de corpo lúteo, e preconizaram o uso de esteróides como anovulatórios para o tratamento da dismenorréia, ainda sem fins contraceptivos (Dicsfaluz, 1982).

Os esteróides apesar de disponíveis tinham pouca atividade por via oral, o que limitava seu uso clínico. A progesterona e a testosterona eram produzidas a partir do colesterol por técnicas muito trabalhosas. O estradiol era isolado da urina de égua preta (litros de urina para quantidades mínimas de hormônio). Os primeiros esteróides ativos por via oral foram sintetizados em 1938, quando Dodds e colaboradores sintetizaram o dietilbestrol (Dodds *et al*, 1938). Inhoffen e Hollweg, adicionando um grupo etinil ao carbono 17 do estradiol e da testosterona, sintetizaram o etinilestradiol e a etiniltestosterona respectivamente (Inhoffen & Hollweg, 1938).

Em 1939, Russel Marker, químico americano, trabalhava no sul do México fazendo pesquisas com um grupo de esteróides chamado sapogeninas. Russel observou que os índios mexicanos utilizavam uma planta, “cabeza de negro”, que continha alta concentração de sapogeninas, para a lava-

<sup>(1)</sup> Gerar – Centro de Reprodução Assistida e Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

<sup>(2)</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Universidade Luterana do Brasil, Porto Alegre, Brasil

Endereço para correspondência:

Dra. Helena Corleta

Rua Ramiro Barcelos, 910 cj 905

90035-001 – Porto Alegre – RS – Brasil

FAX: 0055 (51) 311-6588

gem de roupas. Então, Russel deteve sua atenção em uma sapogenina em especial, o diosgenin, que apresentava o núcleo do colesterol com uma cadeia lateral diferente. Em uma série de experimentos ele desenvolveu um método para degradação desta cadeia lateral e obteve a progesterona. O método de purificação era simples e o diosgenin particularmente abundante em uma raiz (Marker & Rohrmann, 1939). Procurou, então, o laboratório Parke-Davies, o qual não se interessou pela sua descoberta. Russel retornou ao México e junto com o laboratório Hormona formou a indústria farmacêutica Synthex (synthesis + México). Esqueceu, entretanto, de patentear sua descoberta e logo sua metodologia foi copiada. Dois anos após a descoberta, desiludido, abandonou o laboratório e a química, dedicou-se até o fim da vida ao comércio de manufaturados de prata mexicanos.

Carl Djerassi em 1949, trabalhando na Synthex, descobriu como sintetizar a testosterona a partir do diosgenin. Em 1951, retirando o carbono 19 da testosterona, sintetizou a 19-nortestosterona, que tinha atividade progestogênica. Baseado nos trabalhos Inhoffen e Hollweg, ele adicionou um grupo etinil ao carbono 17 da 19 nortestosterona, criando a noretisterona ou noretindrona. Este foi o primeiro progestogênio com boa atividade via oral. Em 1952 sintetizou o noretinodrel (uma liga dupla entre os carbonos 5 e 10 e não entre 4 e 5 como na noretisterona) (Djerassi *et al*, 1951). Em 1953, existiam no mercado hormônios com boa biodisponibilidade por via oral e que causavam anovulação, entretanto, ninguém cogitava em usá-los como contraceptivos. Faltava incentivo social e financeiro (Dicsfaluzny, 1982).

O papel de Margaret Sanger foi fundamental. Esta enfermeira americana, defensora dos direitos das mulheres, foi quem fundou a primeira clínica de planejamento familiar nos Estados Unidos. Conseguiu um investimento de US\$ 115000,00 para que Gregory Pincus, um biólogo, pesquisasse um método eficaz e reversível para o controle da natalidade. Esta foi uma quantia irrisória para uma medicação que revolucionaria a sociedade (Dicsfaluzny, 1982).

Os primeiros estudos clínicos foram feitos em Porto Rico. Na época devido a resistência social e religiosa era impossível a realização deste trabalho nos Estados Unidos. Em 1957, Pincus publicou os resultados iniciais do estudo conhecido como "Rio Piedras" (Pincus *et al*, 1958). Foram 265 mulheres comprovadamente férteis, em um total de 1472 ciclos, que utilizaram 10 mg de noretinodrel, que não era purificado e continha mestranol (0,08 a 0,23mg). Houve uma diminuição de 93,6 % no índice de gestações e 3 meses após a suspensão do tratamento 14 pacientes engravidaram. Em 1958, Pincus resolveu diminuir a dose do mestranol, entretanto, houve aumento de sangramento intermenstrual durante o tratamento. Ficou estabelecido que o noretinodrel deveria conter 1,5 % de mestranol, criando o conceito de ACO combinado.

O primeiro anticoncepcional oral combinado foi liberado pelo *Food and Drug Administration* em 1959. O nome comercial era Enovid (Searle) e continha 9,85 mg de noretinodrel e 0,15 mg de mestranol.

Em 1963, Goldzieher questionou a eficácia dos progestogênios dos ACOs em inibir a ovulação, e após al-

guns anos lançou o conceito de pílula seqüencial, baseada na inibição da ovulação por um estrogênio, associada um progestogênio nos últimos 5 dias para regularizar o fluxo menstrual (Goldzieher & Rudel, 1974).

## A Busca de Eficácia com Doses Menores

Desde o lançamento do Enovid em 1959 havia uma tendência a favor de fórmula com dosagens menores. Em 1961 foi lançado o Enovid 5, com metade da dosagem. A noretisterona do primeiro ACO foi baixando de dosagem: 10 mg em 1959, 5 mg em 1961, 2 mg em 1963, 1 mg em 1967, até 0,05 mg em 1973 (nos trifásicos). Quanto a dosagem dos estrogênios em 1960 os ACOs continham 0,150 mg de mestranol, 0,062 mg em 1962 e 0,050 mg em 1967.

## ACO Combinados Atuais

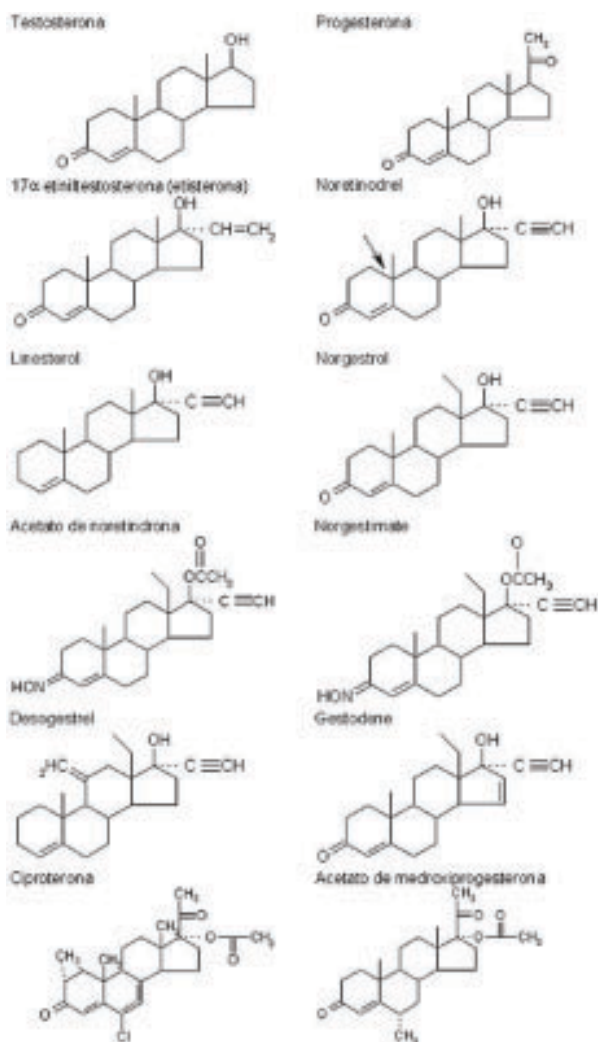
O etinilestradiol é ativo na sua forma original e as preparações atuais contém de 20 a 50 µg. O mestranol só é ativo após desmetilação hepática a etinilestradiol (EE). Sua concentração final depende, portanto, das variações individuais do metabolismo hepático. Este é o motivo pelo qual não é mais utilizado nas pílulas atuais.

Os progestogênios são derivados da 19-noretisterona. Noretisterona e noretinodrel têm efeitos biológicos semelhantes em doses iguais. Norgestrel e levonorgestrel (LNG) são 5 a 20 vezes mais potentes. Desogestrel, gestodene e norgestimate têm estrutura semelhante ao levonorgestrel. Gestodene é ativo na sua forma original enquanto os outros dois são metabolizados a 3-ceto-desogestrel (figura 1).

O acetato de ciproterona é o único progestágeno presente nos ACOs combinados que é derivado do acetato de medroxiprogesterona. É, portanto, um progestágeno teoricamente menos androgênico (figura 1).

Os ACOs combinados são chamados de primeira geração quando contém 50µg ou mais de etinilestradiol. Estes não são mais comercializados nos EUA desde 1986. Os ACOs são de baixa dose quando têm menos que 50 µg de etinilestradiol. Os ACOs que contém levonorgestrel, norgestimate e outras progesteronas da família da noretindrona associados a 30 ou 35 µg de etinilestradiol são os de segunda geração. ACOs de terceira geração contém gestodene ou desogestrel, com 20 a 30 µg de etinilestradiol.

Os ACOs combinados comercializados atualmente são monofásicos (doses constantes de progestogênios e estrogênios), bifásicos (20- de etinilestradiol e 50 µg de levonorgestrel nos primeiros 11 comprimidos, nos restantes a dose de levonorgestrel aumenta para 125 µg) e os trifásicos (com 3 dosagens diferentes de etinilestradiol e de LNG ou noretisterona) A tabela I apresenta todos os ACOs combinados disponíveis atualmente no mercado brasileiro com suas respectivas dosagens.



**Figura 1** - Testosterona, progesterona e derivados esteróides mais comuns encontrados em ACO

## Mecanismo de Ação

Os ACOs combinados inibem a ovulação, inibindo a secreção de gonadotrofinas. Os ACOs inibindo a secreção de FSH, evitam o recrutamento e a seleção de um folículo dominante e inibindo o LH, evitam o pico de LH necessário para a ruptura folicular (ovulação).

O estrogênio dos ACOs promove a estabilidade endometrial, evitando o sangramento irregular, e a sua presença é necessária para potencializar as ações dos progestágenos. Esta característica dos estrogênios foi que permitiu a redução importante da dose de progestágeno nas pílulas. Os estrogênios aumentam a concentração intracelular dos receptores de progesterona, por isto uma dose de estrogênio é necessária para manter os receptores de progestágenos (Rivera *et al*, 1999).

Os progestágenos dos ACOs produzem endométrios não receptivos à implantação, com decidualização e glândulas atróficas apresentando diminuição de glicogênio, com menor oferta de energia para a sobrevivência do blastocisto na cavidade uterina. Também o muco cervical torna-se espesso e viscoso, sendo inadequado para o trânsito de espermatozóides.

## Efeitos Colaterais

Alguns efeitos adversos podem ser causados pelo excesso de estrogênio ou de progestágeno dos ACOs (tabela II), e costumam ocorrer em menos das pacientes 10 % no primeiro ciclo. Em 1971, Goldzieher *et al* (1971) comparou os efeitos adversos dos ACOs aos de placebo. Apenas náusea, vômitos, cefaléia e nervosismo foram significativamente diferentes do grupo placebo e apenas no 1º ciclo (tabela II) (Berger & Talwar, 1978).

**Tabela I** - Apresentações comerciais dos ACOs no Brasil

| NOME                               | COMPOSIÇÃO   |
|------------------------------------|--|
| Primovlar, Anfertl                 | Norgestrel 0,5 mg + EE 0,05 mg   |
| Neovlar, Evanor                    | Norgestrel 0,25 mg + EE 0,05 mg  |
| Microvlar, Nordette                | LNG 0,15 mg + EE 0,03 mg   |
| Triquilar, Trinordiol (trifásicos) | Comp. marrons: LNG 0,05 mg + EE 0,03 mg<br>Comp. brancas: LNG 0,075 mg + EE 0,04 mg<br>Comp. ocre: LNG 0,125 mg + EE 0,03 mg   |
| Levordiol                          | Comp. rosa: 10 mg vit. B6 + 0,03 mg EE + 0,05 mg LN<br>Comp. amarelos: 10 mg vit B6 + 0,04 mg EE + 0,075 mg LN<br>Comp. brancos: 10 mg vit B6 + 0,03 mg EE + 0,125 mg LN<br>Comp. salmão: 10 mg vit B6 |
| Diane 35                           | Acetato de Ciproterona 2 mg + EE 0,035 mg  |
| Gracial                            | desogestrel 0,025 mg + EE 0,04 mg - 7 dias<br>desogestrel 0,125 mg + EE 0,03 mg - 15 dias  |
| Gynera, Minulet, Harmonet          | Gestodene 0,075 mg + EE 0,03 mg  |
| Microdiol                          | Desogestrel 0,15 mg + EE 0,03 mg   |
| Mercilon                           | Desogestrel 0,15 mg + EE 0,02 mg   |



**Tabela II** - Efeitos causados pelo excesso de estrogênios e progestogênios

| Estrogênio     | Progestogênio       |
|----------------|---------------------|
| Cefaléia       | Fadiga              |
| Náuseas        | Depressão           |
| Vômitos        | Alteração da libido |
| Irritabilidade | Acne                |
| Cãibras        | Rashes cutâneos     |
| Flatulência    | Aumento de peso     |

O retorno a fertilidade é semelhante ao com o uso de diafragma ou DIU. Abortamento espontâneo por alterações cromossômicas não é maior em usuárias de ACOs. Amenorréia pós-pílula ocorre em 0,8 % das pacientes e as causas são as mesmas das amenorréias secundárias, sendo mais freqüente em mulheres que apresentavam ciclos irregulares previamente ao uso de ACOs. O uso inadvertido durante a gestação pode levar a masculinização de fetos femininos em 0,3 % dos casos.

O uso de ACOs regulariza as menstruações, alivia dismenorréia e tensão pré-menstrual, diminui dismenorragia. Oferece proteção contra DIP em relação às não usuárias (2 vezes) e usuária de dispositivo intra-uterino (DIU) (4 vezes).

## Efeitos Metabólicos

Os estrogênios agem sobre o sistema renina-angiotensina aumentando o angiotensinogênio. Pacientes em uso de ACOs devem ter sua pressão arterial monitorada. Teste oral de tolerância à glicose esteve alterado em 44 % das mulheres que haviam apresentado diabete gestacional e usavam ACOs. Doses menores e os trifásicos parecem não interferir no metabolismo de glicídios. Os fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II e IV, VII e X) aumentam, enquanto que a enzima anti-tromboxano III diminui. O risco de fenômenos tromboembólicos é 4,4 vezes maior em mulheres que usam doses de estrogênios maiores que 50 mg (Bloemenkamp *et al*, 2000). A freqüência de acidentes vasculares cerebrais é de 9/100 000 comparado com 2,3/100 000 de não usuárias (Schwingl *et al*, 1999). O HDL aumenta com o uso de estrogênios enquanto que progestogênios o diminui. Ainda não existem evidências que o aumento ou diminuição de HDL sem a presença de outros fatores de risco diminuam ou aumentem a incidência de cardiopatia isquêmica. O risco infarto agudo do miocárdio é aumentado em usuárias com mais de 30 anos que têm fator de risco associado. Hipercolesterolemia, fumo, hipertensão, diabete e idade maior que 35 anos aumentam o risco de morte por doenças cardiocirculatórias.

