

Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBRAGE e SOBRAC. Tem periodicidade trimestral e tiragem de 7000 exemplares. Está registrada sob nº ISSN 1413-2087, e indexada no Index Medicus Latino Americano. Sua distribuição se faz a todos os sócios das sociedades participantes e aos principais serviços universitários da América Latina.

Endereço: Encaminhar trabalhos para a SBRH - Alameda dos Jurupis 943 sala 146-Moema São Paulo SP, sbrh@ig.com.br - Home Page: www.sobrage.org.br. Nome de citação: **REPROD CLIM**.

Editor:

Rui Alberto Ferriani

Editores Associados

Joaquim Roberto Costa Lopes

César Eduardo Fernandes

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto
Dirceu Mendes Pereira
Edmund Chada Baracat

Nelson Vitiello
Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo
Newton Eduardo Busso

Conselho Editorial

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

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

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

Editoração e Impressão

Ponto Planejamento Propaganda & Editora S/C Ltda.
Rua Pedro de Lucena, nº 64 - São Paulo - SP - Cep 03113-080
Tel: (11) 6096-8000 (Tronco-chave) - E-mail: ponto@uol.com.br



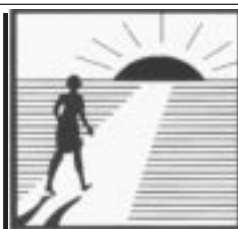
Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Alameda dos Jurupis, nº 943, sala 146 - Moema - São Paulo-SP
CEP 04088-002 – Tel: (11) 5055-6494 – Fax: (11)5055-2438; Home Page: www.sbrh.med.br

Diretoria

Presidente
1º Vice – Presidente
2º Vice Presidente
Secretário Executivo
Secretário Adjunto
Tesoureira Geral
Tesoureiro Adjunto
Diretora Científica
Presidente do Conselho de Delegados

Nilson Roberto de Melo
Hilton Pina
Eduardo Pandolfi Passos
Dirceu Henrique Mendes Pereira
Antonio Cesar Paes Barbosa
Silvana Chedid Grieco
Pedro Ivo Bastos Pereira
Claudete Regiani Melo
João Pedro Junqueira Caetano



Sociedade Brasileira do Climatério

Caixa Postal nº 60160 - São Paulo-SP
CEP 05391-970 – Tel: (11) 3781-7124 / 3781-1188; Home Page: www.menopausa.org.br

Diretoria

Presidente
Vice – Presidente
Secretário Geral
Tesoureiro
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
Home Page: www.sobrage.org.br

Diretoria

Presidente
Vice – Presidente
Secretário Executivo
Tesoureiro

Elzimar Coutinho
Ronald Perret Bossemeyer
Paulo Spinola
Hans Halbe

Editorial

07

Trabalhos Originais

Osteo-sonografia e Osteo-sonometria da métáfise óssea em falange de 32 adolescentes. Metodologia para avaliação da qualidade óssea. Estudo piloto.

Odilon Iannetta
Rodrigo Alves Ferreira

09

Osteosonography and osteosonometry of bone metaphysys as an evaluation test of bone quality: pilot study

O parâmetro de osteosonometria UBPI permite estudar, desde o período da adolescência, o processo de formação da matriz mesenquimal orgânica óssea e relete qualidade óssea.

Avaliação da Função Ovariana pós Histerectomia total Abdominal em Mulheres na Menacme

Eliana Aguiar Petri Nahás
Anaglória Pontes
Paulo Traiman
Jorge Nahás Neto
Laurival A. De Luca
Ivete Dalben
Cilmery Suemi Kurokawa

15

Evaluation in the Ovarian Function after total Abdominal Hysterectomy in Women of Reproductive Age

A histerectomia total abdominal parece interferir na função ovariana, de mulheres na menacme, demonstrados pela redução da inibina B, sem alterações dos valores de FSH e LH.

O Papel da Histerossonografia na Investigação da Cavidade Uterina

Rodrigo Coelho Franco
José Cassiano Machado
Aderson Tadeu Berezowski
Antonio Alberto Nogueira
Maria Matheus de Sala.

21

The Role of Hysterosonography in the Endouterine Cavity Investigation

A histerossonografia é um método alternativo para a avaliação da cavidade uterina, identificando lesões não observadas à ultra-sonografia convencional. Permite em alguns casos triar a paciente candidata a histeroscopia diagnóstica ou cirúrgica.

Características do Sêmen 24 Horas Após Descongelamento e Capacitação em Diferentes Tratamentos de Percoll

Adriana Bos-Mikich
Ana Luiza Gelpi Mattos
Miriam Oliveira Meireles
Luciana Petrucci Gigante
Arnaldo Nicola Ferrari

26

Semen Characteristics 24 Hours after Thawing and Capacitation in Different Percoll_Treatments

Amostras de sêmen foram congeladas, descongeladas e capacitadas em Percoll 90%, 45% e 90-45%. Concentração e motilidade foram superiores nas amostras capacitadas em Percoll 45%, viáveis para utilização em procedimentos de rotina por até 8h, ou, em casos específicos, por até 24h.

Acurácia do teste da progesterona e da ultra-sonografia transvaginal no rastreio das patologias endometriais na pós-menopausa.

Elísio Rodrigues Coelho Júnior
Laura Olinda Bregieiro Fernandes
Costa
Hélio de Lima Ferreira Fernandes
Costa

31

Progesterone challenge test and transvaginal ultra-sonography accuracy in endometrial disease screening in postmenopausal women.

O teste da progesterona e ultra-sonografia transvaginal rastrearam adequadamente patologias endometriais em mulheres na pós-menopausa assintomáticas

Aceitabilidade, Desempenho Clínico e Padrão de Sangramento em Usuárias do Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (Mirena®) Durante Três Anos

Acceptability, Clinical Performance and Bleeding Patterns of the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System (Mirena®) up to Three Years

O SIU-LNG tem boa aceitabilidade, um excelente desempenho clínico e o padrão de sangramento predominante é a amenorréia.

Luis Bahamondes
Ana Paula Izzo
Margarete Hidalgo
Marcos Perrotti
Cecilia Dantas-Monteiro
Carlos Alberto Petta

37

Interrupção legal em gestações com fetos portadores de patologias letais: aspectos epidemiológicos e emocionais

Legal abortion in pregnancies with lethal fetal abnormalities: epidemiological and emotional aspects

O estudo avaliou os aspectos epidemiológicos e emocionais da interrupção legal da gestação de pacientes com fetos portadores de malformações incompatíveis com a vida atendidas no Programa de Medicina Fetal do Caism - Unicamp entre 1995 e 1999.

Maria Sílvia Vellutini Setúbal
Tatiana Slonczewski Caselli Messias
Helaine Milanez
Ricardo Barini

41

Volume Ovariano em Mulheres na Pré e Pós-Menopausa: Fatores Associados

(Ovarian Volume in Premenopausal and Postmenopausal Women: Related Factors)

São estudadas a idade, estado menopausal, tabagismo, uso de terapia de reposição hormonal, métodos contraceptivos e sua correlação com o comportamento do volume ovariano em mulheres climatéricas.

Marcelo Giacobbe
Aarão Mendes Pinto-Neto
Lucia Helena Simões Costa-Paiva
Edson Zangiacomi Martinez

46

Antagonista do GnRH não afeta a qualidade embrionária em ciclos induzidos para fertilização *in vitro*

GnRH antagonist does not affect embryo quality in in vitro fertilization induced cycles

Podemos utilizar os antagonistas do GnRH na indução da ovulação sem prejuízo ao desenvolvimento e qualidade embrionária.

João Sabino Cunha-Filho
Nina Rodrigues Stein
Carlos Souza
Fernando Freitas
Eduardo Pandolfi Passos

51

Avaliação da Eficácia, Tolerabilidade, Padrão de Sangramento e Aceitabilidade do Regime Combinado Contínuo de Estrogênios Conjugados Naturais (0,625mg) e Acetato de Medroxiprogesterona (2,5mg) na Terapia de Reposição Hormonal

Assessment Of The Efficacy, Tolerability, Bleeding Standard, And Acceptability Of The Continuous Combined Regimen Of Natural Conjugate Estrogens (0.625 Mg) And Medroxyprogesterone Acetate (2.5 Mg) In The Hormonal Replacement Therapy

A terapia combinada com estrogênios conjugados naturais (0,625mg) e acetato de medroxiprogesterona (2,5mg) proporcionou uma diminuição significativa na intensidade de todos os sintomas da menopausa, com baixa incidência de eventos adversos e boa tolerabilidade da droga.

Ione Cristina Barbosa
Marco Aurélio Albernaz
Almir Antonio Urbanetz
Vicente Renato Bagnolli
Alberto Soares Pereira

55

Incidência de eventos adversos e seu impacto sobre a descontinuidade do tratamento entre mulheres tratadas com raloxifeno ou terapia da reposição hormonal

Impact of Adverse Events on Discontinuation Among Postmenopausal Women Treated with Raloxifene or Estrogen-Progestin

Mulheres na pós-menopausa com 60 anos ou mais, com baixa massa óssea e recebendo RLX apresentaram menor probabilidade de descontinuar o tratamento devido a um EA que as recebendo TRH.

César E Fernandes
Javier San Martín
Fausto Garmendia
Marise Lazaretti-Castro
Fernando Freitas
Michelle McNabb
Max Saráchaga
Marcia J Kayath

60

Efeitos de um Implante de Acetato de Nomegestrol, um derivado de 19-nor-progesterona, na Função Tireoidiana

Effects of an implant of nomegestrol acetate, a 19-nor-progesterone derivative, on thyroid function

Avaliou-se T_3 , T_4 , TSH, T_3 uptake, T_3 livre e T_4 livre em usuárias do implante de acetato de nomegestrol. Todas as alterações observadas no estudo foram inconsistentes e todos os níveis estavam dentro dos limites normais

Ione Cristina Barbosa
E.M. Coutinho
C. Athayde
Sven-Eric Olsson
Ulf Ulmsten

67

Efeito de um Fitoestrogênio sobre Sintomas do Climatério Pós-Menopáusico: Ensaio Clínico Duplo Cego Comparado a Placebo.

Phytoestrogen Effects In Climacteric Symptoms: Double Blind, Randomized Trial, Compared To Placebo.

Ensaio clínico duplo-cego controlado com placebo com 40 mulheres pós-menopáusicas tratadas com fitoestrogênios por 3 meses. Não houve diferença significativa entre os 2 grupos nos parâmetros analisados ao longo do tratamento.

Maria Celeste Osório Wender
Luciana Campos
Luiza Schvatzman
Betina Kruter
Lidiana Knobel
Fernando M Freitas

71

A Importância do Lavado Folicular na Captação Oocitária em Procedimentos de Fertilização In Vitro

The importance of follicular flushing at oocyte retrieval in in vitro fertilization procedures

Este estudo demonstrou que o lavado folicular aumenta de forma significativa o número de oócitos recuperados quando comparado com a aspiração direta.

Zelma Bernardes Costa
Waldemar Naves do Amaral
Gustavo da Costa Machado
Lílian Fileti
Luiz Augusto Antônio Batista
Walter Pereira Borges

76

Atualização

Epidemiologia Clínica do Climatério

Clinical epidemiology of climacteric

A prevalência dos principais sintomas e modificações observados no climatério é revista em diferentes culturas.

Sebastião Freitas de Medeiros
Vivaldo Naves de Oliveira
Marcia Marly Winck Yamamoto

79

Terapia de reposição hormonal e eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa

Cardiovascular events and hormone replacement therapy in postmenopausal women

Este artigo apresenta os dados atuais sobre o uso da terapia de reposição estrogênica isolada (TRE) e associada com progesterona ou progestogênios (TRH) na prevenção de eventos cardiovasculares em mulheres na pós menopausa

Oswaldo Luis Bracco
Márcia Jeha Kayath
César Eduardo Fernandes

87

Resultados Perinatais de Crianças Nascidas por Fertilização Assistida

Luis Bahamondes
João Luiz Pinto e Silva

93

Perinatal evolution in children born after assisted fertilization

Discutem-se as evidências da associação de gemelaridade como responsável por parte dos problemas neonatais de crianças nascidas após técnicas de reprodução assistida

Impacto do Climatério na Saúde Bucal Feminina: Repercussões em Saúde Pública

Andréa Tirlone
José Mendes Aldrighi

100

Impact of the Climacteric on Women's Oral Health: Public Health Repercussions

A redução hormonal no climatério pode instalar importantes repercussões na cavidade bucal, particularmente à saúde gengival, facilitando a eclosão da doença periodontal.

Considerações sobre a gestação na vigência do uso de metformina, em portadoras da síndrome dos ovários policísticos

Gustavo Mafaldo Soares
George Dantas de Azevedo
Elvira Maria Mafaldo Soares
Reginaldo Antonio de Oliveira
Freitas Júnior
Ana Cristina Pinheiro Fernandes de Araújo
Técia Maria de Oliveira Maranhão

103

Considerations about pregnancy following use of metformin in patients with polycystic ovary syndrome

Revisão das evidências disponíveis em relação a conduta a ser tomada em pacientes com SOP que engravidam em uso de metformina.

Reflexões sobre o climatério com enfoque no corpo, na cultura e na subjetividade

Roselane Gonçalves
Miriam Aparecida Barbosa Merighi
José Mendes Aldrighi

108

Reflections about the climacteric with focus in the body, in the culture and in the subjectivity

Este texto procura trazer algumas reflexões sobre o climatério com enfoque no corpo, na cultura e na subjetividade, com alguns aspectos históricos da evolução da ciência em busca da compreensão do ser humano como um todo, a partir da fragmentação do seu corpo.

Relato de Caso

Processo Inflamatório Granulomatoso Peritoneal Decorrente de Ovos de Enterobius Vermicularis Simulando Carcinomatose Peritoneal - Relato de Caso

Alessandra Machado de Matos
Daniel Faúndes
Carlos Alberto Petta
Marcelo Alvarenga
Luiz Cândido de Souza Dias

113

Peritoneal Granulomatous Inflammation Due To Enterobius Ova Simulating Peritoneal Carcinomatosis – Case Report

Caso clínico de processo inflamatório granulomatoso peritoneal por ovos de Enterobius vermicularis (Oxiurus) como um achado incidental durante laparoscopia por miomatose

Gravidez e Nascimento Resultante de Transferência de Embrião com Um Pró-Núcleo Após Falhas Consecutivas de FIV

Alessandro Schuffner
Sandra Stockler
Adriane Pereira
Sérgio Costa
Lídio Centa

115

Pregnancy And Birth Following One Pronucleus Embryo Transfer After Consecutives Ivf Failures

Este caso relata uma gravidez bem-sucedida e nascimento após a transferência de embrião derivado de óvulo com apenas um pró-núcleo (PN)

Instruções aos Autores

118

Os efeitos do WHI

As conseqüências de um estudo como o WHI ainda não são totalmente conhecidas, mas surgem agora alguns relatos que vem comprovar o alto impacto deste ambicioso projeto. Em nossa área, pode-se dizer que talvez seja este o trabalho de maior repercussão sobre o exercício da especialidade. Seja por uma indicação precisa, seja por um forte apelo comercial, o uso de reposição hormonal em mulheres climatéricas era prática bem sedimentada e aceita pela maioria da comunidade. Desde a publicação dos primeiros resultados, em julho de 2002, seguido por desmembramentos outros que vem sendo esporadicamente publicados, a comunidade médica e a própria comunidade de mulheres passaram a ver a TRH como algo muito suspeito. O estudo tem mostrado que a TRH estroprogestativa combinada aumenta as chances de ter câncer de mama, doença coronariana, infartos e tromboembolismo venoso, e diminui as chances de ter fratura de quadril e doença coloretal, e não apresenta um benefício global às mulheres. Ressalte-se aqui, a maioria das mulheres tinham mais de 60 anos.