As proteínas carreadoras dos hormônios esteróides (SHBG) são aumentadas pelos estrogênios e diminuídas pelos progestogênios. Desogestrel e gestodene aumentam as SHBGs. Aumento das SHBGs diminuem os androgênios livres circulantes, diminuindo incidência de paraefeitos como

seborréia, acne e hirsutismo.

## ACOs e Neoplasia

Alguns estudos mostraram risco de 1,8 para carcinoma invasivo e 2,9 para carcinoma *in situ* da cérvix uterina. O papel dos ACOs no câncer de colo uterino ainda não está definido (Ursin *et al*, 1995). Estudos ainda são controversos. No endométrio há um efeito protetor que persiste por 15 anos. Após 3 meses de uso oferece proteção para câncer de ovário, diminuindo em 44 % o risco.

## Conclusões

Progressos importantes foram feitos na contracepção hormonal. A nova geração dos 19-norprogestágenos, associados a 0,020 mg de etinilestradiol, tem ação anovulatória em baixas doses, com menor incidência de efeitos adversos, O uso de anéis vaginais a base de 3-ceto-desogestrel está sendo estudado. O uso de implantes intradérmicos de levonorgestrel tem se mostrado um método eficaz para contracepção em longo prazo. Novos métodos de contracepção hormonal como géis transdérmicos, implantes e anti-progestogênios ainda encontram-se em fase experimental.

A escolha do método anticoncepcional depende de comportamentos, valores, conhecimentos e atitudes da mulher e do casal. Os ACOs combinados representam uma alternativa segura de contracepção, apresentando poucas contra-indicações absolutas. Para escolha consciente de um método anticoncepcional a mulher deve ser orientada quanto aos riscos, benefícios e contra-indicações de cada método.

## ABSTRACT

Significant developments have been achieved in the field of female contraception. However, the number of unintended pregnancies is still great. Even the newer contraceptive methods depend on a complex interaction between patient's knowledge and attitudes, values and behaviors as well as those of her care provider. To know the history, development of oral contraceptives will help to understand their mechanism. This will diminish unintended pregnancies, enabling an effective family planning. This review focuses history, evolution and new concepts in hormonal oral contraception.

**UNITERMS:** estrogen, progesterone, contraception, oral contraceptive.

## Bibliografia

- Baird DT, Glasier AF.** Science, medicine, and the future: Contraception. *Br Med J* 1999; 319 (7215): 969.
- Berger GS, Talwar PP.** Oral contraceptives potencies and side effects. *Obstet Gynecol*, 51(5):545-7, 1978.
- Bloemenkamp KW. M, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP.** Higher Risk of Venous Thrombosis During Early Use of Oral Contraceptives in Women With Inherited Clotting Defects. *Arch Intern Med* 2000; 160(1):49.
- Dicsfaluzi E.** Gregory Pincus and steroidal contraception revisited. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 105(Suppl): 7.
- Dicsfaluzi E.** The worldwide use of steroidal contraception. *Int J Fertil* 1989; 34(Suppl):56.
- Djerassi C et al.** The synthesis of 19 -norprogesterone. *J Am Chem Soc* 1951; 73(7):3540.
- Dodds EC et al.** Estrogenic activity of alkylated stilbestrols. *Nature* 1938; 142 (3583):34.
- Goldzieher JW, Rudel HW** How the oral contraceptives came to be developed. *JAMA* 1974; 230(3): 421.
- Goldzieher JW, Moses LE, Averkin E, Scheel C, Taber BZ** A placebo-controlled double-blind crossover investigation of side effects attributed to oral contraceptives. *Fertil Steril* 1971; 22(9):609.
- Inhoffen HH, Hollweg W.** Neue per os wirksame weibliche keimdruesenhormon-derivate: 17 -aethinyl-oestradiol und pregnen-in-on-3-ol-17. *Naturwissenschaften* 1938; 2(6):96.
- Marker R, Rohrmann E.** Conversion of sarsasapogenin to pregnandiol-3-alfa;20-alfa. *J Am Chem Soc* 1939; 61(12):3592.
- Pincus G., Shrewsbury M., Rock J., Garcia CR., Brookline M, Rice-Wray E, Paniagua M, Rodriques I. I.** Fertility control with oral medication. *Am J Obstet Gynecol* 1958 75(6):1333.
- Rivera R, Yacobson I, Grimes D.** The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (5): 1263.
- Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM.** Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1): 241.
- Simmer HH.** On the history of hormonal contraception. I. Ludwig Haberland (1885-1932) and his concept of "hormonal sterilization". *Contraception* 1970; 1(1): 3.
- Ursin G, Peters RK, Henderson BE, D'ablaing G, Monroe K.R, Pike MC.** Oral Contraceptive Use and Adenocarcinoma of Cervix. *Obst Gynecol Survey* 1995; 50: 5381.

# Comparação entre as Medidas de Dor da Histerosonosalpingografia e Histerossalpingografia em Pacientes Inférteis

Pain Measure for Hysterosonosalpingography and Hysterosalpingography in the Diagnostic Evaluation of Infertile Patients: a Comparative Study

Carlos Souza<sup>(2)</sup>, Isabel de Almeida<sup>(1)</sup>, Fernanda Reginatto<sup>(2)</sup>, João Cunha F<sup>(1,2)</sup>, Andréa Facin<sup>(1,2)</sup>, Yuri Silva<sup>(2)</sup>, Yherar Lavic<sup>(2)</sup>, Paulo Fagundes<sup>(1)</sup>, Fernando Freitas<sup>(2)</sup>, Eduardo Pandolfi Passos<sup>(1,2)</sup>

## RESUMO

**OBJETIVO:** Comparar a medida de intensidade de dor de pacientes submetidas a histerossalpingografia (HSG) e a histerosonosalpingografia (HSS) como parte da rotina de avaliação de infertilidade.

**INTERVENÇÕES:** As pacientes foram submetidas a HSG com solução de iodo, e a HSS com Ecovist® para avaliação de permeabilidade tubária. Os exames foram realizados na primeira fase do ciclo.

**MÉTODOS:** A intensidade da dor experimentada pelas pacientes foi medida depois de cada exame utilizando a escala analógico visual (VAS). Foram considerados significantes valores de  $p < 0,05$  (teste Wilcoxon-Mann-Whitney).

**RESULTADOS:** A amostra consistiu de 24 pacientes. A idade média foi de 30 anos, 22 pacientes (91,7%) não apresentavam cirurgia pélvica prévia e 20 pacientes (83,3%) possuíam infertilidade primária. Quanto à escolaridade, 13 pacientes (54,2%) tinham nível primário; 7(29,2%) possuíam nível secundário, e 4(16,7%) nível superior. A mediana dos valores da VAS para HSS foi 3,75 (0-9,9) e de 4,7 (0,3-10) para a HSG. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os exames quanto aos escores de dor ( $p=0.046$ , teste Wilcoxon-Mann-Whitney).

**CONCLUSÕES:** Neste estudo a HSG foi mais dolorosa do que a HSS. Este fato deve ser considerado na escolha do melhor método na avaliação do fator tubário.

**UNITERMOS:** Dor; Histerossalpingografia; Histerosonosalpingografia

## Introdução:

A investigação do fator tubário é indispensável no planejamento terapêutico do casal infértil (Deichert *et al*, 1989). Desde Rubin (1920) que utilizou a histerossalpingografia (HSG) este foi o método com maior aceitação e praticidade na avaliação da permeabilidade tubária. No entanto, possui desvantagens como, por exemplo, sua acurácia amplamente variável, e a dor e desconforto que causa às pacientes (Karande *et al*, 1995; Krysiewicz, 1992).

Surgiram outros métodos diagnósticos de fator tubário como a imunofluorescência indireta para clamídia e a histerosonosalpingografia (HSS) (Mitri *et al*, 1991). A HSS através da visualização por ultra-sonografia da difusão de um meio de contraste à base de galactose ou soro fisiológico pelas tubas realiza a avaliação do fator tubário. Seus resulta-

dos são similares à HSG quanto a possibilidade de verificar a permeabilidade tubária (Deichert *et al*, 1989; Mitri *et al*, 1991).

A efetividade de um método diagnóstico inclui, além de sua eficácia, fatores como factibilidade, capacidade de reprodução de resultados e aderência, bem como, aceitação pela paciente (Fletcher *et al*, 1996). É conhecido que a HSG gera bastante dor e desconforto às pacientes. Não há estudos comparando medidas de dor entre a HSG e outros métodos diagnósticos de permeabilidade tubária. Na experiência do nosso serviço, as pacientes toleram muito melhor a HSS do que a HSG.

Existem vários métodos para avaliar a sensação dolorosa. A escala analógica visual é uma linha que é usada para avaliar um *continuum* de uma experiência como a dor (Huskisson *et al*, 1983). É uma linha de 10 cm, onde nos seus extremos estão expressos os limites de uma experiência dolorosa com “ausência de dor” e “dor extrema”. A distância marcada é utilizada para representar a experiência dolorosa (Carisson, 1983). É um método de fácil realização e compreensão, e possui alto grau de sensibilidade. Há boa reprodutibilidade e há boa correlação com outras formas de medição de dor com a escala verbal de Keele e métodos mais complexos, sendo um método validado (Ohnhaus & Adler, 1975).

Para determinar se há diferença nas medidas de dor da

<sup>(1)</sup> Serviço de Ecografia, Genética e Reprodução Humana (SEGIR)

<sup>(2)</sup> Setor de Reprodução Humana do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Endereço para correspondência:

Eduardo Pandolfi Passos

Setor de Reprodução Humana/HCPA  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 11º andar

Porto Alegre - Brasil -90035-003

Fone: +55 (51) 316-8117

Fax: +55 (51) 346-7155

e-mail: epp@pro.via-rs.com.br

HSG e da HSS, foi realizado este estudo procurando avaliar as medidas de dor segundo a escala analógico visual de ambos exames na avaliação do fator tubário em pacientes inférteis.

## Material e Métodos

Foi realizado um estudo transversal, duplo-cego em 30 pacientes inférteis do Setor de Reprodução Humana do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de abril a dezembro de 1998. Foram incluídas no estudo todas as pacientes que iniciaram a investigação por infertilidade em nosso serviço durante o período. Foram excluídas as pacientes com idade superior a 38 anos, com história de cirurgia tubária prévia como salpingectomia, salpingostomia ou salpingoplastia, que possuíam história de dor pélvica crônica, diagnóstico de doença inflamatória pélvica, ou recusassem-se a assinar os termo de consentimento do estudo.

As pacientes foram avaliadas por um questionário contendo os seguintes dados: idade, tipo de infertilidade (primária ou secundária), história de cirurgia pélvica prévia e escolaridade (1°, 2° ou 3° graus). As pacientes foram submetidas à HSG e após à HSS.

A HSG com contraste iodado hidrossolúvel aquecido foi realizada no serviço de radiologia. As pacientes não utilizaram qualquer medicação durante o exame. A HSG foi considerada anormal se não houvesse passagem de contraste por uma e/ou duas tubas uterinas, ou houvesse a presença de hidrossalpinge (Krysiewicz, 1992)

A HSS foi realizada na primeira metade do ciclo menstrual pela equipe de investigação de infertilidade. Uma sonda de duas vias (Foley número 10) foi inserida no canal cervical, ocluindo o colo uterino. Foi realizada a ultra-sonografia transvaginal e após término deste exame inicial, foram injetados 20 ml de Ecovist® pela sonda e observado o enchimento da cavidade uterina, difusão do contraste pelas tubas e acúmulo no fundo de saco de Douglas. Foi utilizado um ecógrafo Aloka SSD 500, com transdutor transvaginal de 5 MHz. O exame foi considerado normal quando foi observada difusão do contraste pelas tubas ou acúmulo no fundo de saco de Douglas. As pacientes não receberam qualquer tipo de medicação durante a realização do exame.

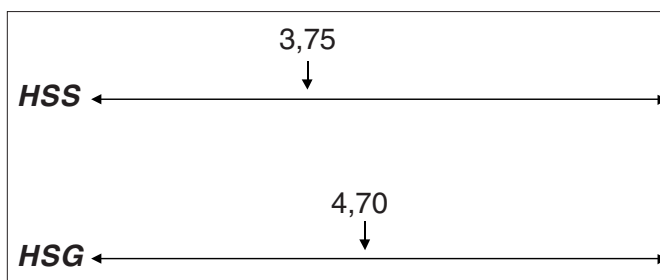
Após a HSG e HSS, foi mensurada a dor das pacientes relacionada a cada exame através de uma escala analógico-visual. Esta escala consistia de uma reta contendo em cada um dos extremos as inscrições ausência de dor ou dor extrema. Foi solicitado que as pacientes determinassem a intensidade da dor sentida durante em cada um dos exames. Após este ponto foi medido e determinado seu valor entre 0 (ausência de dor) e 10 (dor extrema) Huskisson (1983). A mensuração da dor relacionada aos exames foi realizada no mesmo dia de execução dos exames sempre pelo mesmo examinador. Os exames foram realizados em ciclos consecutivos sendo alternada a ordem dos exames na amostra. O estudo foi aprovado pela comissão de ética Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os dados foram analisados no programa EPIInfo versão 6.02 e PEPI. O nível de significância foi de 5%, para o teste de Mann-Wilcoxon-Whitney. Foi considerada como diferença estatisticamente significativa um  $p < 0,05$ .

## Resultados

Foram analisadas um total de 24 pacientes, pois 6 pacientes abandonaram a investigação de infertilidade. A idade média da amostra foi de 30 anos. Vinte e duas (91,7%) pacientes não possuíam história prévia de cirurgia e 20 (83,3%) das pacientes possuíam infertilidade primária. Quanto à divisão por grau de instrução, 13 (54,2%) possuíam o primeiro grau, 7 (29,2%) o segundo grau e 4 (17,7%) o terceiro grau. Não houve complicações durante ou após a realização dos exames.

Na análise das medidas da escala de dor, a HSS demonstrou uma mediana de 3,75 (0-9,9) e a mediana da HSG foi de 4,70(0,3-10), com uma diferença estatisticamente significativa entre medianas das medidas de dor entre os dois exames ( $p=0.046$  Wilcoxon-Mann-Whitney test) (Figura 1). Não houve diferenças quanto às medidas de dor entre os dois exames em relação ao grau de instrução das pacientes na amostra ( $p > 0.05$ ).



**Figura 1** - Comparação mediana da dor das pacientes submetidas a histerossalpingografia (HSG) e histerosonosalpingografia (HSS).

## Discussão

Nosso estudo foi realizado para comparar a dor proporcionada pela HSG e HSS. As pacientes foram submetidas aos dois exames de forma sucessiva e após foi aferida a dor através de uma escala analógico-visual. A HSG demonstrou ser mais dolorosa do que a HSS. Não há na literatura estudos que realizem uma avaliação da dor ou do desconforto proporcionado por exames na investigação de infertilidade.

A dor é uma experiência individual única que pode alterar as respostas do paciente ao tratamento realizado. A escala analógico visual é um instrumento linear simples, robusto, sensível e reprodutível que expressa a severidade da dor e para qual pode ser dado um valor numérico. Tem sido utilizada em vários estudos, em diferentes grupos de pacien-

tes e, principalmente, em ensaios clínicos (Huskisson, 1983). Pode ser utilizada para comparar medidas de dor no mesmo paciente em diferentes momentos como em nosso estudo, ou em grupos de pacientes recebendo tratamentos diversos. Possui problemas que incluem a compreensão de seu conceito e dúvidas quanto à relação de medida e a experiência dolorosa verdadeira (Carisson 1983). Estudos já demonstraram sua validade e comparação com outras escalas e medidas de dor mais antigas como a escala verbal e métodos descritivos (Ohnhaus & Adler, 1975).