Desde então, numerosos consensos de sociedades médicas e recomendações governamentais aconteceram, sempre no sentido de orientar a classe médica, mas sem dúvida alguma muita confusão está povoando a maioria de nossos colegas. Não sem razão, pois foi muita mudança de conduta em tão pouco tempo. Diversos projetos envolvendo climatério e reposição hormonal foram suspensos por tempo indeterminado, seja por iniciativa dos pesquisadores e laboratórios participantes, seja por iniciativa dos Conselhos de Ética. Fica claro antever que com isso, as evidências, que já não eram muitas, serão ainda menores, pois iniciar projetos sobre o assunto envolve um dispêndio adicional de energia e disposição. Não dá para não dizer que as próprias mulheres é que estarão sendo prejudicadas, pois com menos informações, ainda menos poderemos ajudá-las. Temos conhecimento da existência de estudos interrompidos (que contam com a participação de centros brasileiros) envolvendo vias alternativas de estrogênio e progestogenioterapia, a via nasal, e há um grande estudo que avalia o uso da tibolona em mulheres tratadas por câncer de mama que tem sofrido fortes restrições por parte dos CEPs, principalmente após a publicação de outro estudo alarmante, o *Million*.

Os dados em relação às usuárias também são alarmantes. Um estudo com amostra de 3500 pacientes de um *trial* na Nova Zelândia (Lawton *et al*, Br Med J 2003;327:845) recrutadas entre janeiro de 2000 e novembro de 2002 mostra que após a publicação dos resultados

do WHI em julho de 2002, 58% das mulheres pararam a TRH, e apenas 18% delas voltaram subseqüentemente a usar a medicação, permanecendo portanto 40% sem a medicação.

Outro estudo utilizando banco de dados (Hesh *et al*, JAMA 2004;291:47) entre 1995 e 2003 envolvendo prescrição de TRH nos EUA, mostra que a taxa anual de prescrições aumentou de 58 milhões em 1995 para 90 milhões em 1999, representando quase 15 milhões de mulheres por ano, tendo permanecido estável até junho de 2002. Vale ressaltar que um terço das pacientes tinham mais de 60 anos, mostrando o forte apelo que se fazia para o uso de TRH em pacientes assintomáticas, apenas para prevenção de doenças. De janeiro a junho de 2003, comparado com o mesmo período de 2002, houve um decréscimo de 66% das prescrições para o Prempro e 33% para o Premarin. As projeções indicam que ao final de 2003 haveria cerca de 57 milhões de usuárias, número próximo ao de 1995.

O tempo vai nos dizer! Ao que parece no momento, exagerou-se nas indicações e grande número de mulheres usava TRH sem realmente precisar. Por outro lado, hoje se exagera na proibição. Lendo os últimos editoriais de grandes revistas internacionais, observa-se um excesso de zelo, onde muitos deles quase que abolem o uso de TRH. A razão esteve sempre no bom senso. Temos que procurar o remédio certo para a paciente certa. Identificação de riscos e benefícios sempre foi e sempre será a melhor maneira de se decidir uma prescrição, e o uso da razão, pelo menos nesse caso, parece ser bastante superior ao uso da emoção.

Em Tempo

Após 8 anos, despeço-me aqui desta função tão gloriosa de editor de Reprodução & Climatério. Um ciclo se passou, e penso que muito evoluímos, e nosso objetivo sempre foi o de trazer o que havia de mais novo no pensamento científico, sempre com uma análise crítica. Aqueles que gostam e militam na área coberta pela revista, como Endocrinologia, Infertilidade e Climatério sempre vão se beneficiar desta revista tão tradicional. Às nossas sociedades, SBRH, SOBRAC e SOBRAGE, os votos de continuidade de um projeto audacioso daqueles que nos antecederam.

Rui Ferriani

Osteo-sonografia e Osteo-sonometria da métáfise óssea em falange de 32 adolescentes.

Metodologia para avaliação da qualidade óssea. Estudo piloto.

Osteosonography and osteosonometry of bone methaphysys as an evaluation test of bone quality: pilot study

Odilon Iannetta, Rodrigo Alves Ferreira

RESUMO

Objetivos: Verificar em local apropriado para a análise da formação óssea, o papel que pode desempenhar o sistema de ultra-som quando aplicado na métáfise óssea distal, das falanges proximais da mão não dominante, para o estudo da micro-estrutura óssea (elasticidade e homogeneidade).

Casuística e Metodologia. Trinta e dois pacientes com faixa etária entre 4 a 19 anos, foram avaliados quanto às medidas osteo-sonográficas e osteo-sonométricas. Em tempo real, foram comparadas simultaneamente a qualidade e a quantidade de massa óssea através de cinco parâmetros a saber: 1. UBPI (*Ultrasound Bone Profile Index*), 2. AD-SoS (*Amplitud Dependent Speed of Sound*), 3. BTT (*Bone Transmission Time*), 4. Perfil Ósteo-sonográfico, 5. Sonotomografias.

Resultados: Apesar dos adolescentes pertencerem à mesma faixa etária e possuírem quantidades de massa óssea idênticas (AD-SoS), o perfil ultra-sonográfico da métáfise óssea e a qualidade óssea (UBPI) acusaram diferenças individuais importantes. O aumento na amplitude e no tempo de revolução do perfil ultra-sônico ao longo das faixas etárias estudadas está relacionado com a adequação da qualidade óssea, cujo valor numérico é expresso pelo **UBPI**.

Conclusões: Foi possível observar que o parâmetro UBPI permite estudar, desde o período da adolescência, o processo de formação da matriz mesenquimal orgânica óssea. À luz dos novos conhecimentos científicos, os parâmetros **UBPI e AD-SoS** refletem condições distintas na avaliação da micro-arquitetura óssea.

UNITERMOS: Qualidade Óssea; Osteoporose; Perfil Ósseo; Sonotomografia.

Introdução

A osteoporose, desde a descrição de Albright *et al*¹ e Albright & Reifstein², sempre esteve relacionada à falência dos hormônios esteróides ovarianos, sendo por essa razão considerada uma enfermidade do período do climatério (menopausa) e da senilidade.

Os estudos iniciais revelaram que a incidência de fraturas no climatério e na senilidade é inversamente proporcional ao pico de massa óssea^{3,4}. Essa constatação clínica passou a considerar o pico de massa óssea como um dos fatores principais e determinantes da densidade óssea. No entanto, há 30 anos surgiram os primeiros trabalhos relatando que a predisposição para a osteoporose pode ser avaliada desde o período da infância e adolescência⁵, abrindo novas perspectivas quanto ao seu efetivo rastreamento durante o período de formação óssea.

O atual conhecimento sobre a formação óssea caracteriza o papel direto e essencial do colágeno, tipo I, que perfaz 95% da matriz óssea, representando 35% do conteúdo do osso seco⁶. Assim, o estudo da micro-estrutura da matriz óssea, ao longo do período de formação, reveste-se de grande importância, devido a mesma servir de base de sustentação para os depósitos dos cristais de fosfato de cálcio e dos outros oligo-elementos.

Dessa forma, quanto mais adequada for a matriz óssea, maior será o acúmulo de massa óssea durante o período da adolescência e o êxito na prevenção da osteoporose⁷. Sendo 70% da massa mineral óssea incorporados ao longo da adolescência, torna-se imprescindível aplicarmos metodologias que permitam estudar, em curto prazo, os vários fatores envolvidos no processo do desenvolvimento ósseo.

As pesquisas mais recentes sobre a fisiologia do desenvolvimento ósseo revelam que vários são os fatores que interferem diretamente na qualidade óssea. Atribui-se aos fatores ambientais a 30% do valor acumulado no final do período de formação óssea⁸. A carga genética, a dieta, o cálcio, a atividade física, a exposição solar, os hábitos e costumes também são referidos como relevantes⁹.

Este trabalho piloto tem por objetivo verificar o papel que o sistema de Ultra-Som *fan beam* pode desempenhar no estudo da micro-estrutura óssea de meninas adolescentes quando a avali-

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
End. para Correspondência:
Prof. Dr. Odilon Iannetta – Depto. de Ginecologia e Obstetrícia.
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.
14049-900
RIBEIRÃO PRETO – SP.

ação é realizada na metáfise óssea das falanges proximais da mão não dominante. Nos interessou também comparar alguns casos isolados para ilustrar a conveniência do método na adolescência.

Pacientes e Métodos

Trinta e duas pacientes eutróficas pelo exame clínico, com idade limite entre 4 e 19 anos foram avaliadas no período de 1º de outubro de 2000 a 1º de dezembro de 2001. O interrogatório realizado sobre o Aparelho Ósteo-Muscular não revelou antecedentes pessoal e familiar dignos de nota.

Para a aquisição das medidas ósteo-sonográficas e ósteo-sonométricas são obrigatórias as inclusões dos parâmetros: altura, peso e ciclo menstrual. O sistema calcula o IMC e de acordo com os valores classifica o paciente. Para o estudo da micro-estrutura óssea foram avaliados os seguintes parâmetros:

1. **UBPI** (*Ultrasound Bone Profile Index*): avalia a qualidade de massa óssea, como parâmetro operador não dependente, sendo o seu resultado expresso em unidades de 0 a 1.
2. **AD-SoS** (*Amplitud Dependent Speed of Sound*): avalia indiretamente a quantidade óssea, em unidade m/s.
3. **BTT** (*Bone Transmission Time*): avalia a revolução temporal do ultra-som em cada falange, em μ seg, sendo usado para acompanhar os efeitos das terapêuticas instituídas na remodelação óssea.
4. **Perfil Ósteo-sonográfico**: representa o traçado gráfico do ultra-som que é obtido após sua passagem pelas camadas endostal, trabecular e cortical das quatro falanges (II,III,IV,V), na região da metáfise proximal.
5. **“Sonotomografias”**: representam os cortes transversais na região da metáfise óssea distal das falanges proximais. Estimam, em tempo real, as camadas ósseas através de um Sistema de Inteligência Artificial que utiliza valores não numéricos.

Os registros ósteo-sonográficos e ósteo-sonométricos foram obtidos através de um caliper de 1,25 Mhz que acopla dois transdutores (emissor e receptor), usando o DBM Sonic BP da IGEA s.r.l., Carpi, Italy, modelo de 3ª geração, dotado com Inteligência Artificial *Fuzzy Logic*. Em todas as medidas, os transdutores foram posicionados na região da metáfise óssea das quatro falanges proximais da mão não dominante, nos dedos II a IV. O resultado final para cada paciente foi calculado por um sistema automatizado que expressa a média de 96 medidas. Esse sistema só permite o arquivamento das medidas quando as mesmas são efetuadas em local apropriado (metáfise óssea). A metodologia, ao constatar manuseio técnico incorreto, bloqueia a aquisição de forma automática e obriga a adequação do transdutor na metáfise óssea para continuar integrando os resultados.

Calibração

Um *phantom de plexiglass* específico para cada aparelho foi utilizado para avaliar e padronizar a velocidade e a amplitude do sinal de ultra-som. Essas duas medidas são

essenciais para o cálculo adequado dos parâmetros acima descritos. O procedimento de calibragem deve ser realizado a cada mês, com tempo de duração de calibração de 1 minuto e trinta segundos. O método possui coeficiente de variação para o osso trabecular de 0,30 - 0,59%¹⁸.

Na interpretação comparativa entre duas avaliações consecutivas, em função de qualquer conduta instituída¹⁰, a diferença entre as mesmas deve ser superior a 1,66 %, para acusar significância ($p < 0,05$) ao nível de confiança de 95%.

Resultados

Na Tabela 1, estão relacionados alguns dados demográficos deste estudo e nas Tabelas 2-5 estão apresentados os resultados observados, dando ênfase às comparações entre qualidade e quantidade de massa óssea em diferentes condições e, quando necessário, a análise estatística pertinente.

Tabela 1 - Parâmetros demográficos observados em função da faixa etária e suas respectivas médias $\pm$ SD

Parâmetros	Faixa Etária		
	4 – 10 anos	10 – 15 anos	15 – 20 anos
Média da Idade (anos)	5,4 $\pm$ 1,6	12,1 $\pm$ 1,46	17,3 $\pm$ 1,4
Idade Menarca (anos)	-	12,7 $\pm$ 1,31	12,6 $\pm$ 1,22
Intervalos Menstruais (dias)	-	32,8 $\pm$ 4,61	28,7 $\pm$ 3,5
Altura (m)	1,22 $\pm$ 0,15	1,47 $\pm$ 0,10	1,62 $\pm$ 0,03
Peso (Kg)	21,60 $\pm$ 2,21	48,90 $\pm$ 15,3	61,40 $\pm$ 8,60
IMC (Kg / m ²)	20,80 $\pm$ 5,7	21,30 $\pm$ 3,77	21,90 $\pm$ 2,38

Tabela 2 - Distribuição dos resultados das avaliações quantitativa (**AD-SoS**) e qualitativa (**UBPI**) em 32 pacientes na fase de desenvolvimento ósseo.

Idade (anos)	N	Quantidade Óssea	Qualidade Óssea	BTT
		AD SoS $\pm$ SD	UBPI $\pm$ SD	
4 a 10	5	1845 $\pm$ 18,1	0,47 $\pm$ 0,05	0,44
10 a 15	14	1978 $\pm$ 29,2 *	0,72 $\pm$ 0,03 *	1,33
15 a 20	13	2127 $\pm$ 39,7 *	0,83 $\pm$ 0,02 *	1,58

* valores crescentes tanto para a qualidade quanto para a quantidade de massa óssea em função da idade, com nível de significância $p < 0,05$.

Tabela 3 - Avaliação comparativa de casos isolados quanto a qualidade óssea (**UBPI**) em pares de pacientes com idade e quantidade de massa óssea (**AD-SoS**) idênticas.

Idade (anos)	AD-SoS**	UBPI***	BTT
12a / 12a *	2047 / 2044	0,67 / 0,82	1,05 / 1,17
14 a /14a *	2100 / 2096	0,69 / 0,86	1,57 / 1,48
19 a /19a *	2120 / 2114	0,87 / 0,57	1,43 / 1,75

* Idades idênticas ; ** Valores quantitativos idênticos ; *** Valores qualitativos dispare.