A investigação do casal infértil é normalmente longa e desgastante. Associado a isto o fato da descoberta da infertilidade por um casal está associada a sentimentos de ansiedade, culpa e agressividade. Todo este conjunto psicossocial é favorável à supervalorização de situações desagradáveis (Snowden *et al*, 1984; Swart *et al*, 1995; Jensen, 1991). Os exames de infertilidade podem em muito contribuir para isto. A HSG é normalmente referida pelas pacientes em nosso serviço como um exame assaz doloroso, e em muitos momentos discutida sua indicação pelo casal.

Algumas patologias como dor pélvica crônica e doença inflamatória pélvica são comumente associadas a dores e muitas vezes a infertilidade (Passos *et al*, 1997). Na nossa amostra excluímos estas pacientes para evitar algum fator de confusão na análise dos dados, dando mais valor a diferença encontrada entre os dois exames.

A HSS é um exame mais recente que avalia permeabilidade tubária. Seu exato papel e lugar na investigação de infertilidade permanece sendo estudado desde o seu surgimento na década de 80 (Deichert *et al*, 1989, Snowden *et al*, 1984, Swart *et al*, 1995). No geral, parece possuir papel semelhante à HSG. A demonstração pelo nosso estudo de que a HSS possui uma menor associação com dor coloca mais um fator a ser avaliado na escolha do exame para avaliar permeabilidade tubária. A HSS possui algumas vantagens em relação à HSG, como a maior agilidade, a não utilização de contraste iodado, e a melhor visualização de outros órgãos pélvicos e também uma menor dor relacionada a sua realização (Deichert *et al*, 1989; Jensen *et al*, 1991).

A associação do uso do ecógrafo na investigação da pelve, bem como o manuseio pela equipe que assiste a paciente deve ter contribuído para uma menor manifestação dolorosa com este método. Acreditamos que o uso da HSS pela equipe de reprodução assistida pode beneficiar as pacientes evitando que a experiência dolorosa venha a prejudicar o tratamento e seguimento da paciente.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To compare the pain intensity of patients submitted to hysterosalpingography (HSG) and to histerosonosalpingography (HSS) as part of the routine

evaluation of infertility.

**INTERVENTIONS:** Patients were submitted to HSG with iodine solution, and to HSS with Ecovist to evaluate tubal permeability. The exams were performed during the first phase of the cycle.

**METHODS:** The intensity of the pain experienced by the patients was measured after each exam using a visual analogue scale (VAS). P values of 0.05 (Wilcoxon-Mann-Whitney) were considered as statistically significant.

**RESULTS:** The sample consisted of 24 patients. The average age was 30 years, 22 (91,7%) patients had not had previous pelvic surgery and 20 (83,3%) patients had primary infertility. In terms of schooling, 13 (54,2%) patients had finished primary school; 7(29,2%) had finished high school, and 4(16,7%) patients had university degrees. The median VAS score for HSS was 3,75 (0-9,9) and for HSG was 4,7 (0,3-10) (p=0.046).

**CONCLUSIONS:** In this study, hysterosalpingography was more painful than histerosonosalpingography. This should be taken into consideration when choosing the best method to evaluate the tubal factor.

**UNITERMS:** Pain, Hysterosalpingography, Histerosonosalpingography

---

## Agradecimentos

Agradecemos o apoio do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e do Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

---

## Referências Bibliográficas

- Carlsson AM.** Assessment of Chronic Pain. I. Aspects of reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983; 16: 87-101.
- Deichert U, Schlieff R, Van de Sandt M, Juhnke I.** Transvaginal hysterosalpingo-contrast sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnosis. *Hum Reprod* 1989; 5: 418-424.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH.** Diagnóstico. In: Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre: Ed Artes Médicas; 1996: 52-83.
- Huskisson E.C.** Visual Analogue Scales. In: Melzack R. *Pain Measurement and Assessment*. New York: Raven Press; 1983. p. 33-37.
- Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Karoli P.** Coping with chronic pain: a critical review of literature. *Pain* 1991; 47: 249-83.

- Karande VC, Pratt DE, Rabin DS, Gleicher N.** The limited value of hysterosalpingography in assessing tubal status and fertility potencial. *Fertil Steril* 1995; 63: 1167-71.
- Krysiewicz S.** Infertility in women: Diagnostic evaluation with hysterosalpingography and other imaging techniques. *Amer J Radiol* 1992; 159: 253-261.
- Mitri FF, Andronikou AD, Perpinyal S, Hofmeyer GJ, Sonnendecker EWW.** A clinical comparison of sonographic hydrotubation and hysterosalpingography. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:1031-1036.
- Ohnhaus EE, Adler R.** Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain* 1975; 1: 379-384.
- Passos EP, Freitas FF, Facin AC, Cunha Filho JSL.** Infertilidade e técnicas de reprodução assistida. In: Freitas FF, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia*. Ed. Artes Médicas, 1997: 317.
- Rubin IC.** Non-operative determination of patency of Fallopian tubes in sterility. A preliminary report. *JAMA* 1920; 74: 1017-1022.
- Snowden EU, Jarrett JC, Dawood MY.** Comparison of diagnostic accuracy of laparoscopy, hysteroscopy, and hysterosalpingography in evaluation of female infertility. *Fertil Steril* 1984; 41: 709-13.
- Swart P, Mol BWJ, Veen F, Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PMM.** The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 486-91.

---

*Conflito de interesses: não relatado.*

---

Recebido em: 03/07/2000

Aceito definitivo em: 01/02/2001

# Efeitos da Atividade Física e da Tibolona sobre a Densidade Mineral Óssea, em Mulheres na Pós Menopausa

Effects on Bone Mineral Density of Physical Activity and Tibolone, in Postmenopausal Women

Eliana Aguiar Petri Nahas, Anaglória Pontes, Jorge Nahas Neto,  
Paulo Traiman, Laurival de Luca, Joelcio Abbade

## RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar os efeitos do exercício físico aeróbio isolado e associado à tibolona, sobre a densidade mineral óssea (DMO), na pós menopausa.

**PACIENTES E MÉTODOS:** Estudou-se por 18 meses, 19 pacientes, idade média de 56,2±4,5 anos. Realizou-se exercício físico isolado, por 6 meses. A seguir, associou-se tibolona, 2,5mg/dia, durante 12 meses. Critérios de inclusão: não utilização de reposição hormonal ou medicação que altere o metabolismo ósseo, e frequência mínima (3x/sem) ao treinamento físico. Analisou-se a DMO pelo DEXA, em coluna lombar e fêmur, e dosagens bioquímicas de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, basal, 6 e 18 meses.

**RESULTADOS:** Na DMO basal observou-se osteopenia em coluna e fêmur, com DP médios de -1,05±1,6 e -1,28±1,4, respectivamente. As pacientes com tempo de menopausa ≥10 anos tinham maior perda óssea, quando comparadas aquelas com <10 anos (p<0,05). Com 6 meses de exercício isolado, a DMO, de coluna e fêmur, manteve-se inalterada. Quando se associou tibolona, após 12 meses, houve ganho significativo de DMO, em coluna e fêmur, atingindo valores médios de -0,39±1,62 e -0,82±1,37, respectivamente (p<0,05). O aumento médio na DMO foi de 6% em coluna lombar e de 4,5% no fêmur. O fósforo e a fosfatase alcalina não se alteraram com atividade física, porém ao final dos 12 meses de tibolona houve redução significativa, em ambos (p<0,05). Não ocorreu modificação significativa do cálcio.

**CONCLUSÕES:** O exercício físico aeróbio isolado manteve a massa óssea. Ao associar-se a tibolona, após 12 meses, ocorreu ganho significativo na DMO, em coluna lombar e fêmur, na mulher em menopausa.

**UNITERMOS:** Menopausa; Tibolona; Atividade Física; Densidade Mineral Óssea

## Introdução

A osteoporose é distúrbio esquelético caracterizado por redução da massa óssea e deterioração na microarquitetura. O mecanismo da perda óssea, nas mulheres em menopausa, decorreria do aumento primário na reabsorção óssea, seguido por concomitante, mas insuficiente elevação na formação da massa óssea (Bjarnason *et al*, 1998). Aproximadamente 15% das mulheres na pós menopausa terão osteoporose, elevando em 4 vezes o risco de fraturas. Os locais mais freqüentes de fraturas são o rádio distal, o corpo vertebral e a parte superior do fêmur. A fratura de quadril é importante causa de morbidade, sendo que, 5% a 20% das mulheres morrerão dentro do primeiro ano e, 20% a 50% ficarão incapacitadas (Cummings *et al*, 1995; Kanis *et al*, 1997).

A prevenção da fratura osteoporótica baseia-se na preservação e aumento da massa óssea, prevenção de quedas e ganho de massa muscular. O exercício físico é importante modulador da massa óssea. É iniciador do ciclo de remodelação óssea, estimulando os osteócitos no processo de crescimento e diferenciação. Melhora a mineralização óssea, resultado da força mecânica exercida pela gravidade e contração muscular (Idiculla & Goldberg, 1987). Exercícios de resistência, que aumentam a força muscular, são mais efetivos, que os aeróbicos, em manter a massa óssea (Layne & Nelson, 1999). Embora a atividade física seja benéfica, não previne a perda óssea resultante do déficit estrogênico da menopausa (Shangold, 1990; Prince *et al*, 1991; Clapp & Little, 1995). O ganho de massa óssea, resultante da atividade física, depende da idade, estado hormonal, nutrição e a qualidade do exercício (American College of Sports Medicine, 1995). Grove & Londeree (1992), notaram que 20 minutos de exercícios moderados, três vezes por semana, foram efetivos em manter a densidade mineral óssea de mulheres nos primeiros anos de menopausa. Coupland *et al* (1999) observaram que a caminhada vigorosa proporcionou maior densidade óssea em mulheres na pós menopausa. A atividade física moderada, em pacientes com osteoporose, aumenta a massa muscular e a coordena-

Disciplina de Ginecologia do Deptº de Ginecologia e Obstetrícia  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
Endereço para correspondência:  
Eliana Aguiar Petri Nahas  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Rubião Júnior  
CEP: 18618-000 – Botucatu – SP  
Fone: (14) 6802-6227 - Fax: (14) 6822-1933  
Email: epetri@fmb.unesp.br

ção, diminuindo o risco de quedas e consequentemente de fraturas. Reduz a dor e melhora a qualidade de vida, além de manter a massa óssea (Prior *et al*, 1996; Bembem, 1999).

A tibolona é esteróide gonadomimético, com ação tecidual específica, exercendo efeito progestogênico, estrogênico ou androgênico, dependendo do tecido alvo. É efetiva no alívio dos sintomas climatéricos, incluindo fogachos, suores noturnos e sintomas urogenitais, com melhora da libido e do humor, sem no entanto estimular o endométrio e a mama (Rymer, 1998; Moore, 1999). Lindsay *et al* (1980) foram os pioneiros em analisar os efeitos da tibolona sobre o metacarpo de mulheres, em menopausa. Em estudo placebo controlado, notaram efeito protetor sobre a perda óssea, após dois anos de tratamento. Vários outros estudos demonstraram ganho de massa óssea em coluna lombar e fêmur (Geusens *et al*, 1991; Rymer *et al*, 1994; Berning *et al*, 1996; Bjarnason *et al*, 1996; Beardsworth *et al*, 1999). O aumento na densidade mineral óssea com tibolona é semelhante ao observado com a terapia de reposição hormonal (TRH) convencional (Prevelic *et al*, 1996; Lippuner *et al*, 1997). Recentes pesquisas encontraram significativo aumento do osso trabecular e cortical em mulheres com osteoporose e fraturas prévias (Studd *et al*, 1998; Pavlov *et al*, 1999). Em estudo experimental, os pesquisadores concluíram que a tibolona exerce efeito estrogênico sobre os ossos, provavelmente mediado por receptores (Ederveen & Kloosterboer, 1998). Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo confirmam que a reabsorção e a formação estão reduzidas. Há declínio nos níveis de fosfatase alcalina sanguínea, e da hidroxiprolina e do cálcio urinários (Rymer *et al*, 1994; Bjarnason *et al*, 1996; Berning *et al*, 1996; Studd *et al*, 1998; Pavlov *et al*, 1999).

Baseado nestas considerações, o objetivo desta investigação foi analisar os efeitos do exercício físico aeróbico isolado e associado à tibolona sobre a densidade mineral óssea (DMO), de mulheres em menopausa.

## Pacientes e Métodos

### Seleção de Pacientes

Selecionou-se 25 mulheres em menopausa natural, brancas, com idade entre 49 a 65 anos. Considerou-se menopausa quando as dosagens do hormônio folículo estimulante (FSH) estavam maiores que 40 mUI/ml, do hormônio luteinizante (LH) maiores que 15 mUI/ml e do estradiol (E<sub>2</sub>) inferiores a 20 pg/ml. Os critérios de inclusão foram: ausência de terapia de reposição hormonal há pelo menos 6 meses, não utilização de medicamento que afetasse o metabolismo mineral ou ósseo e frequência mínima obrigatória ao treinamento físico, de três vezes por semana. Para as pacientes selecionadas realizou-se a anamnese, exame físico geral e ginecológico. Nenhuma apresentava contra-indicações a TRH. Todas assinaram o consentimento esclarecido, com parecer favorável do Comitê de Ética Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Dezenove pacientes completaram a investigação. Seis pacientes perderam o seguimento: quatro não compareceram ao pro-

grama mínimo da atividade física, uma por quadro de tontura e vertigem, e outra por retenção hídrica e edema, após introdução da tibolona.

### Desenho do Estudo

Foi conduzido estudo prospectivo, com duração de 18 meses, dividido em 3 etapas: etapa 1, avaliação basal prévia ao início do exercício físico aeróbico; etapa 2, final de 6 meses de exercício físico isolado e início do uso de tibolona e etapa 3, final dos 18 meses de exercícios físicos e 12 meses de tibolona. Antes de cada etapa, realizou-se a densidade mineral óssea e dosagens bioquímicas de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Utilizou-se a tibolona (Livial<sup>®</sup>, Organon), na dose oral de 2,5mg, por dia, durante 12 meses.

### Métodos

Para avaliação da massa óssea realizou-se a absorciometria de raios-X de dupla emissão (DEXA) (Sophos<sup>®</sup>, L-XRA, França), em coluna lombar (L2-L4) e colo femoral, basal, 6 e 18 meses. O DEXA usa como fonte o raio X e mede a densidade óssea em g/cm<sup>2</sup>, a qual foi expressa em unidades de desvio-padrão (DP), e classificada segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1994). Esta se refere ao número de desvios-padrão que a densidade óssea da paciente difere daquela de mulheres jovens saudáveis. Com base nesses critérios, classifica-se como normal acima de -1 DP da faixa de referência, osteopenia de -1 a -2,5 DP e osteoporose abaixo de -2,5 DP. O coeficiente de precisão desse método, em mulheres na pós menopausa, é de 2%.

Realizou-se dosagens séricas de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, basal, 6 e 18 meses. As amostras sanguíneas foram colhidas pela manhã, após 12 horas de jejum e seguida para análise imediata. A leitura foi processada pelo analisador bioquímico automático, modelo RAXT (“Technicon<sup>®</sup>, USA”), utilizando-se o método enzimático colorimétrico. As taxas de normalidade, segundo os critérios desses métodos, são: cálcio de 8,5 a 10,5 mg/dl, fósforo de 2,5 a 4,8 mg/dl e a fosfatase alcalina de 12 a 58 U/l.

Para avaliação do peso corporal inicial empregou-se o índice de massa corpórea (IMC) de Keys, calculando-se peso dividido pela estatura ao quadrado, considerado obesidade acima de 30 kg/m<sup>2</sup> (Kopelman, 1994).

Durante o estudo, as pacientes submeteram-se ao programa de exercício físico aeróbico, de moderada intensidade, realizado de três a cinco vezes por semana, sob orientação de fisioterapeutas especializadas. O treinamento, com total de 75 minutos, incluiu: 10 minutos de aquecimento articular, 20 minutos de exercícios globais de membros superiores e inferiores, 30 minutos de caminhada, até atingir 60% a 70% da frequência cardíaca máxima (FCM = 220 – idade/anos) e, finalizando 15 minutos de alongamento e relaxamento, conforme preconizado pelo *American College of Sports Medicine* (Idiculla & Goldberg, 1987).

### Análise Estatística

Para análise dos dados foram utilizados a média ± desvio-padrão. Realizou-se o teste t para duas amostras pareadas



e o teste F para amostras não pareadas. Considerou-se nível de significância de 5%. Foi utilizado o programa de computação Microsoft® Excel 97.

## Resultados

As características clínicas e hormonais iniciais estão demonstradas na Tabela I. As pacientes apresentaram idade média de 56,2 ± 4,5 anos, tempo médio de menopausa de 8,0 ± 5,2 anos e IMC médio de 29,8 ± 3,8 kg/m<sup>2</sup>, sendo 11 obesas (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>.) e 8 não obesas.

**Tabela I** – Características clínicas, hormonais e densidade mineral óssea (DMO) iniciais das mulheres em menopausa submetidas ao treinamento físico aeróbio e a tibolona (valores médios ± desvio padrão) (n=19)

| Variáveis                 | Média ± Desvio Padrão |
|---------------------------|-----------------------|
| Idade (anos)              | 56,2 ± 4,5            |
| Paridade (nº filhos)      | 3,5 ± 2,0             |
| Tempo de Menopausa (anos) | 8,0 ± 5,2             |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )  | 29,8 ± 3,8            |
| FSH (mUI/ml)              | 77,3 ± 27,1           |
| LH (mUI/ml)               | 25,1 ± 7,8            |
| E <sub>2</sub> (pg/ml)    | 12,4 ± 6,1            |
| DMO lombar                | -1,05 ± 1,63          |
| DMO fêmur                 | -1,28 ± 1,39          |

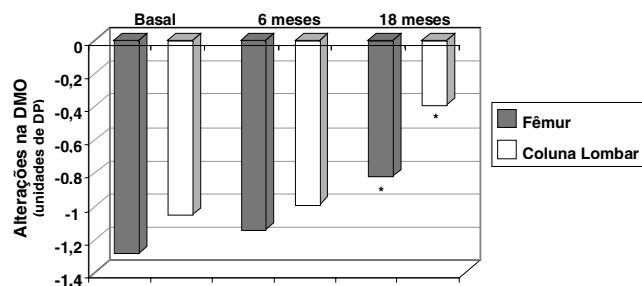
DMO: normal > -1 DP  
osteopenia -1 a -2,5 DP  
osteoporose < -2,5 DP

Na avaliação basal da DMO, encontrou-se predomínio de osteopenia em coluna lombar e fêmur, com DP médios de -1,05 ± 1,63 e -1,28 ± 1,39, respectivamente. As pacientes com tempo de pós menopausa ≥ 10 anos (n= 10) tinham significativamente menor massa óssea, quando comparadas aquelas com < 10 anos (n=9) (p< 0,05). Não se encontrou correlação positiva entre a DMO basal, de coluna e fêmur, com a obesidade.

Ao final dos 6 meses de exercício físico aeróbio isolado, a DMO, de coluna e de fêmur, manteve-se sem alterações significantes, com DP médios de -1,0 ± 1,48 e -1,17 ± 1,38, respectivamente. Entretanto, após os 12 meses de associação com a tibolona, houve ganho significativo de massa óssea, tanto em coluna como fêmur, atingindo valores médios, considerados normais pela OMS, de -0,39 ± 1,62 e -0,82 ± 1,37, respectivamente (p<0,05). O aumento médio na DMO foi de 6% em coluna lombar e de 4,5% no fêmur (Figura 1).

Os valores de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina foram comparados durante o estudo. O fósforo e a fosfatase alcalina não se alteraram com a atividade física isolada, porém, ao final dos 12 meses do uso de tibolona houve redução significativa,

em ambos (p<0,05). Não ocorreu modificação significativa nos valores de cálcio durante a avaliação. Todas as dosagens encontravam-se dentro dos valores de normalidade segundo os métodos empregados (Tabela II).



\* p< 0,05

**Figura 1** - Comparação entre os valores médios da densidade mineral óssea (DMO), em unidades de desvios-padrão (DP), basal, 6 meses de exercícios físicos isolados e 12 meses associados a tibolona, em coluna lombar e fêmur, em mulheres na menopausa.

**Tabela II** - Comparação entre os valores de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, de mulheres em menopausa submetidas ao exercício físico aeróbio e a tibolona, durante o estudo (valores médios ± desvio-padrão) (n=19)

| Variáveis                | Dosagens Séricas      |                         |                          |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|
|                          | Basal<br>(média ± DP) | 6 meses<br>(média ± DP) | 18 meses<br>(média ± DP) |
| Cálcio (mg/dl)           | 9,9 ± 0,5             | 9,8 ± 0,4               | 9,6 ± 0,5                |
| Fósforo (mg/dl)          | 3,6 ± 0,4             | 3,4 ± 0,5               | 3,1 ± 0,4*               |
| Fosfatase alcalina (U/l) | 43,6 ± 15,5           | 44,0 ± 13,9             | 41,5 ± 14,0*             |

\* p< 0,05

## Discussão

A medição da densidade mineral óssea constitui a base do diagnóstico da osteoporose, oferecendo prognósticos realistas do risco de fraturas (Kanis *et al*, 1997). Atualmente, o DEXA é considerado método valioso e extensamente usado para quantificar a massa óssea. O risco de fratura aumenta em duas a três vezes para cada DP a menos na DMO (Delmas, 1993). Em recente estudo, Marci *et al* (2000) observaram que o resultado da densitometria óssea influenciou as pacientes na decisão de iniciar reposição hormonal e suplementação de cálcio, de aumentar a atividade física, diminuir o fumo e tomar precauções para evitar quedas.

Os principais fatores que determinam se uma pessoa desenvolverá osteoporose são o pico de massa óssea alcançado e a quantidade perdida subsequente. As mulheres atingem esse pico ao redor dos 35 anos, passando por período de estabilidade, seguido por perda lenta e progressiva. Com a menopausa ocorre aceleração desse fenômeno, o qual resulta em importante redução da massa óssea, de cerca de

3% ao ano, nos primeiros cinco anos. Depois de 8 a 10 anos, a taxa de perda declina para 1% ao ano (Cooper *et al*, 1995; Bjarnason *et al*, 1998). Neste estudo, observou-se inicialmente que, as pacientes com mais de 10 anos de menopausa apresentaram menor densidade óssea, quando comparadas àquelas com menos de 10 anos de menopausa. Lindsay *et al* (1992) também observaram correlação negativa entre a massa óssea e os anos de menopausa.

A obesidade é considerada fator de proteção para osteoporose, decorrente de fatores mecânicos e maior síntese de estrogênios no tecido adiposo (Ribot *et al*, 1994). Albala *et al* (1996) constataram maior densidade óssea no fêmur de mulheres obesas, em menopausa, enquanto que em coluna lombar não observaram diferenças significantes entre obesas e não obesas. Sugerem que a obesidade exerce proteção óssea pela diminuição de SHBG e consequentemente aumento dos esteróides livres. Nesta investigação não se notou diferenças significativas na DMO, inicial, entre obesas e não obesas, tanto em coluna lombar como em fêmur, o que pode ser pelo número de casos estudados. Lindsay *et al* (1992), quando analisaram a massa gordurosa corporal e o índice de obesidade, notaram pequena relação com a densidade óssea, especialmente na pós menopausa.

Pelo potencial terapêutico do exercício físico na prevenção e redução da perda óssea da menopausa, numerosos estudos foram realizados. Os resultados são contraditórios. Heikkinen *et al* (1991) estudaram os efeitos da atividade física e da TRH sobre a densidade mineral óssea, em mulheres na pós menopausa. Observaram que a associação do exercício ao tratamento, durante um ano, não resultou em adicional aumento na densidade óssea quando comparado a TRH isolada. Prince *et al* (1991), em estudo semelhante, não demonstraram ganho de massa óssea no grupo com exercícios isolados, diferentemente do grupo sob TRH, onde ocorreu aumento na DMO. Em recente estudo, Landin *et al* (1999) concluem que, a osteoporose, na mulher, relaciona-se mais às alterações hormonais da menopausa, que aos fatores do estilo de vida como dieta, fumo e atividade física. Nossa pesquisa não demonstrou mudanças significativas na DMO, de coluna lombar e fêmur, das pacientes sob exercício físico aeróbio isolado, de moderada intensidade, por 6 meses, o que está de acordo com a literatura, que relata que atividade física aeróbia é efetiva apenas em manter a massa óssea (Grove & Londeree, 1992; Bembien, 1999). Por outro lado, o exercício de resistência seria mais efetivo na manutenção e aumento de massa óssea, reduzindo o risco de fraturas e prevenindo queda na mulher idosa (Prior *et al*, 1996; Layne & Nelson, 1999).

A terapia de reposição estrogênica é medida profilática utilizada para evitar a perda óssea e reduzir a frequência de fraturas osteoporóticas. A tibolona, com ação tecidual específica, apresenta efeito estrogênico sobre os ossos, sendo tão efetiva quanto a TRH convencional (Prevelic *et al*, 1996; Lippuner *et al*, 1997). Neste estudo a associação da tibolona à atividade física repercutiu positivamente sobre a massa óssea. Após 12 meses de terapia ocorreu ganho significativo na DMO, de coluna lombar e fêmur, atingindo valores médios abaixo de -1 DP, considerados normais pela OMS. O aumento

médio na DMO de 6% em coluna lombar e de 4,5% em fêmur, estão de acordo com resultados na literatura (Geusens *et al*, 1991; Rymer *et al*, 1994; Bjarnason *et al*, 1996; Lippuner *et al*, 1997; Studd *et al*, 1998; Pavlov *et al*, 1999). Estes autores também observaram maior ganho de densidade em coluna lombar quando comparada ao fêmur. As vértebras têm elevada porcentagem de osso trabecular, o qual é metabolicamente mais ativo e portanto mais susceptível às alterações em sua densidade, que o osso cortical (Bjarnason *et al*, 1998).

Marcadores bioquímicos da remodelação óssea, como a fosfatase alcalina e o fosfato sérico são úteis para monitorar a terapia em pacientes osteoporóticas. Permitem detectar os efeitos do tratamento antes que ocorram mudanças da DMO. A fosfatase alcalina eleva-se devido à produção osteoblástica aumentada (Kanis *et al*, 1997). Nesta pesquisa, as dosagens de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, basais, estavam dentro dos valores da normalidade e não se alteraram com a atividade física isolada. Porém quando se introduziu a tibolona, ao final de 12 meses observou-se redução significativa de fósforo e fosfatase alcalina, sem alterar o cálcio. Estes resultados estão de acordo com dados da literatura, que demonstram redução nos níveis dos marcadores bioquímicos com a tibolona (Rymer *et al*, 1994; Berning *et al*, 1996; Bjarnason *et al*, 1996; Studd *et al*, 1998; Pavlov *et al*, 1999). Os autores sugerem, que a diminuição nos marcadores da formação óssea, reflita declínio na remodelação óssea, secundária à inibição da reabsorção.

A tibolona mostra-se opção terapêutica interessante na menopausa tardia. Quando associada ao exercício físico aeróbio, após 12 meses, induziu ganho significativo da densidade mineral óssea, tanto em coluna lombar como em fêmur, sugerindo potencial tratamento para a osteoporose da pós menopausa.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To assess the effects of aerobic physical exercises alone and with tibolone on bone mineral density (BMD) in menopausal women.

**PATIENTS AND METHODS:** Nineteen women were studied during 18 months, mean age  $56,2 \pm 4,5$  years. Physical exercises alone were performed for 6 months. Tibolone 2,5mg daily was administered during the following 12 months. Criterion of inclusion: no HRT or any medication that interfere on bone metabolism, and 3 times/week of physical activities at least. BMD of spine and femur by DEXA and biochemical markers calcium, phosphorus and serum alkaline phosphatase were assessed at basal, 6 and 18 months.

**RESULTS:** Basal BMD on spine and femur was decreased, SD mean of  $-1,05 \pm 1,6$  and  $-1,28 \pm 1,4$ , respectively. Women with at least 10 years of menopause had greater bone loss than those with of less than 10 years ( $p < 0,05$ ). BMD of spine and femur didn't show differences after 6 months of exercise alone. After 12 months of tibolone, BMD had a significant increase

in spine and femur,  $-0,39 \pm 1,62$  and  $-0,82 \pm 1,37$ , respectively ( $p < 0,05$ ). BMD mean increased 6% and 4,5% in the spine and femur, respectively. Physical exercise alone didn't alter phosphorus and serum alkaline phosphase, but after the use of tibolone both had a significant reduction ( $p < 0,05$ ). Calcium didn't disclose significant changes.

**CONCLUSIONS:** Aerobic physical exercises alone maintained bone mass. The tibolone (12 months) increased significantly bone mineral density of the spine and femur in menopausal women.