Valor do UBPI $< 0,69$ desde a adolescência indica inadequada qualidade óssea na fase de sua formação, acarretando repercussões importantes sobre a elasticidade, homogeneidade e geometria do osso.

Tabela 4 - Análise comparativa de casos isolados de dois pacientes com idades e quantidades de massa óssea (AD-SoS) diferentes e idênticas avaliações qualitativas (UBPI).

Idade (anos)	AD-SoS*	UBPI**	BTT
16	2101	0,88	1,83
19	2193	0,89	1,6

*As idades e os valores quantitativos (AD-SoS) são díspares.

** Valores qualitativos idênticos. O UBPI > 0,69 reduz risco de osteoporose e fratura na fase adulta. Apesar dos adolescentes possuírem distintos valores na quantidade de massa óssea, suas qualidades ósseas são idênticas e comparáveis com as de adultos eutróficos com ± 35 anos; ambos apresentam a micro-estrutura preservada.

Tabela 5 - Estudo comparativo entre dois pacientes com a mesma idade e com quantidade (AD-SoS) e qualidade da massa óssea (UBPI) diferentes.

Idade (anos)*	AD-SoS**	UBPI***	BTT
14	2052	0,72	1,42
14	2181	0,90	1,73

* idades idênticas

** Valores quantitativos (AD-SoS) dentro dos limites da normalidade para a faixa etária.

*** No primeiro caso, o valor qualitativo está no limite inferior da normalidade, acusando alterações na micro-estrutura óssea. No segundo caso, o valor qualitativo é compatível com micro-estrutura óssea adequada e de adultos eutróficos acima de 35 anos.

Discussão

Os estudos preventivos para rastreamentos populacionais nos diferentes sistemas orgânicos requerem o uso de metodologias sem a emissão de radiação. No caso específico da avaliação óssea na fase de desenvolvimento, é necessário que os procedimentos tenham acesso aos sítios apropriados. Adiciona-se às condições básicas para as avaliações populacionais, as imprescindíveis características das metodologias: coeficiente de variação adequado para o objetivo que se propõe; elevada reprodutibilidade; portabilidade, avaliações rápidas; precisão; controles em curto prazo e que tenham um excelente custo / benefício.

Os pesquisadores que estudaram a fase de desenvolvimento ósseo, o fizeram na região do rádio e na coluna e utilizaram os métodos ionizantes, que eram os únicos disponíveis na época. Todos revelaram que a densidade mineral óssea apresenta importante incremento até os 20 anos de idade, sendo ainda referido que a aceleração do ganho de massa óssea na menina se inicia aos 11 anos, enquanto que a mudança de inflexão da curva no menino ocorre dois anos mais tarde, ou seja, aos 13 anos^{4,11}.

Entretanto, os estudos que analisam a evolução do desenvolvimento ósseo necessitam de seguimento longitudinal com múltiplas avaliações. Ao usarmos as técnicas ionizantes, de forma repetitiva, todos os indesejáveis riscos dos efeitos estocásticos (incidência de anemia, do câncer, da leucemia) poderão surgir no futuro.

As pesquisas científicas realizadas na região da metáfise distal das quatro falanges proximais das mãos (indicador ao mínimo) caracterizaram essa região como possuidora da maior atividade metabólica ao longo do crescimento ósseo¹². O estudo da velocidade do ultra-som, nessa região, constatou que a mesma depende da massa e da elasticidade do tecido ósseo¹³ e que, suas proporções quanto à composição óssea cortical e trabecular são adequadas¹⁴. Por essa razão, a metáfise das falanges proximais da mão, foi eleita como o local apropriado e ideal para o estudo da micro-estrutura óssea, sendo passíveis de avaliações em curto prazo da infância até a senilidade¹⁵.

A tecnologia não emitindo radiação exclui nos estudos longitudinais os cuidados da radio proteção, sendo os mesmos dispensáveis, tanto para os pacientes como para os técnicos que a manuseiam.

As pesquisas científicas iniciais concentraram-se nos pacientes adultos pela elevada morbi-mortalidade da osteoporose e devido essa região apresentar elevada reabsorção óssea no climatério e na senilidade. Os trabalhos com a aplicação do ultra-som, nas quatro falanges das mãos, revelam que a nova tecnologia possui a habilidade de medir as alterações que ocorrem no climatério, menopausa e senilidade, em função dos anos e do tempo de menopausa. Ainda, discrimina pacientes normais daqueles com osteopenia e osteoporose, como também fraturados dos não fraturados, com níveis de significância para $p < 0,05$ ¹⁶⁻¹⁸.

Sendo a região da metáfise óssea a responsável pelo crescimento ósseo na fase de desenvolvimento e não sofrendo influência dos artefatos que a circundam, tão comuns na coluna^{19,20}, a aplicação dessa metodologia que apresenta elevada reprodutibilidade em seus resultados¹⁷ passou a ocupar um espaço vago na investigação científica, que é o de predizer o risco de osteoporose na fase adulta, através da avaliação da micro-estrutura óssea ao longo da adolescência, que é a principal fase para avaliação do desenvolvimento ósseo.

A última geração dessa técnica apenas foi incluída na prática diária, quando comprovaram por extensos estudos científicos, mais 40.000 traçados analisados, em mais de vinte centros de pesquisas, que é possível avaliar a matriz óssea desde a fase de seu desenvolvimento, através de um novo parâmetro UBPI que é denominado operador não dependente²¹, devido a propagação do ultra-som na região da metáfise das falanges se fazer através da matriz óssea, que é formada por 95% de colágeno tipo I.

Os resultados deste primeiro estudo piloto realizado em adolescentes eutróficos no Brasil (Tabela 1) revelaram valores crescentes em função da idade, tanto para a qualidade como para a quantidade óssea (Tabela 2), com nível de significância para $p < 0,05$, ao longo das faixas etárias. No entanto, as representações gráficas desses parâmetros são distintas em função da idade.

Apesar de se tratar de um estudo piloto, com um número pequeno de casos, a interpretação dos resultados qualitativos (UBPI) em oito oportunidades, que corresponde a 25% da casuística, despertou grande interesse devido o parâmetro revelar que apesar dos adolescentes pertencerem

a mesma faixa etária e possuírem quantidades de massa óssea idênticas (AD-SoS), a qualidade óssea acusou importantes diferenças individuais (Tabela 3). À luz dos novos conhecimentos científicos, os parâmetros UBPI e AD-SoS refletem condições distintas quando da avaliação da microarquitetura óssea²⁰.

A diferença observada no parâmetro operador não dependente (UBPI) específico dessa tecnologia, revela que o resultado obtido, com ultra som, nas falanges da mão não dominante, expressa o estado da micro-estrutura¹⁵. Esse parâmetro permite diferenciar, desde tenra idade, os adolescentes com qualidade óssea inadequada. Essa informação permite com vários decênios de antecedência, na adolescência, a introdução precoce das orientações quanto à alimentação, os hábitos, aos oligo-elementos, aos costumes e aos cuidados gerais, com intuito de adequar a formação óssea⁹.

Os resultados de Duboeuf et al^{17,21}, relatam que o estudo da qualidade óssea é mais importante que a sua quantificação e que, o novo parâmetro (UBPI) tem o poder de refletir, nesse sítio de investigação de forma mais precoce e precisa os processos de formação e de reabsorção da matriz óssea. Essa inovadora interpretação científica não pode ser avaliada quando usamos as técnicas ionizantes e as demais técnicas que possuem como fonte emissora o ultra-som. O fato decorre da impossibilidade da obtenção do perfil ultra-sonográfico ósseo da região da metáfise desses sítios e por todas avaliarem um único parâmetro. a quantidade de massa óssea.

As características anatômicas, estruturais e funcionais desse novo sítio de investigação e o perfil ultra-sonográfico obtido (Figura 1), permitem realizar desde a adolescência, a comutação da conduta para uma medicina envolvida com a promoção primária da saúde. Assim, com esse novo respaldo científico, será possível obter a tão desejada qualidade óssea, iniciando as investigações pelo aparelho de sustentação, desde a adolescência⁸.

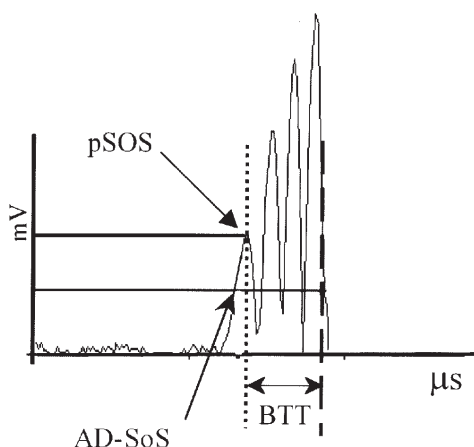


Figura 1 - Perfil ultra-sonográfico após cruzar as camadas endostal, trabecular e cortical na região da metáfise óssea das falanges proximais das mãos, em paciente com 19 anos com qualidade e qualidade óssea normais. As setas indicam alguns dos parâmetros passíveis de avaliação.

Ao comparar os resultados dos casos apresentados na Figura 2, os seus respectivos perfis ultra-sonográficos ósseos e Sonotomografias (Figuras 3 e 4), verifica-se que, apesar das avaliações quantitativas dos dois casos se encontrarem dentro dos limites da normalidade, existe atenuação da amplitude dos pulsos da Figura 3. De forma oposta, a amplitude observada na Figura 4, já atingiu o seu valor máximo aos 14 anos. Essa é a razão da Sonotomografia da Figura 4 revelar a matriz óssea mais compacta, em decorrência do adequado desenvolvimento da matriz mesenquimal orgânica, que propicia maior depósito de cristais de fosfato de cálcio.

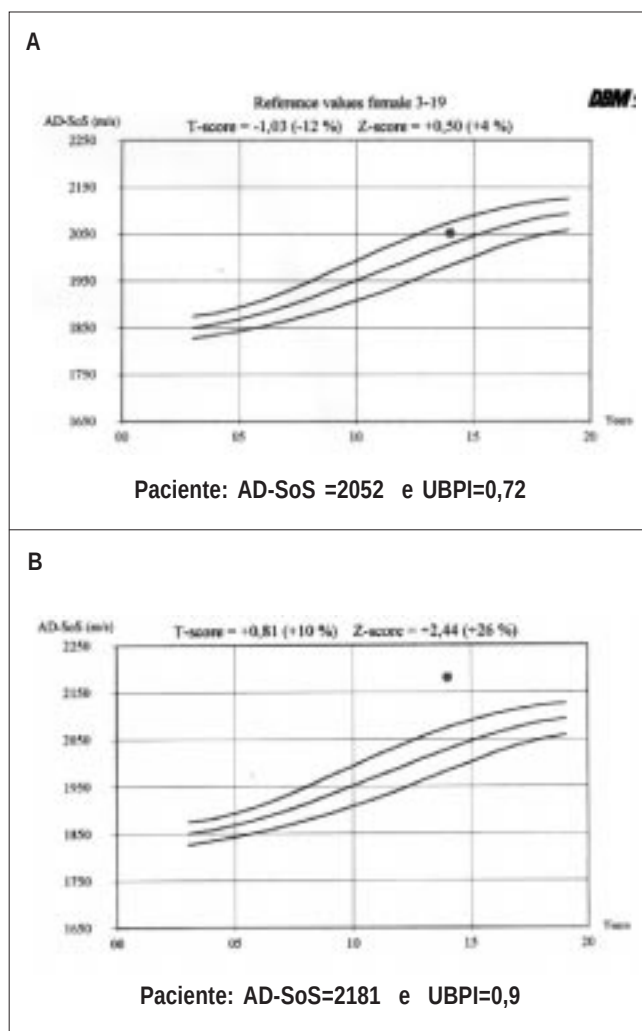


Figura 2 - Osteo-sonometria: avaliação quantitativa em dois pacientes com a mesma idade (14 anos), com valores dentro dos limites da normalidade para a faixa etária, porém, díspares.

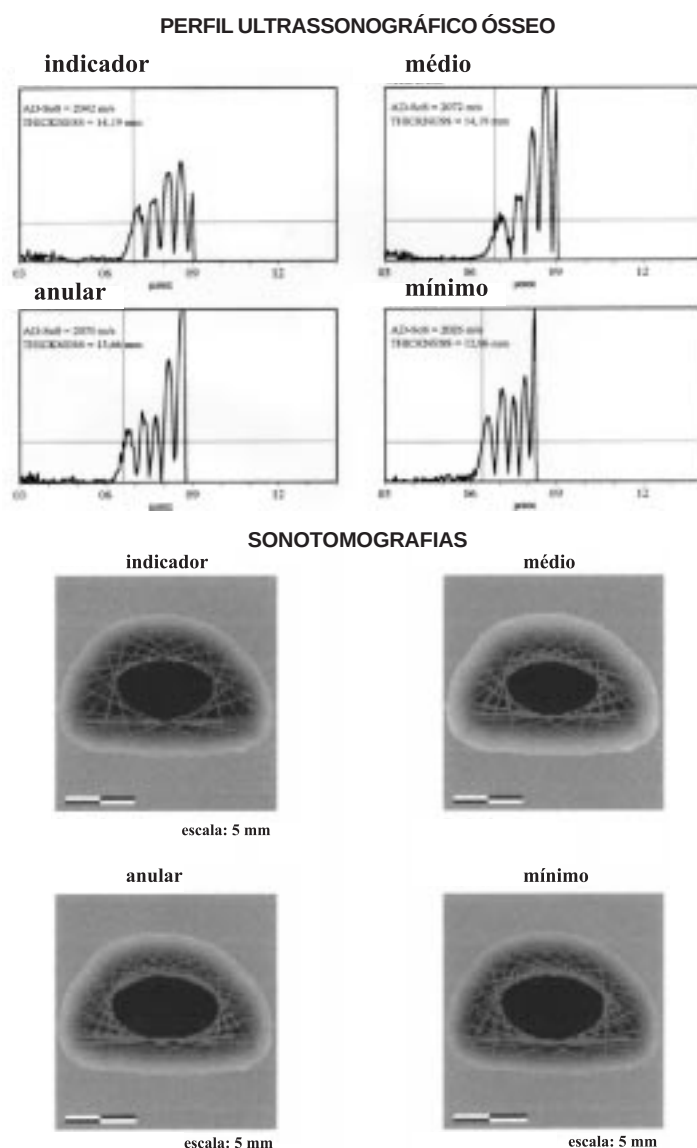


Figura 3 - Observar o padrão do Perfil Ultrassonográfico do adolescente 3 que apresenta importantes atenuações em seus pulsos. Nas Sonotomografias, observar as falhas de preenchimento na camada trabecular, nas regiões das metáfises de cada falange, nas estimadas reconstruções dos cortes transversais.

Os métodos que aplicam o ultra-som em calcâneo, tíbia e patela e o método por reflexão múltipla, não são adequados para as avaliações desde a infância, por não utilizarem a metáfise óssea como sítio de estudo. A exploração do calcâneo apresenta impróprio coeficiente de variação (7,0%) para o osso trabecular¹⁹. Adiciona-se, às limitações específicas dos métodos em aplicação clínica, o fato de todos não possuírem curvas regionais de regressão da infância à senilidade, que são imprescindíveis em nosso país que é um continente de múltiplas etnias. A análise dos instrumentos de medida desses métodos, *per si*, inviabiliza os controles, em curto prazo, tanto da formação como da reabsorção do osso trabecular, para qualquer faixa etária. Devido a inexistência, em todas as metodologias atuais do mercado, de Curvas Regionalizadas referente à **qualidade óssea**, ficamos impedidos de avaliarmos corretamente o risco de fratura a cada decréscimo do desvio padrão. Isto torna as atuais

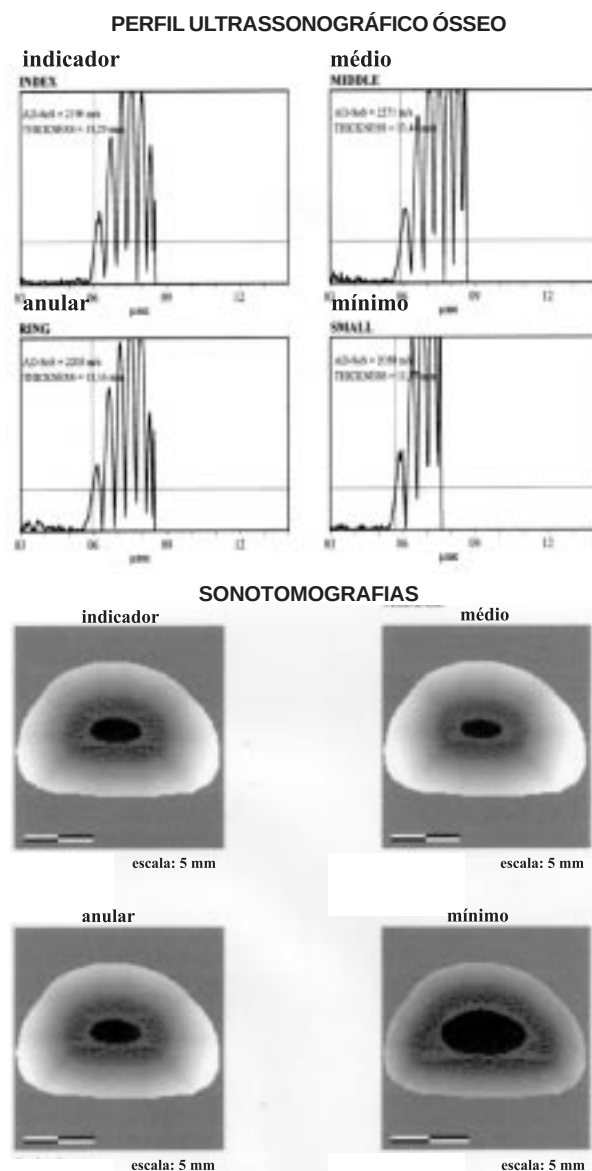


Figura 4 - Observar o padrão do Perfil Ultra-sonográfico do adolescente 4 que apresenta pulsos amplos, evidenciando adequada qualidade óssea. Nas Sonotomografias observar que a camada trabecular, nas regiões das metáfises, já está praticamente preenchida.

interpretações clínicas impraticáveis, com relação a perda da quantidade de massa óssea e o risco de fratura.

Como o método aplicado neste estudo piloto é dotado de uma tecnologia inócua e adequada para os objetivos a que se propõe, como apresenta coeficiente de variação de 0,30 - 0,59% para o osso trabecular, como Habala e Pluskiewicz⁷ já haviam observado diferenças marcantes entre os adolescentes de ambos os sexos na Espanha e na Polônia, e em decorrência da inexistência, em nosso país, de curvas de padrão de normalidade para avaliar a **qualidade óssea** (homogeneidade e elasticidade), pretendemos em passo futuro, estabelecer as imprescindíveis Curvas de Referência Regionalizadas da Qualidade Óssea, que são necessárias e fundamentais para o estudo da matriz mesenquimal orgânica, com decênios de antecedência. Os trabalhos científicos atualizados com a nova tecnologia e os livros básicos de Or-

topedia Turek²² referem que o risco da fratura está diretamente relacionado com a qualidade óssea e não com a quantidade óssea, como há muito propagado.

ABSTRACT

Objectives: The objective of the study was to determine at an appropriate site for the analysis of bone formation the role possibly played by ultrasound when applied to the distal bone metaphysis of the proximal phalanges of the non-dominant hand for the study of bone microstructures (elasticity and homogeneity).

Material and Methods: Thirty-two patients aged 4 to 19 years were evaluated in terms of osteosonographic and osteosonometric measurements. The quality and quantity of bone mass were compared simultaneously in real time according to the following parameters: UBPI (Ultrasound Bone Profile Index), AD-SoS (Amplitude-Dependent Speed of Sound), BTT (Bone Transmission Time), Osteosonographic Profile and Sonotomography:

Results: Although the adolescents belonged to the same age range and had identical amounts of bone mass (AD-SoS), important individual differences were observed in bone profile and bone quality (UBPI). The increase in the amplitude and time of revolution of the ultrasound profile along the age ranges studied was related to the adequacy of bone quality, whose numerical values is expressed by the UBPI.

Conclusions: It was possible to observe that UBPI permits the study of the process of bone mesenchymal matrix formation starting during adolescence. The UBPI and AD-SoS parameters reflect distinct conditions in the evaluation of bone microarchitecture and the UBPI parameter can evaluate bone quality.

UNITERMS: Osteoporosis; Bone Mass; Sonotomography.

Referências Bibliográficas

1. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal Osteoporosis. *Trans Ass Am Phys* 1940;55: 298-305.
2. Albright F & Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone diseases. In: The Williams and Wilkins eds. Baltimore: 1948.
3. Carrié Fässler AL, & Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr. Clin of North Am*. 1995;6:196-206.
4. Bonjour JP, Theintz G, Bertrand B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J.Clin Endocrinol Metab* 1991;173:555-63.
5. Dent CE. Problems in metabolic bone disease. In: Frame B, Duncan H, Eds. In: Clinical aspects of metabolic bone disease. Amsterdam: Excerpta Médica;1973.p 1-7.
6. Vanderschueren VD, Bouillon R. Physiology of calcium homeostasis and bone remodeling. In: Osteoporosis in clinical practice, ed. Geusens, London: P Springer;1998. pg 1-10
7. Habala Z, Pluskiewics W. The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanges of the hand. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23:1331-5.
8. Slemenda CW, Chritian JC, Williams CJ, Norton JÁ, Johnston CC. Genetic determinants of bone mass in adult woman: a reevaluation of twin model and potential importance of gene interaction on hereditary estimates. *J Bone Miner Res* 1991;16:561-7.
9. Gunnes M, Lehman EH. Physical activity and dietary constituents as predictor of forearm cortical and trabecular bone gain in healthy children and adolescence: a prospective study. *Acta Paediatr* 1995; 85:19-25.
10. Mauloni M, Rovati LC, Cadossi R, Terlizzi F, Ventura V, Aloysio D. Monitoring bone effect of transdermal hormone replacement therapy by ultrasound investigation at the phalanx: a four-year follow-up study. *Menopause* 2000;7:402-12.
11. Theintz GE, Bucks B, Rizzoli R, Slomon D, Clavien H. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescence: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the level of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:1060-5.
12. Amprino R, Marotti G. "A topographic-quantitative study of bone formation and reconstruction" In: Bone and Tooth, Proceedings of the First European Symposium. Oxford: Pergamon Press; 1964. p 21-33.
13. adossi R, Canè V. "Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal methaphysis of the second phalanx of pigs: an in vitro study" *Osteoporosis Int*. 1996;6:196-206.
14. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound assessment of osteoporosis: review. *Osteoporosis Int* 1997;7:7-22.
15. Gambacciani M. Bone tissue evaluation in the management of menopause. 8° World Congress of Gynecology Endocrinology, Satellite Symposium 2000: Florence, pg 6-7.
16. Alenfelt FE, Wüster C, Funk C, Pereira-Lima JFS, Fritz T, Meeder PJ, Ziegler R. Ultrasound measurement at the proximal phalanges in healthy women and patients with hip fractures. *Osteoporosis Int*. 1998; 8: 393-8.
17. Duboeuf F, Hans D, Schott AM. Ultrasound velocity measured at proximal phalanges: precision and age-related changes in normal females. *Revue du Rhumatisme*.1996;63:427-34.
18. Benítez CL, Scheneider DL, Barret-Connor E, Santoris D.J. Hand ultrasound for osteoporosis in post menopausal women. *Osteoporosis Int*. 2000;11: 203-10.
19. Bonnick SL. Coeficient of variation. In: Bonick SL, ed. Densitometry in Osteoporosis. 1° ed. Totowa: Humana Press, 1999.p12 -18.
20. Ferreira RA., de Sala MM., Iannetta, O. The Role of Phalangeal Osteosonometry in 67 Patients in Physiological Menopause with Incongruous Results between Lumbar Spine DEXA and Femoral Neck DEXA. Role of phalangeal osteo-sonometry in 67 patients in physiological menopause. 2001, no prelo.
21. Wüster C, Albanese C, De Aloisyo D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, Glüer CC, et al. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power. *J Bone Miner Res* 2000;15:1603-14.
22. Buckwalter JA. Tecidos musculoesqueléticos e sistemas musculoesquelético. In: Buckwalter JA, Weinstein SL, editors. Tratado de Ortopedia Turek 1°ed. São Paulo: Manole; 2000.p13-43.

Recebido em:14/03/2002

Aprovado em:15/05/2003

Avaliação da Função Ovariana pós Histerectomia total Abdominal em Mulheres na Menopausa

Evaluation in the Ovarian Function after total Abdominal Hysterectomy in Women of Reproductive Age

Eliaana Aguiar Petri Nahás¹, Anaglória Pontes¹, Paulo Traiman¹, Jorge Nahás Neto¹,
Laurival A. De Luca¹, Ivete Dalben², Cilmerly Suemi Kurokawa³,

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função ovariana, em mulheres na menopausa submetidas a histerectomia total abdominal (HTA), por meio de parâmetros clínicos e hormonais.

Pacientes e Métodos: Estudou-se, prospectivamente, 61 mulheres, idade inferior ou igual a 40 anos, divididas em: G1, 31 pacientes submetidas à HTA e, G2, 30 mulheres normais. **Critérios de Inclusão:** eumenorreicas, ovulatórias, não obesas ou fumantes, sem cirurgias prévias ou endocrinopatias, com FSH basal inferior 15 mIU/ml. Dosagens de FSH, LH, estradiol (E₂) e inibina B, e o Valor de Maturação (VM) pela colpocitologia foram realizados inicialmente e com 6 e 12 meses. Para análise estatística empregou-se Teste *t de Student*, Análise de Perfil, Teste de Friedman e Teste de Mann-Whitney.

Resultados: Na comparação estatística inicial os grupos foram homogêneos. Nas pacientes submetidas a HTA verificou-se que, aos 6 e 12 meses, ocorreu redução dos valores medianos da inibina B e aumento de E₂ (p<0,05), sem alterar FSH e LH, além de diminuição do VM (p<0,05). Nestas, 12,9% (4/31) apresentaram FSH >40 mIU/ml, estradiol <20 pg/ml e inibina B <5 ng/ml, compatíveis com falência ovariana. No grupo controle não alterou nenhum desses parâmetros.

Conclusão: A histerectomia total abdominal parece acelerar o declínio da função ovariana em mulheres na menopausa.

UNITERMOS: Inibina B, Histerectomia Total Abdominal, Função Ovariana

Introdução

A histerectomia total abdominal (HTA) é o procedimento cirúrgico, ginecológico, mais freqüente na menopausa, com taxas de aproximadamente 5 em cada 1000 mulheres. As principais indicações, 90% dos casos, são por patologias benignas, tais como leiomioma, endometriose/adeniomiose, sangramento uterino disfuncional e dor pélvica crônica¹. Todavia, os efeitos sobre a função ovariana, vesical e sexual são controversos. Sintomas de falência ovariana, de disfunção sexual e urinária, de dor pélvica crônica são atribuídos a alterações decorrentes de lesões anatômicas, vasculares e nervosas, além de fatores psicogênicos resultantes da esterilidade e ausência das menstruações²⁻⁵.

O achado mais freqüente, associado ao declínio da função ovariana, é a elevação do hormônio folículo estimulante (FSH), não acompanhado de alteração no hormônio luteinizante (LH), durante a fase folicular inicial⁶. Esse fato resultaria da diminuição do retrocontrole ovariano, exercido pelos esteróides sexuais e/ou pelos hormônios peptídeos gonadais, como as inibinas ovarianas⁷. Estas são glicoproteínas diméricas, membros da família do Fator Transformador de Crescimento β (TGF- β), constituídas por uma subunidade α ligada a uma subunidade β -A (inibina A) ou a uma subunidade β -B (inibina B), que modulam seletivamente, via circulação sistêmica, a secreção hipofisária do FSH⁸. A inibina B parece originar-se do conjunto de folículos antrais, predominado na fase folicular do ciclo menstrual, enquanto que a inibina A proviria do folículo pré-ovulatório e do corpo lúteo⁹. Com o avanço da idade há declínio gradual do número de folículos ovarianos, levando à redução da inibina B e, conseqüentemente, ao aumento do FSH^{7,10-12}. A inibina B secretada diretamente pelas células da granulosa, é indicador sensível da saúde e do número de folículos¹⁰⁻¹³. Welt *et al*¹¹ demonstraram que as alterações da inibina B precedem a da inibina A, sugerindo que a redução da inibina B é indicador precoce do declínio do número de folículos ao longo dos anos reprodutivos¹¹.