**UNITERMS:** Menopause; Tibolone; Physical Exercise; Bone Mineral Density

---

## Referências

- Albala C, Yáñez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL.** Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:1027.
- American College of Sports Medicine position stand.** Osteoporosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:1.
- Beardsworth AS, Kearney CE, Purdie DW.** Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: two-year randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:678.
- Bemben DA.** Exercise interventions for osteoporosis prevention in postmenopausal women. *J Okla State Med Assoc* 1999; 92:66.
- Berning B, Kuijk CV, Kuiper PM, Coelingh HJT, Kicovic PM, Fauser BCJM.** Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19:395.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C.** Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2419.
- Bjarnason NH, Hassager C, Christiansen C.** Postmenopausal bone remodelling and hormone replacement. *Climacteric* 1998; 1:72.
- Clapp JF, Little KD.** The interaction between regular exercise and selected aspects of women's health. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:2.
- Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, Baker D.** Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res* 1995; 10:940.
- Coupland CA, Cliffe SJ, Bassej EJ, Grainge MJ, Hosking DJ, Chilvers CE.** Habitual physical activity and bone mineral density in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1999; 28:241.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS.** Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767.
- Delmas PD.** Bone mass measurement: how, where, when and why? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38(suppl 2):70.
- Ederveen AGH, Kloosterboer HJ.** Tibolone exerts an estrogenic effect on bone leading to prevention of bone loss and reduction bone resorption in ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* 1998; 8(suppl3):5.
- Geusens P, Dequeker J, Gielen J, Shot LPC.** Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 1991; 1:155.
- Grove KA, Londeree BR.** Bone density in postmenopausal women: high impact vs low impact exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:1190.
- Heikkinen J, Kurttila E, Kyllönen E, Vuori J, Väänänen HK.** Moderate exercise does not enhance the positive effect of estrogen on bone mineral postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1991; 49(suppl):83.
- Idiculla AA, Goldberg G.** Physical fitness for the mature women. *Med Clin North Am* 1987; 71:135.
- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D.** Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7:390.
- Kopelman PG.** Investigation of obesity. *Clin Endocrinol* 1994; 41:703.
- Landin WK, Wilhelmsen L, Bengtsson BA.** Postmenopausal osteoporosis is more related to hormonal aberration than to lifestyle factors. *Clin Endocrinol* 1999; 51:387.
- Layne JE, Nelson Me.** The effects of progressive resistance training on bone density: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:25.
- Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A.** Prospective double-blind trial on synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980; 17:1207.
- Lindsay R, Cosman F, Herrington BS, Himmelstein S.** Bone mass and body composition in normal women. *J Bone Miner Res* 1992; 7:55.
- Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P.** Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17b-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12:806.
- Marci CD, Viechnicki MB, Greenspan SL.** Bone mineral densitometry substantially influences health-related behaviors of postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:113.
- Moore RA.** Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (suppl 19):1.
- Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prevelic G, Bennink HJ.** Double-blind, placebo-controlled study of effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with

- and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13:230.
- Prevelic GM, Bartram C, Wood J, Okolo S, Ginsburg J.** Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal estrogen and oral estrogen/progestogen therapy in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10:413.
- Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson K, Harris MM.** Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation and hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325:1189.
- Prior JC, Barr SI, Chow R, Faulker RA.** Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. Physical activity as therapy for osteoporosis. *CMAJ* 1996; 155:940.
- Ribot C, Trémollières F, Pouillès JM.** The effect of obesity on postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosis. *Adv Nutr Res* 1994; 9:257.
- Rymer J, Chapman MG, Fogelman I.** Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4:314.
- Rymer JM.** The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12:213.
- Shangold MN.** Exercise in the menopausal women. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (suppl):53.
- Studd J, Arnala I, Kicovic M, Zamblera D, Kröger H, Holland N.** A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92:574.
- WHO Study Group.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report 843, 1994.

---

*Conflito de interesses: A tibolona (Livial®) foi fornecida gentilmente pela Akzo Nobel Ltda, Divisão Organon, do Brasil.*

---

Recebido em: 18/09/2000

Aceito em: 15/02/2001

# Prevalência de Síndrome Pré-menstrual em Acadêmicas da Área de Saúde da Universidade Católica de Goiás

Prevalence of Pre-menstrual Syndrome in High School Health Area Students at the Catholic University of Goiás

Kátia Karina Verolli Moura<sup>(1)</sup>, Ângela Adamski da Silva<sup>(2)</sup>, Denyse do Amaral<sup>(2)</sup>, Fábio de França Martins<sup>(2)</sup>, Karine Sá Ferreira<sup>(2)</sup>, Nádia Christine Gomides Ferreira<sup>(2)</sup>

## RESUMO:

**INTRODUÇÃO:** A síndrome da tensão pré-menstrual (SPM) é tema que difere da maioria dos outros assuntos médicos, por não se restringir à relação do indivíduo consigo mesmo, mas que se reflete também no relacionamento interpessoal e complexo da sociedade, seja promovendo uma deterioração transitória nos contatos familiares, seja predispondo ao número de incidência de delitos, acidentes e baixa produtividade no trabalho.

**OBJETIVO:** Verificar a prevalência de SPM em universitárias da área de saúde da UCG.

**MATERIAL E MÉTODOS:** O questionário Mortola *et al.* (1990) foi aplicado a 203 acadêmicas por dois ciclos menstruais consecutivos. Questionários com escore acima de 40 pontos e sem o uso de medicamentos para SPM, anticoncepcionais, tóxicos/álcool pelas acadêmicas pelo menos três meses antes da pesquisa foram considerados positivos para SPM.

**RESULTADOS:** 32% das acadêmicas responderam a todos os questionários e 7,7% delas apresentaram os sintomas da SPM, sendo os mais frequentes: ansiedade, tensão nervosa, instabilidade emocional, desânimo, agressividade, variação brusca de humor e engurgitamento mamário.

**CONCLUSÕES:** A prevalência de SPM foi menor do que a relatada na bibliografia; a variação das metodologias utilizadas e as doenças erroneamente classificadas como SPM são fatores passíveis desta variação epidemiológica.

**UNITERMOS:** Tensão Pré-Menstrual; Prevalência

## Introdução:

Já em 1930, a síndrome pré-menstrual (SPM) foi apresentada aos clínicos com causas complicadas de alterações de hormônios, neurotransmissores, nutrientes e fatores psicossociais (Head, 1997). Em 1931 foi classificada como sintomas que surgem na fase pós-ovulatória do ciclo com intensidade progressiva, cessando com o início do fluxo menstrual, como “Tensão pré-menstrual” (TPM). A partir de então, vários estudos foram desenvolvidos tentando explicar a origem desses sintomas (Carney, 1981).

Na sintomatologia, os estudos permitiram observar que a tensão nervosa não estava sempre presente e que o único achado consistente era o fato de os sintomas se apresentarem de forma cíclica, relacionados com a fase pré-menstrual. Assim sendo, Greene e Dalton propuseram o termo “Síndrome pré-menstrual” (SPM) (Greene & Dalton, 1953).

A SPM costumava ser confundida com uma “depressão maior”, por terem inúmeros sintomas semelhantes. Por isso, em 1987, a síndrome em questão foi classificada no Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-III) como Distúrbio Disfórico da Fase Lútea Tardia – LLPDD - (Carvalho, 1999). Em 1990, foi definida como sendo um grupo de perturbações caracterizadas por manifestações somáticas, afetivas, cognitivas e comportamentais, que aparecem na fase pós-ovulatória do ciclo menstrual e que apresentam resolução rápida quando a menstruação se inicia ou logo após seu início (Carvalho, 1999) de forma recidiva cíclica (De Vane, 1991). Em 1994, no DSM-IV, foi reclassificada como Desordem Disfórica Pré-Menstrual-PMDD (Lenzinger *et al.*, 1997) sendo feita a diferenciação entre a PMDD e a SPM pelos critérios de pesquisa contidos neste manual (Verri *et al.*, 1997; Steiner, 1997).

A SPM é muitas vezes familiar e tem sido encontrada entre diferentes populações, em todo o mundo, cujos sintomas podem ser divididos em 2 grupos: somáticos e psíquicos, bem descritos (Carvalho, 1999; Abraham, 1983).

A SPM pode ser tratada em diferentes níveis, de acordo com as necessidades da paciente. Primeiro, a paciente deve entender o processo pelo qual está passando. Em segundo lugar, conforme os sinais e sintomas predominantes, algumas

<sup>(1)</sup> Universidade Católica de Goiás, Núcleo de pesquisas Replicon-UCG, Pós Graduanda USP.

<sup>(2)</sup> Curso de Biomedicina da Universidade Católica de Goiás  
Endereço para contato: Kátia Karina Verolli Moura  
Rua 12 nº 22 apto 401 Setor Oeste  
CEP: 74140-040 – Goiânia – Goiás  
Telefone: (62) 215 1325  
e-mail: kkverolli@netgo.com.br kverolli@fisio.icb.usp.br

medidas gerais podem ser úteis, podendo aliviar o quadro quando este é mais leve. Neste contexto temos a atividade física e a prática de atividades absorventes e relaxantes, como a pintura. Deve-se usar roupas adequadas, ter repouso suficiente, alimentação leve e variada, menor ingestão de sódio e água, visando reduzir a retenção hidrossalina (Cavalcanti & Vitiello, 1987; Bastos, 1967).

Pode-se indicar o uso de medicação hormonal anti-estrogênica para reduzir e estabilizar os níveis de estrógeno e outros medicamentos coadjuvantes. Uma última abordagem seria o uso de medicações psicotrópicas por curtos períodos. Alguns cientistas descobriram que uma classe de antidepressivos, chamada de inibidores seletivos da recaptção da serotonina, pode aliviar a SPM em algumas pacientes (Cavalcanti & Vitiello, 1987; Leutwyler, 1999; Bastos, 1967).

O objetivo deste trabalho foi verificar a prevalência da SPM em acadêmicas da área da saúde, devido à escassa literatura existente em relação à epidemiologia da SPM, principalmente com a utilização de metodologias padronizadas.

## Material e Métodos

Foi aplicado um questionário padronizado (Mortola *et al.*, 1990) para a anamnese de 203 acadêmicas da área de saúde da UCG. Os critérios de exclusão para este grupo foram: pacientes em uso de medicamentos para SPM, anticoncepcionais e/ou vitaminas, usuárias de drogas (tóxicos) e alcoolismo nos últimos três meses.

A análise do questionário foi realizada a partir da somatória dos valores relativos à intensidade dos sintomas mencionados pela paciente. Foram consideradas com SPM aquelas cuja somatória foi superior a 40 pontos em dois ciclos consecutivos (Mortola *et al.*, 1990).

## Resultados

Foi iniciado o questionário em 203 acadêmicas, a faixa etária entre 18-35 anos, porém 65 (32%) preencheram todos os formulários necessários para completar a pesquisa.

Para que o grupo estivesse dentro dos critérios da metodologia, foram observados os critérios de exclusão. As acadêmicas tiveram seus questionários analisados e quando a pontuação excedia 40 pontos na semana antecedente à menstruação, considerava-se aquela aluna portadora dos sintomas da Síndrome Pré-Menstrual. A positividade para SPM encontrada foi de 05 (7,7%) acadêmicas (figura 1).

Os sintomas, com a maior pontuação e frequência, apontados pelas acadêmicas foram, nesta ordem: ansiedade, tensão nervosa, instabilidade emocional, desânimo, agressividade, variação brusca de humor e engurgitamento mamário (figura 2).

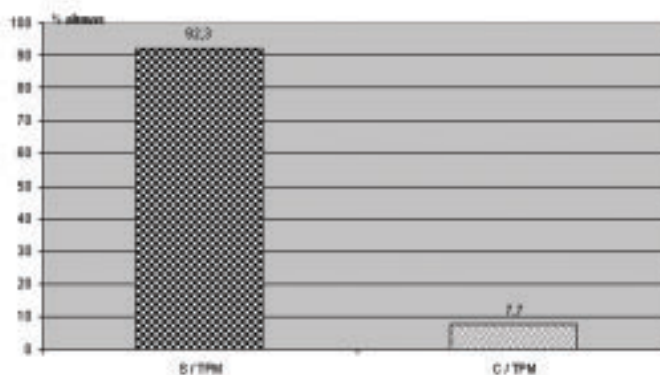


Figura 1 – Incidência de SPM em estudantes da UCG

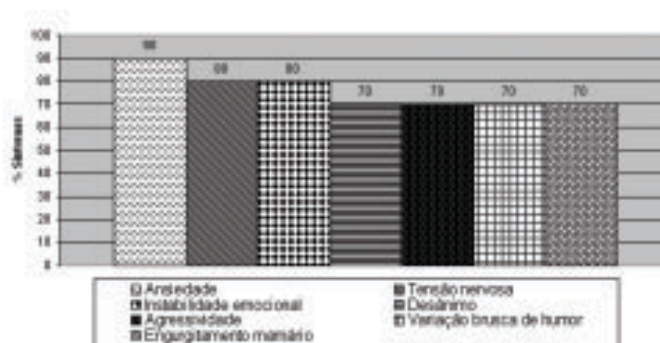


Figura 2 – Distribuição dos sintomas das estudantes com SPM

## Discussão e Conclusões

Apesar do avanço no conhecimento da SPM, a prevalência ainda permanece controversa. Um estudo mostra que 52% das mulheres nos EUA e um pouco menos na França, sofrem de SPM (Sá, 1999). Entretanto, são encontrados relatos de prevalência entre 30 e 80% (Singh *et al.*, 1998) em diferentes estudos e metodologias. Inúmeros motivos podem ser associados a esta variação; dentre eles encontramos uma falta de padronização da metodologia utilizada (De La Gandara *et al.*, 1996), a associação ainda de sintomas de SPM com a depressão clássica, até a época do ano na qual foi realizada a pesquisa, podendo aí ser incluída a depressão sazonal (*winter blue*). Este tipo de depressão, que atinge as populações que habitam regiões mais afastadas do Equador, devido a variação anual do período de luz (Sá, 1999) tem alguns sintomas em comum com a SPM, por isso a importância da época em determinadas regiões na qual se realizou a pesquisa.

Desmistificar os sintomas da SPM, informar a população feminina sobre as diferenças que existem entre os sintomas fisiológicos do ciclo menstrual e as alterações que caracterizam a SPM, é de grande importância para diagnosticar acuradamente e com isto melhorar a qualidade de vida das portadoras desta síndrome.

---

**ABSTRACT:**

**BACKGROUND:** Pre-menstrual syndrome (PMS) is a theme that differs from other medical subjects, as it is not limited only to the patient-herself relationship, but it is also reflected on the society's interpersonal and complex relationships. PMS can promote a transient complex deterioration within the family or predispose to high rates of crime, accidents and low work productivity.

**OBJECTIVES:** To investigate the prevalence of PMS among University students from the Health Area at the Catholic University of Goiás (UCG).

**MATERIAL AND METHODS:** The questionnaire, by Mortola *et al.*, (1990) was answered to 203 students during two consecutive menstrual cycles. The questionnaire who scored over 40 points, and with no PMS medication, contraceptive, toxic substance or (excessive) alcohol at least three months was considered positive.

**RESULTS:** 32% of the individuals answered all the questionnaires out of which 7,7% presented more frequently such PMS symptoms as: anxiety, nervousness, emotional instability, apathy, aggressiveness, sudden mood change, swelling of the breasts.

**CONCLUSIONS:** The prevalence rate of PMS was lower than that related in literature because the different methodologies and regions.

**UNITERMS:** Pre-Menstrual Tension, Prevalence.

---

**Referências Bibliográficas:**

- Abraham GE.** Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndrome. *J Reprod Med* 1983; 7:446-64.
- Bastos AC.** Dismenorréia, dor intermenstrual e tensão pré-menstrual. *Noções de Ginecologia*. 2 ed., 1967
- Carney MWP.** Distúrbio menstrual: Um Problema Psicogênico. In: *Clínicas Obstétricas e Ginecológicas*: Editora Interamericana, 1981, 107.
- Carvalho A.** Síndrome pré-menstrual e psicoterapia cognitivo-comportamental, NPCC <http://www.npcc.com.br/zzmenstrual.htm>, 1999.

- Cavalcanti SMO, Vitiello N.** Síndrome da tensão pré-menstrual. *Femina* 1987;9:776-80.
- De La Gandara et al.** Premenstrual dysphoric disorder: an epidemiological study. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1996;24:111-7.
- De Vane GW.** Premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:250.
- Greene R, Dalton K.** The premenstrual syndrome. *Br Med J* 1953;1:4818
- Head KA.** Premenstrual Syndrome: Nutritional and Alternative Approaches <http://www.drlockie.com/disease/premen.htm> 1997.
- Israel SL.** Tensión premenstrual. In *Transtornos Menstruales y Esterilidad*, Bueno Aires, Editorial Bernades S.A., 5ª ed., 1969, 165-75.
- Lenzinger E. et al.** Premenstrual dysphoric disorder, overview of diagnosis, epidemiology and therapeutic approaches *Nervenarzt* 1997;68(9):708-18.
- Leutwyler K.** Treating PMS with antidepressants. *Scientific American*. <http://www.sciam.com/specialissues/0698womens/0698leibenbox1.html>, 1999.
- Lichten EM.** Medical Treatment of premenstrual Syndrome-PMS. *US Doctor*. <http://www.usdoctor.com/pms.htm>, 1999.
- Mortola JF. et al.** Diagnosis of premenstrual by a simple prospective and reliable instrument: the calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol* 1990;76:302-07.
- Nunes MG et al.** Síndrome pré-menstrual – Etiopatogenia e Fisiopatologia. *Femina* 1989;27:1:25-9.
- Sá CC.** Tensão pré menstrual: uma abordagem ortomolecular <http://www.tpm.neurotransmissor/tema9.htm>, 1999.
- Singh BB et al.** Incidence of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study. *Altern Ther Health Med* 1998; 4 (3):75-9.
- Steiner, M.** Premenstrual syndromes. *Annu Ver Med* 1997;48:447-55.
- Verri A, et al.** Premenstrual dysphoric disorder and eating disorders. *Cephalalgia* 1997; 20:25-8.

---

*Conflito de interesses: não relatado.*

---

Recebido em: 20/10/2000

Aceito em: 15/02/2001

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

**SOBRAC / SOBORAGE**



4 a 6 de junho de 2003



# A Morfologia do Espermatozóide – de Acordo com Critério Estrito de Kruger – Influencia a Taxa de Fertilização, mas não a Taxa de Gravidez nos Ciclos de ICSI

Morphology of Spermatozoa – According to Kruger's Strict Criteria - Influences the Fertilization Rate but not the Pregnancy Rate in ICSI Cycles

André Luiz Eigenheer da Costa, Jose Pedro Balmaceda, Soraya Abdelmassih, Vicente Abdelmassih  
Roger Abdelmassih, Zsolt Peter Nagy

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Avaliar um dos parâmetros seminais - a morfologia - nos resultados da ICSI.

**TIPO DE ESTUDO:** Estudo retrospectivo dos resultados em grupos uniformes de pacientes.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Um total de 96 pacientes que fizeram tratamento utilizando a ICSI. Os pacientes foram divididos em 3 grupos. Grupo A (formas normais < 4% ; n = 32), Grupo B (formas normais entre 4 e 14%; n = 32) e Grupo C (formas normais > 14%; n = 32), no período de Janeiro a Junho de 1998.

**RESULTADOS:** As taxas de fertilização foram 75%, 82% e 89% nos grupos A, B e C respectivamente (p < 0,005). A qualidade embrionária foi similar em todos os grupos. As taxas de gravidez foram 34%, 43% e 42% nos grupos A, B e C respectivamente – estatisticamente não significativa.

**CONCLUSÃO:** Somente a taxa de fertilização é afetada significativamente pela morfologia seminal nos ciclos de ICSI. Outros parâmetros, tais como, qualidade embrionária, taxa de gravidez e implantação parecem não estar relacionados com a morfologia estrita de Kruger.

**UNITERMOS:** ICSI; Morfologia espermática; Kruger; Taxa de fertilização.

## Introdução

A fertilização *in vivo* envolve uma sequência de eventos complexos. O espermatozóide potencialmente fértil passa pelo muco cervical, entra no oviduto, penetra no *cumulus oophorus*, liga-se à zona pelúcida, funde-se à oolema e é englobado pelo ooplasma. A cromatina é descondensada e forma-se o pronúcleo masculino. A fusão com a oolema provoca a ativação do oócito; há extrusão do segundo corpúsculo polar e forma-se o pronúcleo feminino. Após a singamia (fusão dos pronúcleos masculino e feminino), ocorre a organização do fuso cromossômico, para formar um embrião viável, que entrará em processo de clivagem e desenvolvimento (Cooper *et al*, 1997).

A maioria (80 a 100%) dos espermatozoides que penetram a zona pelúcida têm morfologia normal (Liu *et al*, 1992). Estudos da penetração do espermatozóide em oócitos de hamster sem zona pelúcida, sugerem que a morfologia anormal se relaciona à baixa capacidade de fertilização, quando comparados com espermatozoides de morfologia normal (Rogers *et al*, 1983). O acrossomo também é importante para fertilização *in vivo* e *in vitro* nos humanos. Uma reação

acrossômica normal é essencial para a ligação do espermatozóide à zona pelúcida e sua fusão com a oolema (Yanagimachi, 1981, Sathananthan *et al*, 1982). A cabeça redonda do espermatozóide (ausência do acrossoma) faz com que ele não se ligue e não penetre na zona pelúcida humana (Von Bernhardt *et al*, 1990). Estes espermatozoides também não irão se ligar ou penetrar no ooplasma de oócitos de hamster desprovidos da zona pelúcida (Von Bernhardt *et al*, 1990, Weissenberg *et al*, 1983, Marsh *et al*, 1987).

As técnicas convencionais para interpretação do espermograma foram padronizadas pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1992).

Entretanto, tratamentos desnecessários são muitas vezes instituídos, devido a conclusões algumas vezes incorretas com relação ao espermograma, pois a maioria dos métodos para a avaliação dos parâmetros espermáticos (concentração, motilidade e morfologia) são subjetivos (Comhaire *et al*, 1992). Investigações clínicas da relação entre a qualidade do sêmen e as subsequentes taxas de gravidez em um grande grupo de casais inférteis indicou que a morfologia do espermatozóide, avaliada pelos métodos tradicionais (WHO, 1992), não teve um significativo valor preditivo para a fertilidade (Zaini *et al*, 1985 e Baker *et al*, 1985).

O critério morfológico estrito, idealizado no início de 1980, foi, originalmente, baseado na morfologia do espermatozóide pós-coito, encontrado ao nível da cérvix uterina (Ombelet *et al*, 1997), o que incluía uma população

aparentemente mais homogênea de espermatozoides, então usada como referência de normalidade espermática (Kruger *et al*, 1988). Segundo os critérios estritos de Kruger pelo menos 14% dos espermatozoides de uma amostra seminal deveriam ser morfológicamente normais para que a fertilização também fosse normal (Kruger *et al*, 1986).

O estudo de Kruger *et al* (1988), mostrou uma baixa taxa de fertilização quando < 14% dos espermatozoides tinham morfologia normal e a completa falha de fertilização quando < 4% dos espermatozoides eram morfológicamente normais.

Um grande número de estudos internacionais têm confirmado a ausência de fertilização para um valor prognóstico abaixo de 5%, como nota de corte, para a morfologia normal do espermatozoide (Coetzee *et al*, 1998). Pacientes com tais parâmetros espermáticos apresentam, frequentemente, a falha completa de fertilização nos programas de fertilização *in vitro* (FIV) convencionais.

Atualmente, a técnica da injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI) é a mais eficiente técnica de fertilização assistida quando o fator de infertilidade é essencialmente masculino. Altas taxas de sucesso têm sido relatadas utilizando a ICSI com espermatozoides do ejaculado, cujas amostras são muito pobres na avaliação dos parâmetros espermáticos convencionais (Van Steirteghem *et al*, 1993 a, b). Desse modo, a ICSI é o método de escolha para o tratamento da teratozoospermia ou oligoastenoteratozoospermia (Palermo *et al*, 1993).

Parece que nenhum dos parâmetros espermáticos (concentração, motilidade e morfologia) influencia as taxas de fertilização, gravidez e implantação, quando se utiliza a ICSI, para solucionar a infertilidade de origem masculina. Julgamos de extrema importância determinar quais são os parâmetros espermáticos mínimos para o sucesso da ICSI, e o objetivo deste estudo é avaliar a influência da morfologia espermática, de acordo com o critério estrito de Kruger, nos resultados da ICSI.

## Metodologia

Avaliou-se, retrospectivamente, os resultados da ICSI de 96 pacientes. A concentração e a motilidade foram avaliadas de acordo com as recomendações da WHO e somente os pacientes que apresentavam esses dois parâmetros dentro da normalidade foram incluídos no trabalho. A avaliação da morfologia espermática seguiu os critérios de morfologia estrita de Kruger, no período de janeiro a junho de 1998, na Clínica e Centro de Pesquisa em Reprodução Humana "Roger Abdelmassih".

Os pacientes foram alocados em 3 grupos diferentes de acordo com os resultados da morfologia de Kruger: Grupo A (formas normais < 4%; n = 32), Grupo B (formas normais entre 4 e 14%; n = 32), e Grupo C (formas normais > 14%; n = 32).

A hiperestimulação ovariana foi realizada utilizando

o protocolo longo com análogo do GnRH (acetato de leuprolide, Lupron; Abbott do Brasil, São Paulo, Brasil), iniciado na fase lútea do ciclo anterior, e FSH-puro (Metrodin; Serono, Brasil) 150 a 300 UI/24h ou FSH recombinante (Puregon, Organon, Brasil) 150 a 300 UI/24h. As doses de gonadotrofinas eram ajustadas de acordo com a resposta de cada paciente.

A monitorização foi realizada diariamente usando determinações do estradiol sérico por fluoroimunoensaio (Delfia, Wallac Oy, Turku, Finlândia) e ultra-sonografia transvaginal (US) na avaliação do desenvolvimento folicular.

A gonadotrofina coriônica humana (hCG - 10000 IU/24hs - Profasi, Serono, São Paulo, Brasil) ou (Pregnyl, Organon, São Paulo, Brasil), foi administrada quando pelo menos dois folículos de 18 mm de diâmetro médio foram observados à ultra-sonografia.

A aspiração folicular foi guiada por ultra-sonografia transvaginal com a retirada dos óocitos cerca de 35 h após a indução da ovulação com hCG.

## ICSI

O procedimento de ICSI e a transferência de embriões foram descritos em detalhes em nossa publicação anterior (Abdelmassih *et al*, 1996).

## Fase lútea

A fase lútea foi suplementada com injeções diárias de 100 mg IM de progesterona oleosa (Schein Pharmaceutical Inc., Florham Park, NJ) a partir do dia da captação oocitária até o momento do teste de gravidez, cerca de 12 dias após a transferência dos embriões.

As pacientes grávidas mantinham a progesterona oleosa IM até a 10ª semana de gestação.

A dosagem da fração beta do hCG era realizada pelo método de enzimaensaio e o diagnóstico de gravidez clínica era dado pela visualização de embrião com batimentos cardíacos na 6ª semana de gestação.

## Estatística

Realizou-se análise comparativa entre os grupos através do teste do Chi Quadrado para dados paramétricos e One-way Anova test para dados não paramétricos; valores de p < 0.05 foram considerados significativos.

## Resultados

A idade média das pacientes foi 32 anos para as esposas e 37 anos para os maridos (tabela I).

Um total de 807 óocitos foram aspirados (média de 8,4+/-3,9). A taxa de fertilização foi 83,9% e a taxa de degeneração pós-ICSI foi de 1,2% para 566 óocitos injetados em estágio de metafase II. 20 óocitos (3,5%) fertilizaram de modo anormal (com 3 ou mais pronúcleos) e 65 óocitos (11,4%) não fertilizaram.

**Tabela I** - Resultados da ICSI em 96 pacientes submetidas à FIV-TE

| Parâmetro                  | Média(+/-SD) ou % |
|----------------------------|-------------------|
| Idade esposa (anos)        | 32,6(+/-3,3)      |
| Idade marido (anos)        | 37,7(+/-4,5)      |
| Oócitos Aspirados          | 8,4(+/-3,9)       |
| Taxa de Fertilização       | 83,9%             |
| Embriões A                 | 64,8%             |
| Embriões B                 | 34,4%             |
| Embriões C                 | 0,8%              |
| Embriões transferidos      | 3,2(+/-1,3)       |
| Taxa de Gravidez por ciclo | 38,5%             |
| Taxa de Aborto             | 27,5%             |
| Taxa Gravidez Evolutiva    | 28,1%             |
| Taxa de Implantação        | 16,4%             |
| Única                      | 72,4%             |
| Gêmeos                     | 20,6%             |
| Trigêmeos                  | 7%                |

Um total de 317 embriões clivaram, sendo 206 grau A (0 a 10% de fragmentação), 108 grau B (entre 10 e 30% de fragmentação) e 3 grau C (acima de 30% de fragmentação). Dez embriões originaram-se de fertilização anormal e não foram transferidos.

Um total de 307 embriões foram transferidos (média de 3,2+/-1,3 por paciente) e, em todos os casos, houve transferência de pelo menos 1 embrião.

Foram constatadas 37 gestações clínicas, sendo 27 únicos, 8 gemelares e 2 trigemelares. A taxa de gravidez clínica por transferência foi de 38,5% (37/96) e a taxa de abortamento foi de 27,5% (10/37), com taxa de gravidez evolutiva de 28,1% (27/96). A taxa de implantação foi de 16% (49/307).

Com o intuito de verificarmos a influência da morfologia dos espermatozoides, segundo os critérios estritos de Kruger, nos resultados da ICSI, dividimos a população estudada em três grupos: Grupo A (formas normais < 4%; n = 32), Grupo B (formas normais entre 4 e 14%; n = 32), e Grupo C (formas normais > 14%; n = 32) (tabela II).

**Tabela II** - Os resultados da ICSI de acordo com divisão em 3 grupos (A, B e C), segundo a morfologia estrita de Kruger para os espermatozoides do ejaculado injetados

|  | Grupo A (n=32) | Grupo B (n=32) | Grupo C (n=32) | p                           |
|--|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| Nº de oócitos injetados por paciente (média+/-SD)    | 6,1+/-3,1      | 5,7+/-2,3      | 5,9+/-2,8      | 0,8449<br>(Anova)           |
| Nº de oócitos fertilizados por paciente (média+/-SD) | 4,5+/-2,3      | 4,7+/-1,9      | 5,0+/-2,5      | 0,6706<br>(Anova)           |
| Taxa de fertilização (%)                             | 74,5           | 82,2           | 88,5           | 0,004<br>(X <sup>2</sup> )  |
| Embriões grau A                                      | 59,0%          | 68,1%          | 69,7%          | 0,2620<br>(X <sup>2</sup> ) |
| Embriões grau B                                      | 40,0%          | 30,3%          | 30,3%          | 0,2231<br>(X <sup>2</sup> ) |
| Embriões grau C                                      | 1,0%           | 1,0%           | —              | —                           |
| Nº Embriões transferidos (média+/-SD)                | 3,2+/-1,4      | 3,3+/-1,2      | 3,3+/-1,5      | 0,9450<br>(Anova)           |
| Gravidez total (%)                                   | 34,3           | 43,3           | 41,6           | 0,3922<br>(X <sup>2</sup> ) |
| Taxa de abortamento (%)                              | 34,3           | 24,1           | 24             | 0,1127<br>(X <sup>2</sup> ) |
| Gravidez clínica (%)                                 | 21,9           | 33,3           | 33,2           | 0,2762<br>(X <sup>2</sup> ) |
| Taxa de Implantação (%)                              | 16             | 16,8           | 16,6           | 0,9763<br>(X <sup>2</sup> ) |

Não houve diferenças significativas com relação à idade das esposas e maridos nos três grupos estudados. Também não encontramos diferenças estatísticas entre o número de oócitos aspirados, injetados e fertilizados comparando os

três grupos (Anova; P > 0,05).