Na paciente histerectomizada, a identificação precisa do tempo de falência ovariana é difícil, especialmente se assintomática. Em estudo retrospectivo, Siddle *et al*¹⁴ avaliaram a idade de ocor-

¹ Disciplina de Ginecologia, Deptº de Ginecologia e Obstetrícia

² Deptº de Saúde Pública

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

³ Deptº de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências, Botucatu-UNESP

Endereço para correspondência:

Eliaana Aguiar Petri Nahás

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Rubião Júnior - Botucatu - SP CEP: 18618-000

Fone: 14- 68026227 - Fax: 14 - 6822-1933

Email: epetri@fmb.unesp.br

rência da menopausa após HTA, utilizando-se de sintomas climatéricos como indicativo de falência ovariana. Constataram que, nas pacientes submetidas a HTA a média de idade da menopausa foi de 45,4 anos, enquanto que no controle ocorreu aos 49,5 anos¹⁴. Teoriza-se que o adiamento da idade da menopausa pós histerectomia, relacione-se à elevação na taxa de atresia folicular. O útero teria efeito inibitório sobre a depleção dos folículos. A remoção cirúrgica deste, no menacme, aceleraria a perda dos folículos, com aumento nos valores de FSH^{14,14}. Souza *et al*², em estudo histológico dos ovários, após 12 meses de HTA, observaram aumento da densidade do estroma, espessamento da túnica albugínea e redução da reserva folicular, porém sem alterar os valores de FSH². Derksen *et al*¹⁵ estudaram, prospectivamente, 69 mulheres com idade inferior a 49 anos, submetidas à histerectomia e a ablação endometrial. Constataram, após 12 meses, elevação significativa dos valores de FSH em 11% das mulheres histerectomizadas e em 9% daquelas com ablação do endométrio. Sugerindo assim efeito parácrino do útero e/ou endométrio sobre a função ovariana¹⁵. Cooper & Thorp¹⁶, em estudo populacional, avaliaram os valores de FSH em 1716 mulheres dos 35 aos 49 anos. Observaram que nas pacientes histerectomizadas, as concentrações de FSH foram superiores, quando comparadas às mulheres sem cirurgias prévias, de mesma faixa etária¹⁶.

Embora as pesquisas, na maioria retrospectivas, demonstrem relações entre a histerectomia total abdominal e o aparecimento de sintomas climatéricos, evidências hormonais de disfunção ovariana são contraditórias. Até o presente momento não há relato na literatura das repercussões da histerectomia sobre as concentrações de inibina B, marcador precoce da reserva folicular ovariana. Baseado nesses dados, o objetivo deste estudo foi avaliar a função ovariana em mulheres na menacme, submetidas a histerectomia total abdominal, por meio de parâmetros clínicos e hormonais.

Pacientes e Métodos

Foi conduzido estudo prospectivo, caso-controle e longitudinal, constituído de 61 pacientes, com idade inferior ou igual a 40 anos, divididas em: Grupo 1 (G1) composto por 31 pacientes submetidas à histerectomia total abdominal por doenças benignas do útero e, Grupo 2 (G2), por 30 mulheres normais (controle). Foram incluídas mulheres ovulatórias (valores de progesterona > 5 ng/ml, na fase lútea), sem história de cirurgia prévia ou de doenças que interferissem no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com dosagens basais de prolactina, hormônio estimulador da tireóide (TSH), tiroxina (T₄) livre e antitireoperoxidase (TPO-AB) normais. Nenhuma mulher usava medicação há pelo menos seis meses, que influenciassem os resultados. Excluiu-se pacientes com história familiar de falência ovariana prematura, fumantes e/ou obesas (índice de massa corpórea > 30kg/m²). Em todos os casos os valores basais de FSH estavam abaixo de 15mIU/ml em pelo menos duas ocasiões. Todas as pacientes assinaram o consentimento esclarecido. O projeto de pesquisa recebeu pare-

cer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Preliminarmente, as pacientes realizaram a anamnese, o exame físico geral e ginecológico e a colpocitologia oncótica e hormonal. Obteve-se os seguintes dados: idade, menarca, caracterização do ciclo menstrual, paridade, peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC=peso/altura²). Na entrevista inicial e a cada retorno, realizou-se interrogatório clínico para análise de eventuais sinais e sintomas de privação estrogênica. As histerectomias foram realizadas na primeira fase do ciclo menstrual, pela mesma equipe, estando o primeiro autor desta pesquisa sempre presente. Empregou-se a técnica cirúrgica de Richardson, padronizada neste serviço, com pequenas modificações. O tempo de seguimento foi de 12 meses.

Avaliou-se FSH, LH, E2 e inibina B nos momentos basal, 6 e 12 meses. As dosagens iniciais foram realizadas entre o 3 e 5 dia do ciclo menstrual. Aos 6 e 12 meses, a data da colheita do sangue, nas pacientes histerectomizadas, baseou-se na ausência de folículo pré-ovulatório ou de corpo lúteo pela ultra-sonografia transvaginal. Estocou-se o soro a -20°C até a leitura das dosagens hormonais, realizadas em único ensaio. Para as dosagens de FSH, LH e E2, utilizou-se o Sistema Elecsys® 2010 (Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany), por eletroquimioluminescência. E para inibina B aplicou-se o imunoensaio (Inhibin-B Assay Kit, Serotec®, England), pela técnica de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). A sensibilidade analítica deste ensaio foi de 15,0 pg/ml. A taxa de normalidade é de 5 a 200 pg/ml no menacme e inferior a 5 pg/ml na menopausa.

A colpocitologia hormonal foi obtida no início e, aos 6 e 12 meses. Coletou-se material da parede lateral da vagina, em seu terço médio, na fase folicular do ciclo menstrual. No total de 100 células de descamação, realizou-se a contagem diferencial de parabasais (P), intermediárias (I) e superficiais (S). Os resultados foram expressos pelo Valor de Maturação de Meisels (VM= $S \times 1.0 + I \times 0.5 + P \times 0.0$). Os exames foram interpretados pelo mesmo citopatologista, sem conhecimento dos dados das pacientes.

Na comparação das características iniciais, entre os grupos, realizou-se o Teste *t* de Student. Para a variável com distribuição normal, como o Valor de Maturação, utilizou-se a Análise de Perfil, seguida do método de comparações múltiplas de Tukey, com os valores expressos pela média $\pm$ desvio padrão. Para as variáveis inibina B, FSH, LH e estradiol que demonstraram distribuição anormal, o Teste de Mann-Whitney, com os resultados em mediana e valores mínimo e máximo. O nível de significância escolhido foi de 5% e os dados calculados com o auxílio do Software SAS Versão 6.3.

Resultados

As características clínicas, colpocitológicas e laboratoriais iniciais, das pacientes submetidas a HTA e do grupo controle, foram submetidas a comparação estatística, e estão representadas na Tabela 1. Verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: idade,

menarca, paridade, intervalo do ciclo menstrual, IMC, Valor de Maturação (VM) e dosagens hormonais. No pré-operatório, as pacientes submetidas a HTA apresentavam valores inferiores de hematócrito e hemoglobina ($p < 0,05$).

Tabela 1 - Comparação das características clínicas, colpocitológicas e laboratoriais iniciais entre as pacientes no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) ($n=31$) e o grupo controle ($n=30$) (valores médios $\pm$ desvios padrão).

Variáveis	HTA	Controle
Idade (anos)	37,61 $\pm$ 2,60	36,66 $\pm$ 2,93
Idade da Menarca (anos)	12,84 $\pm$ 1,57	12,70 $\pm$ 1,46
Paridade (nº de filhos)	2,22 $\pm$ 1,38	1,83 $\pm$ 1,82
Intervalo Menstrual (dias)	28,35 $\pm$ 1,85	28,43 $\pm$ 2,09
IMC (kg/m ²)	25,64 $\pm$ 3,16	24,79 $\pm$ 2,78
VM	67,58 $\pm$ 10,07	68,50 $\pm$ 13,07
FSH (mIU/ml)	7,65 $\pm$ 2,65	7,56 $\pm$ 1,70
LH (mIU/ml)	3,85 $\pm$ 1,85	4,32 $\pm$ 1,35
Inibina B (pg/ml)	61,91 $\pm$ 45,13	70,08 $\pm$ 31,32
Estradiol (pg/ml)	76,49 $\pm$ 27,95	69,64 $\pm$ 23,02
Ht (%)	35,39 $\pm$ 4,36	41,36 $\pm$ 2,42 *
Hb (g/dl)	11,45 $\pm$ 1,91	13,81 $\pm$ 0,94 *

* $p < 0,05$ (Teste *t* de Student)

IMC= Índice de Massa Corpórea

VM= Valor de Maturação a colpocitologia

Ht= Hematócrito

Hb= Hemoglobina

O perfil hormonal entre as pacientes submetidas à histerectomia e o grupo controle foram comparados durante o estudo. Encontrou-se redução significativa nas dosagens de inibina B, aos 6 e 12 meses, nas pacientes do grupo de histerectomia, quando confrontadas ao controle ($p < 0,05$) (Figura 1). Não se observaram modificações significantes de FSH e LH entre os grupos, apesar da ampla variação nos valores (Figuras 2 e 3). Por outro lado, as concentrações de estradiol foram significativamente superiores no grupo de pacientes histerectomizadas quando comparadas ao controle ($p < 0,05$) (Figura 4).

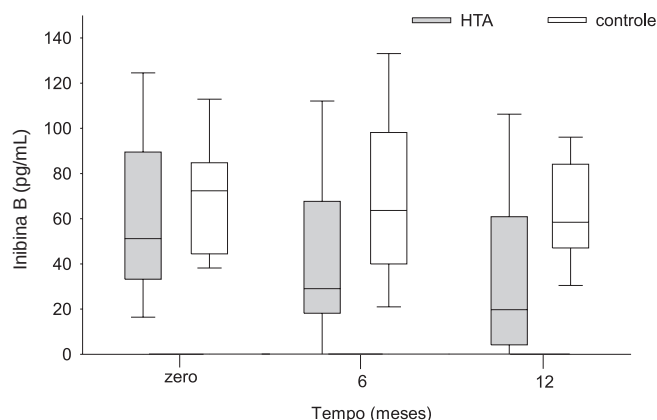


Figura 1 - Comparação dos valores de Inibina B (pg/ml) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) ($n=31$) e o grupo controle ($n=30$) (valores expressos em mediana e percentis 10,25,75 e 90).

* $p < 0,05$ (Teste de Mann-Whitney)

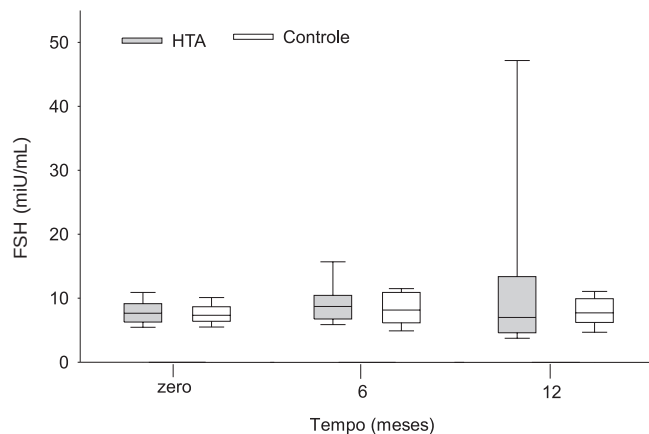


Figura 2 - Comparação dos valores de FSH (mIU/ml) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) ($n=31$) e o grupo controle ($n=30$) (valores expressos em mediana e percentis 10,25,75 e 90).

* $p < 0,05$ (Teste de Mann-Whitney)

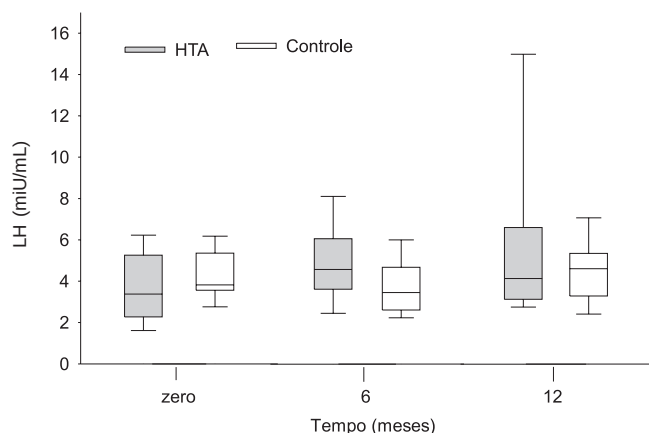


Figura 3 - Comparação dos valores de LH (mIU/ml) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) ($n=31$) e o grupo controle ($n=30$) (valores expressos em mediana e percentis 10,25,75 e 90).

* $p < 0,05$ (Teste de Mann-Whitney)

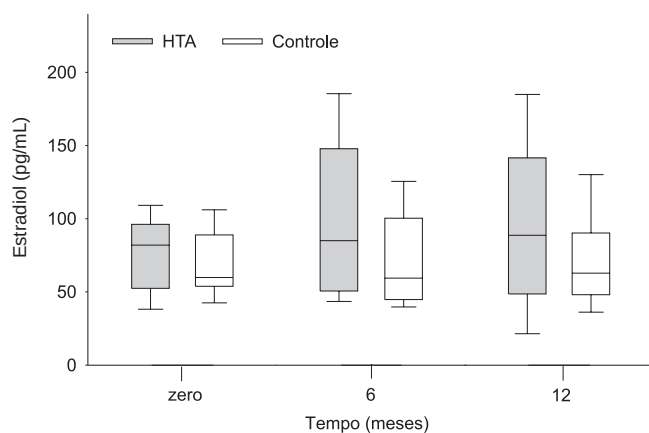


Figura 4 - Comparação dos valores de estradiol (pg/ml) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) ($n=31$) e o grupo controle ($n=30$) (valores expressos em mediana e percentis 10,25,75 e 90).

* $p < 0,05$ (Teste de Mann-Whitney)

Das 31 pacientes histerectomizadas, quatro (12,9%) apresentaram, aos 12 meses, concentrações de inibina B menor que 5 pg/ml, de FSH maior que 40 mIU/ml e de estradiol inferior a 20 pg/ml, compatíveis com falência ovariana. Enquanto que, nenhuma paciente do grupo controle evoluiu com esse quadro. Na análise estatística quanto à incidência de falência ovariana entre os grupos, não houve diferenças significativas.

O Valor de Maturação das células vaginais mostrou redução nos valores médios, aos 12 meses, nas pacientes histerectomizadas, quando comparadas ao grupo controle ($p < 0,05$) (Figura 5). Em relação aos sintomas de privação estrogênica, 32,2% das mulheres submetidas à histerectomia (10/31) relataram o aparecimento de fogachos e diminuição da lubrificação vaginal, com maior significância, quando comparadas a 3,3% do controle (1/30) ($p < 0,05$).

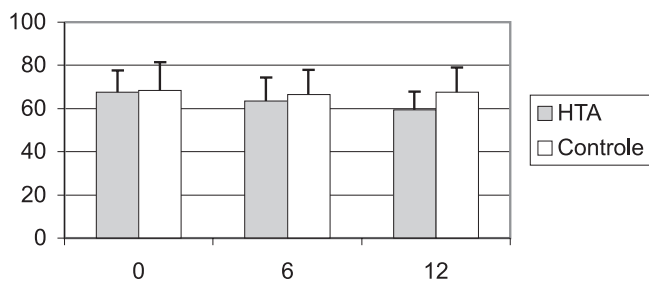


Figura 5 - Comparação dos Valores de Maturação na colpocitologia hormonal entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios $\pm$ desvios padrão).

* $p < 0,05$ (Análise de Perfil)

Discussão

A histerectomia total abdominal na menacme, com conservação dos ovários, acelera o processo de envelhecimento ovariano? Alguns estudos indicam que a incidência de falência ovariana é maior que a esperada na população geral em mulheres submetidas à HTA, utilizando-se de parâmetros clínicos e/ou dosagens de FSH¹⁴⁻¹⁷, enquanto outros não observam redução da função ovariana^{2,4,18,19}. Todavia, grande parte desses estudos são retrospectivos, metodologicamente inadequados para diagnóstico precoce de falência ovariana. Esta é processo gradual associado a flutuações na esteroidogênese e nas concentrações de gonadotrofinas. O significado de única determinação de FSH com o objetivo de detectar falência ovariana incipiente é limitado, a menos que os valores sejam consistentemente elevados. Para Petraglia *et al*²⁰ concentrações elevadas de FSH associados a baixos valores de inibina B, refletem perda definitiva da função ovariana²⁰.

Nesta investigação, apesar da homogeneidade entre os grupos, constatou-se, aos 6 e 12 meses, redução significativa dos valores medianos da inibina B após HTA, sem alterações do FSH e LH. O mesmo não foi encontrado nas pacientes do grupo controle. Essa diminuição da inibina B sugere possí-

vel aceleração do declínio da função ovariana nas pacientes, abaixo dos 40 anos, submetidas a histerectomia. A maioria dos estudos demonstra decréscimo da inibina B associado a aumento dos valores de FSH, em mulheres com ciclos menstruais normais, acima dos 40 anos¹⁰⁻¹². Não há relatos na literatura do efeito da histerectomia total abdominal sob as concentrações de inibina B.

Levando-se em consideração os valores hormonais iniciais, verificou-se que entre as pacientes submetidas a HTA, 16,13% (5/31) apresentavam dosagens iniciais de FSH acima de 8 mIU/ml e de inibina B inferiores a 45 pg/ml. Segundo alguns autores, esses valores são compatíveis com déficit de função ovariana^{11-13,21}. Ao final do seguimento, em três dessas mulheres os valores de FSH encontravam-se acima de 40 mIU/ml, de estradiol abaixo de 20 pg/ml e de inibina B indetectáveis, compatíveis com falência ovariana. Uma quarta paciente, apesar de concentrações de inibina B e FSH iniciais normais, também evoluiu com falência ovariana. Verificou-se que essas quatro mulheres tinham idade entre 39 a 40 anos. Por outro lado, 23,3% (7/30) das pacientes do grupo controle, apesar de também apresentarem valores iniciais de FSH acima de 8 mIU/ml, sendo que em três a inibina B era inferior a 45 pg/ml, nenhuma evoluiu para falência ovariana. Esses dados demonstram que a HTA pode reduzir a função ovariana, principalmente em mulheres com comprometimento ovariano prévio. Em recente estudo, Muttukrishna *et al*¹³ compararam as concentrações de inibina B e FSH no 3º dia, em mulheres com ciclos menstruais regulares, com idade inferior a 35 anos e entre os 40 a 50 anos. Verificaram que, independentemente da idade, os valores de inibina B foram semelhantes naquelas com concentrações séricas de FSH menor ou igual a 8 mIU/ml. Contudo, mulheres com FSH acima desse valor, mostravam menores concentrações de inibina B. Porém, não notaram alterações do estradiol entre os grupos¹³.

Nas pacientes submetidas à HTA, os valores medianos de estradiol elevaram-se a partir dos 6 meses, quando confrontadas com o grupo controle. Este fato pode decorrer de maior resposta ovariana ao FSH elevado^{6,10,12} ou de possível colheita de sangue em fase mais tardia do ciclo menstrual; pois o parâmetro utilizado foi a ausência de folículo dominante ou de corpo lúteo na ultra-sonografia transvaginal. No grupo controle a colheita de sangue manteve-se constante, seguindo o padrão do ciclo menstrual. Apesar dos valores circulantes de estradiol aumentados, aos 12 meses pós HTA, constatou-se redução do Valor de Maturação, representado pelo aumento de células intermediárias vaginais, indicando redução local na atividade biológica deste hormônio. Este achado repercutiu com diminuição significativa da lubrificação vaginal, relatada por 32,2% (10/31) destas pacientes. Decréscimo na secreção vaginal durante a excitação sexual frequentemente são relatados no início dos anos climatéricos antes das alterações anatômicas ou citológicas vaginais serem notadas²². Não há relatos na literatura avaliando a citologia hormonal vaginal após HTA, para confrontar diretamente os resultados desta investigação.

Ao final do presente estudo, constatou-se que as pacientes histerectomizadas apresentavam fogachos com maior

freqüência quando comparadas ao controle; dados esses comparáveis à de outros pesquisadores^{14,17,23}. Oldenhave *et al*²³, em estudo populacional, encontraram sintomas climatéricos, mais freqüentes e severos, em mulheres hysterectomizadas na menacme, quando confrontadas com aquelas de útero preservado²³. Na entrevista inicial, nenhuma paciente relatava ondas de calor. Entretanto, aos 12 meses, 32,2% (10/31) das pacientes hysterectomizadas referiram fogachos e só 3,3% (1/30) no grupo controle. É interessante observar que, das dez pacientes com ondas de calor, quatro estavam em falência ovariana e duas apresentaram valores de FSH superior a 15 mIU/ml, estradiol inferior a 40 pg/ml. Nas outras quatro mulheres hysterectomizadas e em única mulher do controle, os valores de FSH e estradiol estavam normais. Entretanto, em todas essas pacientes com fogachos as concentrações de inibina B encontravam-se abaixo de 45 pg/ml, demonstrando possível redução na reserva folicular ovariana.

A preservação ou remoção dos ovários é decisão controversa para o ginecologista que realiza a hysterectomia total abdominal (HTA)²⁴. A média etária em que se realiza esta cirurgia é de 45 anos, com 68% dos casos entre 35 a 50 anos²⁵. Para Reich²⁵ a opção de preservar os ovários seria indicada nos casos de órgãos saudáveis, possibilitando ao máximo às pacientes desfrutarem dos benefícios dos hormônios endógenos²⁵. O impacto da ooforectomia bilateral, com a perda aguda dos estrogênios e androgênios, tem implicações físicas e psicológicas importantes a mulher²⁴. Na retirada dos ovários, no momento da HTA, deve-se considerar a morbidade e mortalidade por doença cardiovascular e osteoporose, além do custo, contra-indicações e aderência à terapia de reposição hormonal a longo prazo^{24,25}. Nesta investigação apenas 12,9% das pacientes evoluíram para falência ovariana pós hysterectomia. Portanto, a maioria das pacientes se beneficiaria com a preservação dos ovários durante a HTA, mantendo o seu padrão hormonal por longo período de tempo.

A hysterectomia total abdominal parece acelerar o declínio da função ovariana em mulheres na menacme, sugerido pela diminuição da inibina B, sem alterações dos valores de FSH e LH. Possivelmente fatores ovarianos e/ou uterinos, pouco conhecidos, exerçam controle sobre o processo de depleção folicular.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the ovarian function in women of reproductive age submitted to total abdominal hysterectomy, using clinical and endocrine parameters.

Patients and Methods: A prospective study on 61 women, age ≤ 40 years, was distributed in: G1, 31 patients submitted to hysterectomy and, G2, 30 normal women. Criteria of inclusion: normal ovarian function at baseline, normal body weight, no hormonal diseases, with basal FSH < 15 mIU/ml. The dosages of FSH, LH, estradiol (E_2) and inhibin B, and of the Maturation Value (MV), assessed by vaginal

cytology were performed in 3 moments: baseline, 6 and 12 months.

Results: At baseline the groups were homogeneous. In the patient hysterectomized group, with 6 and 12 months, it was observed reduction of the inhibin B and increase of the E_2 ($p < 0,05$), without altering FSH and LH; and decrease of MV ($p < 0,05$). Among the patient hysterectomized, 12,9% (4/31) of them presented FSH > 40 mIU/ml, estradiol < 20 pg/ml e inhibin B < 5 ng/ml, compatible with ovarian failure. In the control group it was not observed alteration of any appraised parameter.

Conclusion: These results evoke that total abdominal hysterectomy stimulate the deterioration of ovarian function in women of reproductive age.

UNITERMS: Inhibin B, Total Abdominal Hysterectomy, Ovarian Function

Referências Bibliográficas

1. Faquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002;99:229-34.
2. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1986;68:847-9.
3. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The Maine Women's Health Study: I. outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994;83:556-65.
4. Bhattacharya S, Mollison J, Pinion S, Parkin DE, Abramovich DR, Terry P, *et al*. A comparison of bladder and ovarian function two years following hysterectomy or endometrial ablation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:898-903.
5. Thakkar R, Manyonda I, Stanton SL, Clarkson P, Robinson G. Bladder, bowel and sexual function after hysterectomy for benign conditions. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:983-7.
6. Ahmed-Ebbiary NA, Lenton EA, Cooke ID. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clin Endocrinol* 1994;41:199-206.
7. Burger HG, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, Dudley E, Green A, *et al*. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998;48:809-13.
8. Pezzani I, Reis FM, Di Leonardo C, Luisi S, Santuz M, Driul L, *et al*. Influence of non-gonadotrophic hormones on gonadal function. *Mol Cell Endocrinol* 2000;16:37-42.

9. **Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, et al.** Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1401-5.
10. **Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR.** Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2742-5.
11. **Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE.** Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:105-11.
12. **Burger HG, Dudley E, Marners P, Groome N, Robertson DM.** Early follicular phase serum FSH as a function of age: the roles of inhibin B, inhibin A and estradiol. *Climacteric* 2000;3:17-24.
13. **Muttukrishna S, Child T, Lockwood GM, Groome NP, Barlow DH, Ledger W.** Serum concentrations of dimeric inhibins, activin A, gonadotrophins and ovarian steroids during the menstrual cycle in older women. *Hum Reprod* 2000;15:549-56.
14. **Siddle N, Sarrel P, Whitehead M.** The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987;47:94-100.
15. **Derksen JGM, Brölmann HAM, Wiegerinck MAHM, Vader HL, Heintz APM.** The effect of hysterectomy and endometrial ablation on follicle stimulating hormone (FSH) levels up to 1 year after surgery. *Maturitas* 1998;29:133-8.
16. **Cooper GS, Thorp JM.** FSH levels in relation to hysterectomy and to unilateral oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1999;94:969-72.
17. **Ahn EH, Bai SW, Song CH, Kim JY, Jeong KA, Kim SK, et al.** Effect of hysterectomy on conserved ovarian function. *Yonsei Med J* 2002;43:53-8.
18. **Bukovsky I, Halperin R, Schneider D, Golan A, Hertzianu I, Herman A.** Ovarian function following abdominal hysterectomy with and without unilateral oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol* 1995;58:29-32.
19. **Messalli EM, Barbieri B, Cobellis L, Panariello S.** Ovarian function after total simple hysterectomy. *Minerva Ginecol* 2001;53:229-34.
20. **Petraglia F, Hartmann B, Luisi S, Florio P, Kirchengast S, Santuz M, et al .** Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhea and evidence of high levels of activin A in women hypothalamic amenorhea. *Fertil Steril* 1998;70:907-12.
21. **Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR.** Inhibin B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod* 1999;14:2818-21.
22. **Warren M, Kulak J.** Is estrogen replacement indicated in perimenopausal women? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:976-87.
23. **Oldenhave A, Jaszmann LJB, Everaerd WTAM, Haspels AA.** Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:765-71.
24. **Laughlin GA, Barrott-Connor E, Silverstein D, von Mühlen D.** Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous Sex hormone levels in older women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:645-51.
25. **Reich H.** Issues surrounding surgical menopause. *J Reprod Med* 2001;46:297-306.

Conflito de interesses: não relatado

Recebido em: 02/05/2002

Aprovado em: 13/08/2002

O Papel da Histerossonografia na Investigação da Cavidade Uterina

The Role of Hysterosonography in the Endouterine Cavity Investigation

Rodrigo Coelho Franco, José Cassiano Machado, Aderson Tadeu Berezowski,
Antonio Alberto Nogueira, Maria Matheus de Sala.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo comparativo através da análise da sensibilidade e especificidade entre métodos utilizados para avaliar a cavidade uterina.

Pacientes e Métodos: Foi realizado um estudo prospectivo para a investigação da cavidade uterina com a histerossonografia e a histeroscopia (padrão ouro) em 30 pacientes. Todas as pacientes apresentavam suspeita de alterações da cavidade uterina. As principais indicações para a investigação foram: distúrbios do ciclo menstrual, sangramento pós-menopausa, e alterações observadas em exames ultra-sonográficos sugestivos de pólipos, miomas, e/ou espessamento endometrial.

Resultados: A sensibilidade da histerossonografia foi de 94,4% e a especificidade 83,3%, quando comparadas à histeroscopia. O valor preditivo positivo foi de 89,4% e o negativo 90,9%.

Conclusão: A histerossonografia mostrou ser um bom método alternativo para a avaliação da cavidade uterina permitindo a triagem das pacientes candidatas a realização de uma histeroscopia diagnóstica ou cirúrgica.

UNITERMOS: Ultra-som; Histerossonografia; Histeroscopia; Cavidade Uterina.

Introdução

O sangramento genital proveniente do útero possui diversas etiologias que podem ocorrer em qualquer idade, sendo resultado de problemas relacionados a anovulação, lesões anatômicas benignas ou malignas, gravidez, ou distúrbios hormonais. Nas pacientes jovens geralmente estes sangramentos, quando não associados à gravidez, são de causas disfuncionais como por exemplo a anovulação. Na perimenopausa também são comumente associados a ciclos anovulatórios, mas podem ser conseqüências de patologias mais complexas como as neoplasias endometriais¹. Numa tentativa de se diagnosticar a causa do sangramento, pode-se lançar mão de exames como a biópsia endometrial, a curetagem uterina, a ultra-sonografia transvaginal ou abdominal, a histerossalpingografia e, idealmente, a histeroscopia.

A ultra-sonografia transvaginal é essencial para a avaliação das causas de sangramento pós-menopausa, controle

do endométrio na reposição hormonal e qualquer alteração da cavidade pélvica. Porém, não permite a diferenciação inequívoca das imagens endometriais entre pólipos e hiperplasias, malformações uterinas e fenômenos proliferativos resultantes de terapia de reposição hormonal², assim como na determinação da localização submucosa ou intra-mural de um mioma³.

Em uma tentativa de se melhorar a avaliação endometrial pelo ultra-som, Randolph *et al*⁴ introduziram solução salina na cavidade uterina com o exame simultâneo pelo ultra-som transabdominal. Os inconvenientes ocorriam, principalmente, nas pacientes obesas, onde a distância entre o transdutor e o órgão estava aumentada, prejudicando a qualidade da imagem. Outra desvantagem era a necessidade das pacientes realizarem o exame com a bexiga cheia, pré-requisito do exame abdominal para melhorar a qualidade das imagens.