As taxas de fertilização dos Grupos A, B e C apresentaram diferenças estatísticas (X<sup>2</sup>; p < 0,05). A qualidade embriônica, dada pelo escore morfológico no dia 2 pós-fertilização,

aparentemente não foi diferente entre os 3 grupos ( $X^2$ ;  $p > 0,05$ ).

Não houve diferenças estatísticas com relação ao número de embriões transferidos (Anova;  $p > 0,05$ ). As taxas de gravidez, implantação e abortamento foram semelhantes nos 3 grupos, apesar de uma tendência para menor taxa de gravidez clínica e maior taxa de abortos no Grupo A ( $X^2$ ;  $p > 0,05$ ).

## Discussão

No presente estudo, nós padronizamos os outros parâmetros seminais (concentração e motilidade) para avaliarmos somente os efeitos da morfologia nos resultados da ICSI. As taxas de fertilização dos grupos estudados apresentaram diferenças estatísticas significativas demonstrando que a morfologia anormal é preditiva para baixas taxas de fertilização mesmo com a utilização da ICSI. Não houve diferença na qualidade embrionária e nas taxas de gravidez e implantação entre os grupos estudados, mas houve uma tendência para baixa qualidade embrionária e alta taxa de abortamento. Nossos resultados preliminares não estão de acordo com um estudo onde foram analisados 683 ciclos de ICSI, em que os autores não encontraram diferenças nas taxas de fertilização, desenvolvimento embrionário e taxa de gravidez após a utilização de espermatozoides com morfologia normal ou anormal (Nagy *et al.*, 1995). No entanto, um outro estudo apresentou queda das taxas de fertilização quando foram utilizados espermatozoides com globozoospermia total (ausência de acrossoma) diagnosticado em 5 pacientes (Liu *et al.*, 1994), o que, contudo, também não afetou as taxas de gravidez e de implantação.

Parece que uma única condição que tem influência fortemente negativa no resultado da ICSI é a injeção de espermatozoide imóvel do ejaculado (presumivelmente morto) no interior do oócito. Nestes casos há falha completa da fertilização. Portanto, o critério mínimo de parâmetros espermáticos para o sucesso da ICSI é a presença de um espermatozoide vivo por oócito, independente da morfologia.

Está implícito que a morfologia anormal do espermatozoide possivelmente não reflete uma anormalidade genética do gameta masculino (Martin & Rademaker, 1988, Rosenbusch *et al.*, 1992), mas uma incapacidade do mesmo para penetrar no oócito.

A ICSI melhora as taxas de fertilização quando comparada com FIV convencional, nos casos de teratozoospermia severa ( $< 4\%$  Kruger) sem alterar a qualidade do embrião (Pisarka *et al.*, 1999). Dessa forma, podemos concluir que apesar da morfologia afetar a taxa de fertilização nesse estudo, os outros parâmetros, inclusive a taxa de gravidez não foram afetados e a ICSI continua sendo a técnica mais indicada nesses casos.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To evaluate the influence of one of the sperm parameters – morphology - on the results of ICSI.

**TYPE OF STUDY:** Retrospective analyses of results in matched patients groups.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 96 patients with ICSI treatment cycles were included into the study. Patients were divided into 3 groups. Group A (normal forms  $< 4\%$ ;  $n = 32$ ), Group B (normal forms 4 to  $14\%$ ;  $n = 32$ ) and Group C (normal forms  $> 14\%$ ;  $n = 32$ ), in the period of January to June of 1998.

**RESULTS:** Fertilization rates were 75%, 82% and 89% in groups A, B and C respectively ( $p < 0,005$ ). Quality of embryos was similar in all the groups. Pregnancy rates were 34%, 43% and 42% in groups A, B and C respectively – statistically not significant.

**CONCLUSION:** Only fertilization rate is affected significantly by sperm morphology in ICSI cycles. Other parameters, such as, embryo quality, pregnancy and implantation rates appear to be unrelated to sperm morphology by Kruger's strict criteria.

**UNITERMS:** ICSI, Morphology sperm, Kruger, Fertilization rate.

## Referências Bibliográficas:

- Abdelmassih R, Abdelmassih S, Moretto M, Acosta AA.** Female age is an important parameter to predict treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1996; 65: 573.
- Baker HWG, Burger HG, de Kretser DM, Hudson B, Rennie GC, Strffon WGE.** Testicular vein ligation and fertility in men with varicoceles. *Br Med J* 1985; 291: 1678.
- Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ.** Predictive value of normal sperm morphology: a structured review. *Hum Reprod Update*, 1998; 4: 73.
- Comhaire FH, Huysse S, Hinting A et al.** Objective semen analysis: has the target been? *Hum Reprod* 1992, 7: 237.
- Cooper TG, Young CH.** Physiology of sperm maturation and fertilization. *Andrology-Male Reproductive Health and Dysfunction* 1997, Chapter 4 p. 66.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF et al.** Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988, 49: 112.
- Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zylja, Smith K.** Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986, 46: 1118.

- Liu DY, Baker HWG.** Tests of human sperm function and fertilization in vitro. *Fertil Steril* 1992; 58: 465.
- Liu J, Nagy ZP, Joris H, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem AC.** Intracytoplasmic sperm injection does not require special treatment of the spermatozoa. *Hum Reprod* 1994; 9: 1127.
- Marsh SK, Bolton VN, Braude PR.** The effect of morphology on the ability of human to penetrate zona-free hamster oocytes. *Hum Reprod* 1987; 2: 499.
- Martin RH and Rademaker A.** The relationship between sperm chromosomal abnormalities and sperm morphology in humans. *Mutat Res* 1988; 207: 159.
- Nagy ZP, Liu J, Joris H, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, Derde M, Devroey P, Van Steirteghem AC.** The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod* 1995; 10: 1123.
- Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Vlasselaer J, Gyselaers W, Vandeput H, Gielen J, Pollet H, Maes M, Steeno O, Kruger T.** Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod* 1997; 12: 987.
- Palermo G, Joris H, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC.** Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm. *Fertil Steril* 1993; 59: 826.
- Pisarka MD, Casson PR, Cisneros PL, Lamb DJ, Lipshultz LI, Buster JE, Carson AS.** Fertilization after standard in vitro fertilization versus ICSI in subfertile males using sibling oocytes. *Fertil Steril* 1999; 71: 627.
- Rogers BJ, Bentwood BJ, Van Campden H, Helmbrecht G, Soderdahl D, Hale RW.** Sperm morphology assessment as an indicator of human fertilizing capacity. *J Androl* 1983; 4: 119.
- Rosenbusch B, Strehler E, Sterzik K.** Cytogenetics of human spermatozoa: correlations with sperm morphology and age of fertile men. *Fertil Steril* 1992; 58: 1071.
- Sathananthan AH, Trouson AO, Wood C, Leeton JF.** Ultrastructural observation on human sperm into the zona pellucida of the human egg in vitro. *J Androl* 1982; 3: 356.
- Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy ZP, Janssenswillen C, Smits J, Tournaye DM, Van Assche E, Devroey P.** Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod*, 1993a; 8, 1055.
- Van Steirteghem, AC, Nagy ZP, Joris H, Liu J, Staessen C, Smits J, Wisanto A, and Devroey P.** High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993b; 8, 1061.
- Von Bernhardt R, de Ionnnes AE, Blanco LP, Herrera Bustos-Obregon E, Vigil P.** Round-headed spermatozoa: a model to study the role of the acrosome in early events of gamete interaction. *Andrologia* 1990; 22: 12.
- Weissenberg R, Eshkol A, Rudak E, Lunenfeld B.** Inability of round acrosomeless human spermatozoa to penetrate zona free hamster ova. *Arch Androl* 1983; 11: 167.
- World Health Organization (WHO)** Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. Cambridge University Press, 1992, Cambridge, UK.
- Yanagimachi R.** Mechanisms of fertilization in mammals. In: Mastroianni L Jr, Biggers JD, Editors. *Fertilization and embryonic development in vitro*. New York: Plenum Press, 1981; 81-182.
- Zaini A, Jennings MG, Baker HWG.** Are conventional sperm morphology and motility assessments of predictive value in subfertile men? *Int J Androl*, 1985; 8: 427.

---

*Conflito de interesses: não há*

---

Recebido em: 01/11/2000

Aprovado em: 24/11/2000

# Útero Bicornio com Corno Uterino Rudimentar Determinando Abdome Agudo Ginecológico - Relato de Caso e Revisão da Literatura

Bicornuate Uterus with a Rudimentary Horn Determining Gynecological  
Accute Abdomen - Case Report and Literature Review

Marco Fábio Prata Lima, Luciano da Silveira Rodrigues, Juliana Dias Medeiros,  
Eddie Fernando Candido Murta

## RESUMO

As malformações uterinas são achados muito raros na prática diária ginecológica. As dificuldades diagnósticas são visíveis e dificilmente são elucidadas antes da realização de laparotomia exploradora. Raramente podem ser diagnosticadas concomitantemente a quadros de abdome agudo ginecológico. Os autores apresentam um caso de útero bicornio com corno rudimentar sólido, hematometra e hematosalpinge relacionado ao desenvolvimento de abdome agudo tumoral e hemorrágico e ilustram as dificuldades diagnósticas e terapêuticas.

**UNITERMOS:** Útero bicornio; Abdome agudo

## Introdução

As alterações uterinas morfológicas são as mais comuns anomalias congênitas do sistema reprodutor feminino. Comumente são acompanhadas por anomalias de outros sistemas, particularmente do trato urinário, principalmente a agenesia renal. Em mulheres com tais alterações, o cariótipo é geralmente normal (46, XX) sendo a presença do cariótipo anormal observada em apenas 7,7% dos casos (Golam *et al.*, 1989). A incidência de anomalias müllerianas em mulheres férteis é estimada em 1:200-600 pacientes. No entanto, 25% delas têm problemas de fertilidade (Hammes *et al.*, 1992). Na casuística de Raga *et al.*, (1997), 33,6% dos casos são de útero septado, 32,8% de útero arqueado e 27%, de útero bicornio e o útero didelfo constituiu-se numa das mais raras eventualidades (6,6%) encontradas.

O abdome agudo ginecológico, relaciona-se a afecções dos órgãos genitais internos femininos, e necessita de atendimento de urgência, seja ele clínico ou cirúrgico, devido ao grande sofrimento orgânico e risco de vida para a paciente (Brewer *et al.*, 1976). Tendo como denominador comum a dor, os processos ginecológicos que causam abdome agudo podem ser divididos em três grandes grupos: o hemorrágico, o infeccioso e o tumoral. Alguns casos podem pertencer a dois grupos ao mesmo tempo, como por exemplo abscesso tubo-

ovariano agudo (infeccioso e tumoral) e o cisto teca-luteínico roto (hemorrágico e tumoral) (Crouch, 1979).

As principais causas de abdome agudo tumoral são o abscesso tubo-ovariano, o mioma, os tumores ovarianos, os cistos para-ovários ou os de trompa. Dentre as causas de abdome agudo hemorrágico destacam-se, a prenhez ectópica, a perfuração uterina, a ruptura cística ou de vasos ovários e os principais fatores infecciosos são a anexite aguda, a endometrite e a pelviperitonite (Mack & Peckhan, 1983). A suspeita clínica deve ser feita sempre que uma paciente queixa-se de dor e/ou tumor localizado em hipogástrico, acompanhados ou não, por distúrbios hemodinâmicos, gastroenterocólicos ou gênito-urinários ou por febre. A anamnese é muito importante na investigação clínica objetivando a pesquisa dos antecedentes menstruais, sexuais, obstétricos e presença de corrimento genital. O exame físico geral e ginecológico deve ser feito com atenção, procurando-se sinais sugestivos ou de certeza que caracterizem o abdome agudo ginecológico. Pesquisam-se a presença de peritonismo, o sinal de Giordano, a ausculta de ruídos hidroaéreos, a dor ao toque vaginal, acompanhado ou não de abaulamento do fundo de saco de Douglas (Mack & Peckham, 1983). O diagnóstico é eminentemente clínico, porém podem ser utilizados exames subsidiários com o intuito principal de aferir eventuais diagnósticos diferenciais. Devem ser solicitados hemograma completo, urina I, velocidade de hemossedimentação, radiografia simples de abdome, ultrasonografia, laparoscopia, culdocentese ou mesmo laparotomia exploradora (Crouch, 1979). Mistér se faz os diagnósticos diferenciais com outras entidades que levam a quadro de abdome agudo, como apendicite (a mais freqüente), diverticulite, adenite mesentérica, gastroenterite, úlcera péptica perfurada, pancreatite, colecistite, trombose mesentérica (Mack &

Setor de Climatério e Ginecologia Endócrina, Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro – Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro  
Endereço para correspondência:  
Prof. Dr. Marco Fábio Prata Lima  
Rua: São Sebastião, 357 - Centro  
CEP: 38010-430 – Uberaba – MG  
(0xx34) 321 5334 - Fax: (0xx34) 318 5342  
E-mail: m\_fabio@mednet.com.br

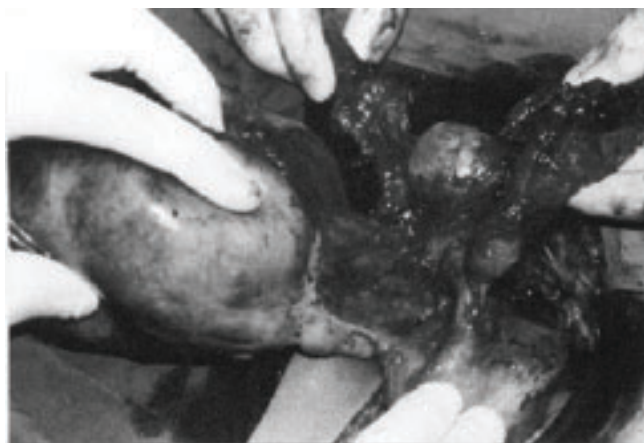
Peckham, 1983).

As malformações müllerianas também podem cursar com quadros de abdome agudo ginecológico; no entanto, não é bem conhecida até aqui a frequência em que estas patologias se associam. Descrevemos neste trabalho a associação de quadro de abdome agudo ginecológico hemorrágico simulando várias patologias ginecológicas e extra-ginecológicas devido à presença de hematométrio com extensão tubária e ovariana em corno uterino rudimentar sólido não-comunicante.

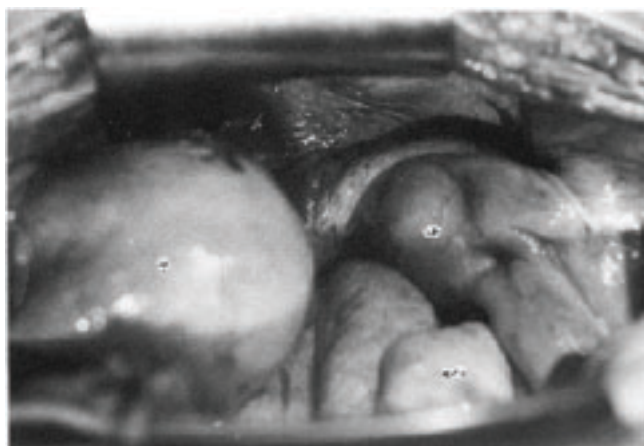
## Relato do Caso

ACA, 18 anos, negra, doméstica, solteira, natural e procedente de Uberaba-MG, procurou o serviço de emergência de Ginecologia e Obstetrícia da FMTM com queixa de dor abdominal há 3 dias em fossa ilíaca esquerda de forte intensidade, tipo aperto, constante, que piorava à movimentação e sem melhora com analgésicos comuns. Há 1 dia havia tido piora da dor, a qual se estendeu ao hipogástrio e fossa ilíaca direita, acompanhada também de disúria e hematúria. Negava febre e leucorréia, porém relacionava o início da dor com o período menstrual. Sua menarca havia sido aos 14 anos de idade e seus ciclos menstruais eram regulares, sendo sua última menstruação há 10 dias. Negava ainda dismenorréia e tinha tensão pré-menstrual progressas. Era Gesta 0 Para 0.