Para uma melhor avaliação endometrial, Parsons e Lense⁵ descreveram a realização de ecografia transvaginal simultaneamente à introdução de uma solução salina na cavidade uterina, melhorando assim os inconvenientes do exame abdominal.

A histerossonografia procura uma avaliação fidedigna com baixo custo, pouco desconforto e mínimos efeitos colaterais. Busca uma alta sensibilidade e especificidade quando se confronta com a histeroscopia, exame de escolha para avaliação da cavidade uterina⁶. No entanto, a instilação de soluções dentro da cavidade uterina é contra-indicada na presença de hematometra, suspeita de gestação, sangramento

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

Endereço:

Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - Ribeirão Preto - SP
CEP 14049-900.

Endereço para correspondência:

Profª. Dra. Maria Matheus de Sala

Rua Rui Barbosa, 522 apto 112 Ribeirão Preto - São Paulo
CEP 14015-120

vaginal e doença inflamatória pélvica, ocasiões que limitam a realização do exame.

A histeroscopia é um excelente método para a avaliação da cavidade uterina, seja em casos de sangramento indeterminado ou para a investigação de pacientes inférteis⁷. É uma técnica valiosa para a direta visualização de qualquer anormalidade intra cavitária, tornando fácil a identificação de pequenas lesões não percebidas pela histerografia ou ultrassom⁷, ou mesmo das lesões não retiradas pela curetagem uterina⁸. As possíveis falhas ocorridas na avaliação da cavidade uterina pela curetagem são bem conhecidas e foram relatadas por autores que realizaram a histeroscopia após a curetagem⁸.

Deve-se ressaltar que a histeroscopia ambulatorial tem sua importância na detecção e localização de lesões anatômicas como pólipos, miomas, hiperplasias e carcinomas, e permite a realização de biópsia dirigida⁶. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo comparativo da histerossonografia com a histeroscopia (padrão ouro) como métodos de avaliação da cavidade uterina, realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo prospectivo em 30 pacientes com suspeita de alteração da cavidade uterina, mediante a utilização da histerossonografia e histeroscopia. As indicações para a investigação foram distúrbios do ciclo menstrual, sangramento pós-menopausa e alterações observadas em exames ultra-sonográficos (pólipos, miomas, espessamento endometrial). Em todas as pacientes colheu-se citologia cervical uterina e sorologias para hepatite B e HIV previamente à realização dos exames. A finalidade destes exames prévios foi servir como critério de exclusão para possíveis pacientes portadoras de neoplasia de colo uterino, hepatite B e AIDS.

Inicialmente, as pacientes realizaram a histerossonografia e posteriormente a histeroscopia. As duas modalidades de exames foram realizadas por diferentes grupos de profissionais que não tinham o conhecimento prévio do primeiro exame.

A idade das pacientes variou de 33 a 78 anos, com média de 48,4 ($\pm 11,3$) anos. Onze pacientes eram menopausadas e 19 ainda menstruavam.

Os exames foram realizados ambulatorialmente no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HCFMRP-USP.

A histerossonografia foi realizada com um aparelho da marca ATL (Advanced Technology Laboratories) modelo HDI 3.000, com sonda vaginal de multifrequência de 5 a 9 MHz. Para a introdução da solução salina, foi utilizada uma sonda de 2 mm de diâmetro, modelo ZUI 2.0 (Zinnantti Surgical Instruments, Chatsworth, CA) com balão inflável em sua extremidade.

Na histerossonografia, após a introdução de um espéculo vaginal, era realizada uma limpeza local com soro fisiológico e anestesia local do colo uterino com xilocaina spray

a 10%. Em alguns casos houve a necessidade de pinçamento do colo uterino, utilizando-se a pinça de Pozzi. A seguir, era introduzida a sonda até ultrapassar o orifício interno do colo uterino, inflando-se o balão da extremidade. Retirado o espéculo, era introduzido o transdutor transvaginal e injetado o soro fisiológico na cavidade uterina.

Para a histeroscopia utilizou-se o microhisteroscópio de Hamou I e II, marca STORZ, com óptica de 4.0 mm de diâmetro, com ângulo de inclinação de 30° e camisa de 5.0 mm, com canal para passagem de meio distensor. Para a distensão da cavidade uterina utilizou-se meio gasoso (CO₂) com controle eletrônico de fluxo e pressão, insuflado com o Microhisteroflator de Hamou, Storz 26431020. Os resultados foram analisados com o auxílio do software Graph Pad Prism, Version 2.00. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e as pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informação.

Resultados

A sensibilidade da histerossonografia foi de 94,4% e a especificidade 83,3%, quando comparada à histeroscopia. O valor preditivo positivo foi de 89,4% e o negativo 90,9% (Figura 1).

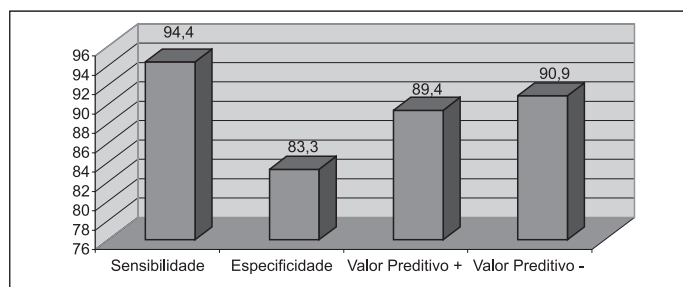


Figura 01 - Resultado em % da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da histerossonografia quando comparada com a histeroscopia (padrão ouro).

Os achados histeroscópicos revelaram pólio endometrial (30%), mioma submucoso (7%), mioma submucoso com pólio (7%), mioma intra mural (3%), endométrio disfuncional (10%), pseudosinéquias (3%), sinéquias (3%) e exames sem alterações, incluindo a atrofia endometrial (37%) – (Figura 2). Os achados histerossonográficos revelaram pólio endometrial (39%), mioma submucoso (7%), mioma submucoso com pólio (7%), espessamento endometrial (7%) e sinéquia uterina (3%) e exame normal (37%) – (Figura 3). A comparação dos achados histerossonográficos com os histeroscópicos mostra uma associação estatisticamente significativa ($p=0,0029$; Teste Exato de Fisher).

Após a realização da histerossonografia, em alguns casos, ocorreu sangramento vaginal leve e discreto, atribuído à descamação do endométrio distendido pelo soro fisiológico, não configurando uma complicação relacionada ao exame.

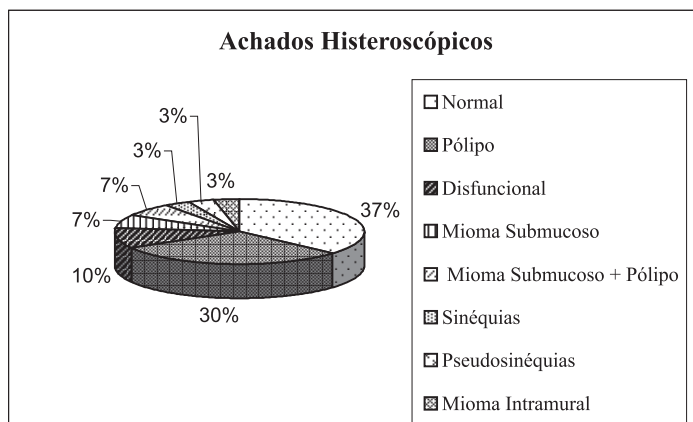


Figura 02 - Achados histeroscópicos encontrados nas pacientes que participaram do grupo de estudo.

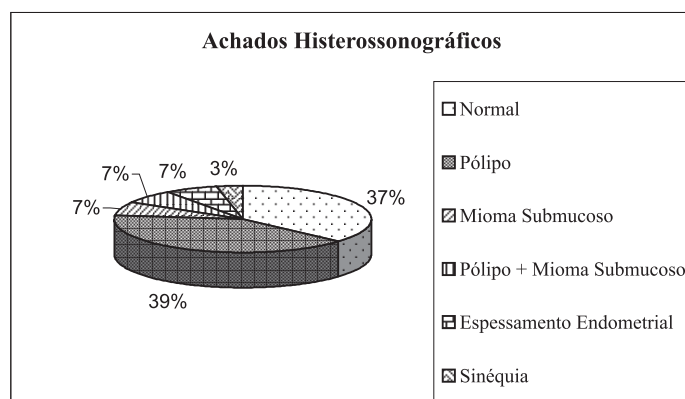


Figura 03 - Resultado dos exames histerossonográficos das 30 pacientes que participaram do estudo.

Discussão

No presente estudo trabalhou-se com pacientes que apresentavam algum tipo de alteração endometrial, havendo em alguns casos, a possibilidade de se tratar de neoplasia. Uma preocupação constante no início do trabalho foi à possibilidade do soro fisiológico introduzido na cavidade uterina carrear células neoplásicas através das tubas uterinas para o abdome, provocando assim uma metastização iatrogênica. Para tanto, procurava-se evitar a passagem da solução salina pelas trompas, exercendo uma menor pressão durante a instilação do soro fisiológico. De fato, Gronlund *et al*³ relataram que uma lenta e fraca pressão de infusão diminui muito o risco do transporte celular e, portanto, o risco não seria diferente ao da histerografia. Entretanto, alguns autores sugerem que quando há suspeita de neoplasia ou hiperplasia endometrial, deve-se realizar uma biópsia dirigida previamente ao exame⁹. É importante lembrar que a curetagem aspirativa é falha em alguns casos, principalmente para pólipos, mas que segundo Maia Jr *et al*¹⁰ a sua sensibilidade está relacionada com o diâmetro da cureta, sendo os melhores resultados obtidos com curetas com diâmetro maiores de 5 mm. No presente estudo não foi encontrado nenhum caso de neoplasia endometrial.

Existem vários estudos na literatura em que se realizou a histerografia em pacientes com câncer de endométrio já diagnosticado, com a finalidade de precisar o volume do tumor e sua localização¹¹⁻¹³. Sala *et al*¹⁴ realizaram a histerografia em pacientes com câncer endometrial prévio ao tratamento radioterápico e concluíram que as imagens obtidas permitem um planejamento adequado para o tratamento individualizado, ajudando a determinar o volume do tumor, localização e extensão dentro da cavidade uterina, trabalho este realizado quando não se dispunha dos recursos tecnológicos da atualidade.

Nagele *et al*¹⁵ demonstraram a possibilidade de se encontrar células endometriais e tubárias na cavidade abdominal de 1/4 das pacientes que realizaram a histeroscopia com dióxido de carbono ou solução salina sob uma pressão intra-uterina de 100 a 150 mmHg. Concluíram portanto, que a histeroscopia com o dióxido de carbono pode por si só carrear células à cavidade abdominal.

Muitos autores não acreditam na possibilidade de metastização e propõem a histerossonografia para investigação da cavidade uterina dessas pacientes, sugerindo a necessidade de maiores estudos^{9,16,17}. Sugerem também evitar a injeção de contraste utilizando altas pressões e, principalmente, usar como meio de contraste água destilada estéril, para provocar a lise de células descamadas. Deve-se evitar a instilação de fluidos enquanto há sangramento menstrual ativo, a fim de não carrear detritos para dentro da cavidade peritoneal, com possível sementeira de implantes endometriais ectópicos.

A histerossonografia praticamente não apresenta complicações. Neste estudo houve um caso apenas em que a paciente apresentou episódio curto e transitório de hipotensão e tontura, provavelmente secundário e atribuído a um efeito vagal, relatado por Goldstein¹. Não se observaram outros tipos de complicações. No presente estudo não se realizou nenhum tipo de medicação prévio aos exames, uma vez que as pacientes não apresentavam sinais ou sintomas de infecção do trato genital inferior. Alguns autores fazem uso de anti-inflamatório não hormonal previamente ao exame^{15,16}, outros após, ou ainda, de antibiótico-profilaxia¹⁸, principalmente em pacientes com prolapso de valva mitral. Quando necessário a paciente deve ser medicada para suavizar a dor, sem suprimi-la totalmente, permitindo que a mesma proporcione informações importantes principalmente sobre aumento exagerado de pressão dentro das tubas, evitando-se lesões iatrogênicas.

Em alguns casos, por dificuldade em se transpor o orifício interno ou mesmo para não atrapalhar a visualização do segmento inferior do útero, o balão da sonda pode ser inflado dentro do canal endocervical¹⁹. Alguns autores costumam não inflar o balão e Salle *et al*²⁰ utilizaram cateter que não continha o balão na extremidade. Quando não se tem o cateter específico para os exames, ou mesmo quando se pretende diminuir os custos, é possível a realização com sonda Foley de pequeno calibre ou idealmente a sonda de Nelaton²¹. Em resumo, a escolha do cateter deve ser direcionada a alcançar um equilíbrio entre a tolerabilidade da paciente, eficácia, custo e a experiência do examinador²².

Apesar de a histeroscopia ser o exame de escolha para a avaliação da cavidade uterina, Cicinelli *et al*²³ relataram que o ultra-som transvaginal é mais preciso que a histeroscopia para o mapeamento e mensuração de miomas submucosos, embora frequentemente não consiga distingui-los de pólipos. Com a histerossonografia, tais dificuldades ficam diminuídas, permitindo o diagnóstico diferencial de tais patologias da cavidade uterina^{24, 25}.

Embora hoje se disponha de avançados métodos para a avaliação de patologias ginecológicas, nenhum dos exames por si só pode explorar completamente todas as alterações do trato genital feminino. Cada técnica tem suas vantagens, limites, riscos e falsos resultados. É importante ressaltar que os métodos se complementam na avaliação das alterações da cavidade uterina.

ABSTRACT

Objectives: The objective of this study was to compare by testing the sensitivity and specificity the methods used to investigate the endouterine cavity.

Patients e Methods: We carried out a prospective study with 30 patients who, due to symptoms such as irregular menstrual cycles, unexplained post menopausal uterine bleeding and ultrasound disturbance, were candidates for uterine cavity investigation by sonohysterography and hysteroscopy (Gold Standard).

Results: Sonohysterography sensitivity and specificity were 94,4% and 83,3% respectively. Positive and negative predictive values were 89,4% and 90,9%.

Conclusion: The use of endometrial fluid instillation to enhance vaginal ultrasonography seems reliable as a means to distinguish lesions in the uterine cavity, thereby facilitating the identification of candidates for diagnostic or operative hysteroscopy.

UNITERMS : Ultra-sound; Sonohysterography; Hysteroscopy; Endouterine Cavity.