Seu exame físico mostrava mucosas coradas e hidratadas, coração rítmico a 88 bpm, sem sopros e sua pressão arterial era de 130 X 70 mmHg. A propedêutica abdominal mostrava massa palpável em andar inferior do abdome se estendendo até cicatriz umbilical, dolorosa à palpação com sinal de Blumberg positivo em fossa ilíaca direita. Seus ruídos hidroaéreos estavam normais. Seu hímen estava íntegro e ao toque retal notava-se presença de massa anexial de mais ou menos 12 cm de tamanho, consistência cística localizado à direita, rechaçando o colo e corpo uterino para esquerda, abaulando o fundo de saco posterior. Seus exames laboratoriais mostravam hemoglobina de 11,49%, plaquetas e leucograma normais. O ultra-som pélvico mostrava útero e anexo direito normais. Já o anexo esquerdo tinha dimensões bastante aumentadas pela presença de lesão cística com septação em seu interior com conteúdo hipocóico e presença de ecos finos homogêneos e de vascularização capsular. A impressão diagnóstica inicial foi de cisto anexial esquerdo torcido. A seguir, a paciente foi submetida a laparotomia exploradora. No inventário da cavidade abdominal evidenciou-se anexo esquerdo de grande volume sugestivo de endometrioma ou hematossalpinge, sendo, a seguir, ressecado (figura 1). Havia presença de dois cornos uterinos sendo o da direita aparentemente normal com um ovário normal. O corno esquerdo apresentava colo rudimentar, imperfurado e não-comunicante e presença de sangue na cavidade abdominal em moderada quantidade (figura 2). Foi realizada histerectomia do corno esquerdo e salpingooforectomia esquerda sem intercorrências. O material foi enviado para estudo histopatológico que confirmou corno uterino rudimentar não-comunicante e hematossalpinge.



**Figura 1** - Volumoso hematossalpinge simulando cisto ovariano hemorrágico.



**Figura 2** - Detalhe da visão do cirurgião durante a laparotomia. O anexo esquerdo (com hematossalpinge) já foi excisado.

\* Corno uterino não-comunicante (esquerdo)

\*\* Corno uterino comunicante

\*\*\* Ovário direito

## Discussão

O útero didelfo resulta da falta da fusão dos dois ductos de Müller, resultando na formação de dois corpos uterinos, duas cérvices e duas vaginas com ou sem septação vaginal (Pellerito *et al.*, 1992). Embora tenha sido descrita como a anomalia uterina que oferece melhor prognóstico reprodutivo, esta alteração é associada à alta incidência de fetos prematuros e variedades de apresentação anômalas durante a evolução dos trabalhos de parto (Butram, 1983). No tocante às consequências deste tipo de afecção ginecológica, muitas pacientes com malformações do trato genital têm seu diagnóstico destituído de significância clínica. Uma minoria se apresenta com sintomas diretamente relacionados à presença de malformação, enquanto outras têm alterações de fertilidade (Raga *et al.*, 1997). A literatura é rica em relatos de gestações, inclusive múltiplas, que tiveram seu decurso normal apesar da anormalidade uterina, incluindo útero unicorno, bicorno e didelfo.

Todavia, é citada alta incidência de abortamentos, freqüentemente recorrentes, em mulheres com anormalidades müllerianas especificamente em útero didelfo (Heinoney *et al.*, 1982). Por outro lado Harger *et al.*, (1983) não encontraram evidências de aumento nas taxas de abortamento em mulheres com útero didelfo e portanto, é difícil uma conclusão definitiva e sustentada, tendo em vista tais achados conflitantes. Tudo leva a crer que o abortamento tenha incidência aumentada em mulheres com malformações uterinas, ainda que provavelmente, de forma não dramática.

Por outro lado, as malformações uterinas ainda podem ser uma causa de falha na contracepção. Este problema surge quando um DIU é colocado em um dos cornos de um útero bicornuado ou em uma metade de um útero didelfo. Similarmente, estas malformações induzem a erros em cesareanas, curetagens e outros procedimentos (Heinonen *et al.*, 1982).

No tocante às neoplasias genitais, pode haver complicações quando há acometimento de úteros malformados. A neoplasia intraepitelial cervical grau III ou o carcinoma microinvasor em cada um dos dois colos do útero didelfo adquirem caráter de invasão estromal, exatamente com a mesma profundidade em cada um dos colos. Invasão do carcinoma de células escamosas, além do adenocarcinoma de endométrio, tem sido notada em ambas cérvices (Raga *et al.*, 1997).

Já o diagnóstico destas afecções comumente adquire aspectos não menos controversos. Sabendo-se que o útero é um órgão interno da pelve feminina, seu acesso sem utilização de exames invasivos ou de imagem se torna difícil. Existem várias possibilidades e meios diagnósticos, incluindo o simples toque vaginal, a histerossalpingografia, a laparoscopia, a histeroscopia, a ultra-sonografia e as novas e sofisticadas técnicas de imagem como a ressonância nuclear magnética (Jurkovic *et al.*, 1997). A histerossalpingografia, muito utilizada desde 1910, para diagnóstico de infertilidade, é um excelente método em detectar anomalias uterinas congênitas através de contrastes hidrossolúveis. Adicionalmente, a laparoscopia, importante método também no diagnóstico de infertilidade, pode ser também utilizada na detecção de anomalias congênitas uterinas, sendo mais invasiva que a histerossalpingografia devido a necessidade de anestesia, infusão de CO<sub>2</sub>, sendo imprescindível na detecção de útero bicornuado ou septado. A histeroscopia é um método efetivo que serve tanto para diagnóstico como terapêutica de várias causas de infertilidade como sinéquias intra-uterinas, endometriose e tuberculose genital. Apesar disto, é um tanto quanto pouco efetiva na detecção de anomalias uterinas congênitas. Por fim, tem sido aumentado o uso do ultra-som na detecção de anomalias congênitas uterinas, na observação de contorno de dois lobos uterinos, saco gestacional fora do centro, entre outros (Golam *et al.*, 1989).

No entanto, toda propedêutica armada no sentido de se clarear quadros de abdome agudo ginecológico tornam-se insuficientes quando há malformações genitais, principalmente aquelas de origem mülleriana (Tolete-Velcet *et al.*, 1989).

Descrevemos neste trabalho a associação de útero bicornuado com corno rudimentar sólido acompanhado de hematometrio, hematossalpinge e abdome agudo ginecológi-

co tumoral e hemorrágico de difícil diagnóstico clínico e que exigiu rápida resolução clínica e cirúrgica. Trata-se de anomalia uterina rara que, pela terceira vez é descrita na literatura (Osanaï & Rache, 1994) e pela primeira vez determinando quadro clínico florido de abdome agudo ginecológico hemorrágico. Esta descrição ilustra a realidade referente às malformações müllerianas, ou seja, os fatores limitantes do diagnóstico e do tratamento uma vez que tais dificuldades são universais (Buttram & Gibbons, 1979).

Diante do exposto deduz-se claramente que na presença de paciente jovem com dor abdominal baixa e sinais de abdome agudo a ocorrência desta situação, mormente rara, deve ser lembrada, principalmente na ausência de comemorativos outros que indiquem patologia ginecológica ou abdominal alta. A conduta deve ser individualizada, uma vez que ainda não há uniformidade quanto às classificações e as condutas a serem observadas diante das malformações müllerianas (Osanaï & Rache, 1994), restando ao cirurgião em algumas situações outras, como útero bicornuado ou septado, a correção pela metroplastia ou por táticas cirúrgicas como esta aplicada nesta descrição.

---

## ABSTRACT

The uterine malformations represent a group of rare diseases in gynecological practice. The diagnostic difficulties are visible and they are almost never made before the performance of laparotomy. Eventually they can be diagnosed with some cases involving acute abdomen. The authors report a patient with bicornuate uterus with a rudimentary solid horn and hematometra and try to correlate to the development of an acute tumoral and bleeding abdominal pain and illustrate the diagnostic and therapeutic difficulties.

**UNITERMS:** Bicornuate uterus; Acute abdomen.

---

## Referências Bibliográficas

- Brewer RJ, Golden GT, Hitch DC.** Abdominal pain. *Am J Surg* 1976;131:219.
- Buttram Jr. VC & Gibbons WE.** Müllerian anomalies: a proposed classification (an analyses of 144 cases). *Fertil Steril* 1979;32(1):40.
- Buttram VC.** Müllerian anomalies and their management. *Fertil Steril* 1983;40(2):159.
- Crouch M.** The acute abdomen in women. *Practitioner*, 1979;222:457.



- Golam A, Langer R, Bukosvisky, Laspi E.** Congenital anomalies of the müllerian system. *Fertil Steril* 1989;51:747.
- Hammes M, Englert Y, Gottlieb W, Dupont E.** Mise au point des fausses couches spontanées à répétition. *Rev Med Bruxelles* 1992;13:103-6.
- Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Maracca-Clemens M, Garver KL.** Etiology of recurrent pregnancy and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983;62:574.
- Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P.** Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:157-62.
- Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, Nicolaidis KH.** Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1320-1.
- Mack E, Peckman BN.** Dor abdominal aguda. In: Peckham BM, Shapiro SS. *Sinais e sintomas em ginecologia*. Ed.: Harper & Row do Brasil Ltda, 1983;162.
- Osanai MH, Rache JE.** Útero bicorno com corno rudimentar e hematometrio. *Rev Bras Ginec Obstet* 1994;16:39-42.
- Pellerito JS, Mc Carthy SM, Doyle MB.** Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography and hysterosalpingography. *Radiology* 1992;183(2):795-800.
- Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Misoles F, Simón C, Pellicer A.** Reproductive impact of congenital müllerian anomalies. *Am Reprod* 1997;12(10):1277-81.
- Tolete-Velcek F, Hansbrough F, Kugazewski J.** Uterovaginal malformations: a trap for the unsuspecting surgeon. *J Pediatr Surg* 1989;24(8):736-40.

Recebido em: 01/09/2000

Aceito em: 15/02/2001

## A-Normas Gerais

1. Os trabalhos enviados para publicação não devem ter sido publicados, nem o serão, em outras revistas, no todo ou parcialmente. O material publicado passa a ser propriedade de **REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO** e dos autores, só podendo ser reproduzido com a anuência de ambas as partes.

2. Serão aceitos artigos em português, ficando os textos dos mesmos sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião do corpo editorial.

3. A revista **REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO** reserva-se o direito de submeter todos os originais à apreciação do Conselho Editorial, que dispõe de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive reapresentá-los aos autores para que sejam feitas alterações necessárias na apresentação do trabalho. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo.

4. As datas de recebimento e de aceitação do trabalho constarão, obrigatoriamente, ao final do mesmo, quando de sua publicação.

5. Os originais e as ilustrações publicadas não serão devolvidos aos autores.

6. Os trabalhos enviados devem pertencer a uma das seguintes categorias: Trabalho Inédito, Relato de Casos, Notícias ou Carta ao Editor e Comunicações Breves. Além disso, serão publicados também Artigos de Atualização, Opinião, Resumos Comentados de Artigos Publicados, Debates e Editoriais. Os temas a serem abordados devem ser de interesse da área de Reprodução e Climatério, com as seguintes subseções: Anticoncepção, Climatério, Urologia/Andrologia, Endoscopia, Endocrinologia, Sexologia, Infertilidade, Fertilidade Assistida, Investigação Básica e Fisiologia da Reprodução.

## B-Encaminhamento dos Originais

7. Os originais deverão ser encaminhados para *Rui Alberto Ferriani, Depto Ginecol Obstetrícia, Fac Medicina Ribeirão Preto, USP, Campus Universitário, Ribeirão Preto, SP, 14049-900*. Podem ser encaminhados por internet, endereço [raferriani@fmrp.usp.br](mailto:raferriani@fmrp.usp.br), mas 2 cópias em papel devem ser enviadas separadamente. Para agilizar, forneça seu endereço eletrônico.

8. Recomenda-se aos autores conservar uma cópia do manuscrito, para o caso de eventual extravio ou para referências futuras.

9. Enviar um original, com figuras e tabelas, e 2 cópias completas. Recomenda-se o envio também de disquete contendo o texto e figuras. Na capa do disquete, especificar nome do 1º autor e programa usado (apenas compatíveis com IBM PC, de preferência programa Word for Windows).

## C-Preparo dos Manuscritos

10. Os originais enviados deverão conter as seções abaixo discriminadas, salvo situações não aplicáveis. Por favor subdivida o manuscrito na seguinte seqüência: Página Título, Resumo, Resumo Conciso, Abstract, Introdução, Material e Métodos ou Casuística e Metodologia, Resultados, Discussão, Agradecimentos, Referências, Tabelas, Legendas das Figuras. Para Relato de Casos, a seqüência deverá ser: Página Título, Resumo, Abstract, Introdução, Relato do Caso, Discussão, Referências, Tabelas, Legendas das Figuras. Para Revisões ou Atualizações, sugere-se, além do corpo principal do artigo, um Resumo, Abstract, Introdução, Conclusões e Referências. No caso de Comunicações Breves, o formato é menos rígido, podendo-se agrupar resultados e discussão e o corpo do artigo tem menor extensão.

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

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

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

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

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

## D-Estrutura

16. Página Título: Título do artigo em português e inglês, nome completo dos autores, serviço ao qual pertencem, endereço do autor para correspondência. O título deve ser curto e compatível

com objetivos e conclusões do trabalho. Acrescentar um título conciso, com 2 a 3 palavras, para constar no alto da página.

**17. Resumo:** especial atenção deve ser dada ao resumo. Deve ser objetivo (não mais de 200 palavras) e suficiente para o entendimento do trabalho, remetendo o leitor para o corpo do trabalho se houver algum interesse específico. Deve ser estruturado (exceto para Atualizações e Relato de Casos), contendo os seguintes sub-ítem, obrigatórios salvo menção: Retrospectiva (opcional), Objetivos, Casuística ou Participantes (opcional), Intervenções ou Plano de Estudo, Métodos, Resultados, Conclusões, Unitermos. Os unitermos devem ser em número de 2 a 10 e seguir as normas de cabeçalho do *MeSH* do *Index Medicus* para efeitos de indexação. Evitar no resumo abreviações e referências bibliográficas.

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

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

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

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

o *International Committee of Medical Journal Editors (Fertil Steril 1994; 61:204-16)*. Exemplos:

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

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

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

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

Evitar comunicações pessoais.

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

## *D-Conflito de interesse*

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

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

**VISITE NOSSA HOME PAGE**

**[www.sobrage.org.br](http://www.sobrage.org.br)**

**CADASTRE-SE PARA BOLETINS  
ELETRÔNICOS**

**[sobrage@sobrage.org.br](mailto:sobrage@sobrage.org.br)**

# **XX Congresso Brasileiro de Reprodução Humana**



**SBRH**

**Porto Seguro, BA**

27 a 30 de novembro de 2002