Referências Bibliográficas

1. Goldstein SR. Use of ultrasonohysterography for triage of perimenopausal patients with unexplained uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1993;170:565-70.
2. Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne NG, Blanes J, Coelho F. Three-dimensional histerosonography for the study of endometrial tumors: comparison with conventional transvaginal sonography, hysterosalpingography, and hysteroscopy. *Gynecol Oncol* 1997;65:245-52.
3. Gronlund L, Hertz J, Helm P, Colov NP. Transvaginal sonohysterography and hysteroscopy in the evaluation of female infertility, habitual abortion or metrorrhagia. *Acta Obstet Gynecol* 1999;78:415-18.
4. Randolph JR, Ying YK, Maier DB, Schmidt CL, Riddick DH. Comparison of real time ultrasonography, hysterosalpingography and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril* 1986;46:828-32.
5. Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. *J Clin Ultrasound* 1993;21:87-95.
6. Mihm LM, Quick VA, Brumfield JÁ, Connors AF, Finnerty JJ. The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:858-60.
7. Lindheim SR, Morales AJ. Comparison of sonohysterography and hysteroscopy: lessons learned and avoiding pitfalls. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:223-31.
8. Valle RF. Hysteroscopy in the evaluation of female infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:425-31.
9. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, *et al*. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statment. *J Ultrasound Med* 2001;20:1025-36.
10. Maia Jr H, Maltez A, Calmon LC, Marques D, Oliveira M, Coutinho E. Comparison between suction curettage, transvaginal sonography and hysteroscopy for the diagnosis of endometrial polyp. *Gynecol Endoscopy* 1998;7:127-32.
11. Kishi Y, Inui S, Sakamoto Y. Preoperative evaluation of endometrial carcinoma by selective hysterothography: a preliminary report. *Eur J Gynecol Oncol* 1986;7:69-76.
12. Stock RJ, Gallup DG. Hysterothography in patients with suspected uterine cancer: radiographic and histologic correlations and clinical implications. *Obstet Gynecol* 1987;69:872-878.
13. Barbot J. Hysteroscopy and hysterothography. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:591-603.
14. Sala MM, Sala M, Franceschini S, Baruffi I. Histerografia no carcinoma de endométrio. *Rev Imagem* 1986;8:79-82.
15. Nagele F, Weiser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod* 1999;14:2739-42.

- 16. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL.** Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1327-34.
- 17. Laughead MK, Stones LM.** Clinical utility of saline solution infusion sonohysterography in a primary care obstetric-gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1313-8.
- 18. Heikkinen H, Tekay A, Volpi E, Martikainen H, Jouppila P.** Transvaginal salpingosonography for the assessment of tubal patency in infertile women: methodological and clinical experiences. *Fertil Steril* 1995;64:293-8.
- 19. Kim AH, Mckay H, Keltz MD, Preston Nelson H, David Adamsom G.** Sonohysterographic screening before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:841-4.
- 20. Salle B, Sergeant P, Gaucherand P, Guimont I, Saint Hilaire P, Rudigoz RC.** Transvaginal histerosonographic evaluation of septate uteri: a preliminary report. *Hum Reprod* 1996;11:1004-7.
- 21. Darwish AM, Youssef AA.** Screening sonohysterography in infertility. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:43-7.
- 22. Dessole S, Farina M, Capobianco G, Nardelli GB, Ambrosini G, Meloni GB.** Determining the best catheter for sonohysterography. *Fertil Steril* 2001;76:605-9.
- 23. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P.** Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995;85:42-7.
- 24. Becker E, Lev Toaff AS, Kaufman EP, Halpern EJ, Edelweiss MI, Kurtz AB.** The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyoma. *J Ultrasound Med* 2002;21:237-47.
- 25. Cheng YM, Lin BL.** Modified sonohysterography immediately after hysteroscopy in the diagnosis of submucous myoma. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:24-8.

Conflito de interesses: não relatado

Recebido em: 21/05/2002

Aprovado em: 03/09/2002

Características do Sêmen 24 Horas Após Descongelamento e Capacitação em Diferentes Tratamentos de Percoll

Semen Characteristics 24 Hours after Thawing and Capacitation in Different Percoll Treatments

Adriana Bos-Mikich, Ana Luiza Gelpi Mattos, Miriam Oliveira Meireles,
Luciana Petrucci Gigante, Arnaldo Nicola Ferrari

RESUMO

Objetivos: Determinar o período pós-descongelamento no qual o sêmen conserva sua capacidade fecundante e testar diferentes meios para preparo do sêmen descongelado.

Material e métodos: 24 amostras de sêmen de 11 voluntários foram analisadas, congeladas, armazenadas em nitrogênio líquido, descongeladas convencionalmente e capacitadas em três tratamentos de Percoll preparados em Ham F-10: 90%, 45% e 90%-45%. As amostras foram avaliadas quanto à concentração e motilidade imediatamente após preparo (0h) e 2, 4, 8, e 24 horas pós-incubação a 37°C e 5%CO₂.

Resultados: A concentração média das amostras decresceu das 0 às 24h em todos os preparados, sendo superior em Percoll 45%, seguido por 90%-45% e 90% ($p<0,05$). A motilidade progressiva média aumentou das 0 às 8h em Percoll 45% e 90%-45%, diminuindo das 2 às 24h em Percoll 90%. Relacionando concentração e motilidade, os melhores resultados das 0 às 4h foram obtidos com Percoll 45% e 90%-45%. Os valores obtidos em Percoll 90% foram sempre inferiores aos demais. A diferença entre os tratamentos foi significativa ($p<0,05$), sendo Percoll 45% superior, seguido por 90%-45%.

Conclusões: Sugere-se que o sêmen congelado/descongelado seja capacitado em Percoll 45% e utilizado num período inferior a 8h, devido à redução da motilidade observada, ou a partir de então, em casos específicos.

UNITERMOS: Sêmen Congelado; Tratamentos de Percoll; Cultura, Motilidade Espermática; Viabilidade Espermática.

Introdução

A técnica de preservação do sêmen humano em nitrogênio líquido (-196°C) é bem difundida e utilizada há várias décadas com diferentes propósitos. Entre as aplicações do sêmen congelado, destaca-se o uso em técnicas de reprodução assistida (TRA), como a inseminação intrauterina (IIU), a fertilização *in-vitro* (FIV), ou a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), a preservação da fertilidade em pacientes portadores de câncer previamente a quimio ou radioterapia, antes de vasectomia, ou o transporte para locais distantes, onde o sêmen seja requerido.

A inseminação intrauterina com sêmen de doador (IUD), especificamente, é uma opção terapêutica amplamente difundida e bem aceita para o tratamento da infertilidade conjugal. Até alguns anos atrás, era realizada principalmente com sêmen fresco, mas, com o advento da Síndrome da

Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e dos riscos de aquisição desta e de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) utilizando sêmen fresco, normas e procedimentos rígidos foram estabelecidos para a doação de sêmen. Bancos de sêmen foram criados, nos quais os doadores são monitorados quanto a diversas condições e suas amostras armazenadas por um período de, no mínimo, 6 meses previamente ao uso, para assegurar que eles não desenvolveram nenhuma condição mórbida neste intervalo de tempo¹.

Por ocasião da remessa de sêmen para locais distantes do banco de sêmen, como, por exemplo, para realização de inseminação intrauterina com sêmen de doador em clínicas particulares, onde não é realizada a capacitação, freqüentemente surge a questão sobre qual o período de preservação das características fecundantes do sêmen após o descongelamento. A resposta é, invariavelmente, “poucas horas”, o que deixa o clínico inseguro quanto à qualidade do material utilizado. Além disso, há, na literatura, relatos sobre diversas técnicas de capacitação²⁻⁵, mas não há resultados comparativos claros sobre qual o melhor procedimento para a preservação das características e da capacidade fecundante do sêmen congelado/descongelado a longo prazo.

O presente estudo teve dois objetivos principais: primeiramente, determinar o melhor procedimento de capacitação

Fundação Universitária de Endocrinologia e Fertilidade - FUEFE
Rua Dr. Alcides Cruz 101
90630-160
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil
e-mail: adriana@orion.ufrgs.br

para o preparo do sêmen congelado/descongelado, a fim de obter uma população selecionada de espermatozoides viáveis; em segundo lugar, determinar a longevidade desses espermatozoides em cultura por até 24 horas após a capacitação.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo de medidas repetidas, aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Grupo de estudo: Para o estudo, foi utilizado o sêmen de onze doadores voluntários, cadastrados na instituição. O processo de doação foi realizado conforme a Resolução Normativa do Conselho Federal de Medicina número 1.358 de 1992. Cada indivíduo doou dois ejaculados, exceto por dois doadores, os quais doaram 3 ejaculados, perfazendo um total de 24 amostras. O sêmen foi coletado por masturbação em recipiente estéril após 2-3 dias de abstinência sexual. Após liquefação por, no mínimo, 30 minutos, em temperatura ambiente, as amostras foram submetidas à análise de rotina, conforme o protocolo preconizado pela Organização Mundial da Saúde⁶. Exceto por uma amostra, com motilidade progressiva <25%, todos os ejaculados utilizados no estudo apresentavam valores normais ou acima da média em todos os parâmetros: volume entre dois e quatro ml, concentração espermática mínima de 20 milhões/ml e motilidade progressiva mínima de 50%.

Congelamento e descongelamento do sêmen: Para o congelamento, o sêmen foi diluído 1:1 com meio crioprotetor TYB (Tris-Yolk Buffer, Nutricell, Campinas, Brasil) em tubo Falcon, em temperatura ambiente. O material foi transferido para geladeira e mantido a +4°C por 30 minutos, envasado em palhetas de 0,5ml e exposto ao vapor de nitrogênio líquido por 5 minutos, sendo, então, mergulhado em nitrogênio líquido (-196°C). A concentração espermática em cada palheta não foi padronizada, sendo respeitadas as variações individuais. O período de permanência do sêmen no nitrogênio líquido variou de duas semanas a três anos.

Para o descongelamento, o sêmen foi removido do nitrogênio líquido e mantido em temperatura ambiente por 30 minutos. Foram descongeladas 6 palhetas por ejaculado, duas para cada preparação de Percoll.

Capacitação do sêmen: O meio utilizado para a capacitação espermática foi preparado na véspera ou no dia de sua utilização e conservado em estufa a +37°C e atmosfera de 5% CO₂ por, no mínimo, um período de 2 horas, previamente ao uso. Uma solução de Percoll isotônico (Nutricell) foi diluída em meio Ham F-10 modificado, de forma a atingir soluções finais contendo 90% e 45% de Percoll. Três tratamentos de Percoll foram utilizados: 90%, 45% e gradiente descontínuo 90%-45%. Para capacitação em Percoll 45% e em Percoll 90%, 1 ml de cada foi colocado cuidadosamente em um tubo Falcon, seguido por 1 ml da amostra de sêmen/crioprotetor (duas palhetas) pipetada na superfície de cada preparado. O gradiente descontínuo consistiu de 0,5ml de Percoll 90% coberto

por 0,5 ml de Percoll 45%, seguido por 1 ml da amostra de sêmen. O material foi centrifugado por 10 minutos, sendo 100µl do *pellet* removidos e transferidos para um novo tubo Falcon. Para lavado do sêmen, foram acrescentados 4 ml de Ham F-10 suplementado com 5% de soro fetal bovino (SFB, Nutricell), o *pellet* foi homogeneizado e o material novamente centrifugado, conforme descrito. Este procedimento foi repetido duas vezes. Por fim, o *pellet* foi homogeneizado em 0,5 ml de Ham F-10 fresco suplementado com 10% SFB.

Análise das amostras de sêmen: Imediatamente após a capacitação, uma amostra de 10 µl foi removida da porção intermediária de cada preparado para avaliação da concentração e da motilidade espermática, antes da incubação. Para verificar a longevidade do sêmen, foi retirada uma amostra de 10 µl da porção intermediária de cada preparado às 2, 4, 8 e 24 horas de incubação em estufa a +37°C e 5% CO₂, sendo as amostras analisadas quanto à concentração e motilidade, em câmara de Makler, ao microscópio óptico, pelo mesmo observador.

Testes estatísticos

Para análise estatística dos resultados foi utilizado o Modelo Linear Geral (MLG) para medidas repetidas, com nível de significância de $p < 0,05$ e comparações múltiplas pelo S-N-K.

Resultados

A concentração espermática média das 24 amostras foi $139,2 \times 10^6$ /ml ($24-320 \times 10^6$ /ml) e a concentração média de espermatozoides com motilidade progressiva foi $87,5 \times 10^6$ /ml ($7-240 \times 10^6$ /ml).

Para cada tratamento de Percoll foi calculada a concentração e a motilidade progressiva média de todas as amostras, nos diferentes tempos de observação. A seguir, procedeu-se à análise comparativa entre as médias de concentração e motilidade progressiva das amostras de sêmen submetidas a cada tratamento, nos diferentes períodos de observação, em relação ao tempo zero.

Valores máximos de concentração espermática média foram registrados no tempo zero, independentemente do gradiente de Percoll utilizado, e em todos os tratamentos foi observada uma diminuição gradual da concentração entre as 0 e as 24h (Tabela 1, Figura 1). Todos os tratamentos de Percoll mostraram valores de concentração estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). Os melhores resultados foram obtidos após capacitação em Percoll 45%, seguido pelo gradiente descontínuo e pelo Percoll 90%, em todos os tempos de observação.

Em relação a motilidade progressiva média, nos diferentes tempos de observação, verificou-se que o sêmen capacitado em Percoll 90%-45% e o capacitado em Percoll 45% apresentaram motilidade crescente das 0 às 8 h de incubação, havendo, então, redução constante da motilidade até as 24h. As amostras capacitadas em Percoll 90% apresentaram um incremento na motilidade das 0 até as 2h de incubação, quando houve uma leve redução até as 8h e, a partir daí, uma redução acentuada até as 24h (Tabela

1, Figura 2). Em relação ao percentual de espermatozoides móveis, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Relacionando concentração e motilidade, observou-se um maior número de espermatozoides com motilidade progressiva às 0, 2 e 4h quando foi utilizado Percoll 45%, seguido imediatamente pelo gradiente descontínuo de Percoll. Às 24 h de incubação, todos os tratamentos mostraram número muito reduzido

de espermatozoides móveis, sendo esse número levemente superior em Percoll 90%-45% que em Percoll 45% das 8 às 24h. Os valores obtidos em Percoll 90% foram sempre inferiores aos demais (Tabela 1, Figura 3). Houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, sendo os melhores resultados obtidos com Percoll 45%, seguido pelo gradiente descontínuo 90-45% e pelo Percoll 90%.

Tabela 1 - Concentração média (milhões de espermatozoides/ml), motilidade progressiva média (% a+b) e número total de espermatozoides (milhões) com motilidade progressiva (NTEMP) em amostras de sêmen descongelado e submetido a 3 tratamentos de capacitação ao longo de 24 horas

Percoll 90%	Amostras N	concentração	Desvio padrão	Amostras N	Motilidade	Desvio padrão	Amostras N	NTEMP	Desvio Padrão
0h	24	20,3625	22,6649	24	39,7917	26,8036	24	8,1948	8,2946
2h	23*	3,9478	4,7832	24	43,3333	29,5498	23*	2,0270	2,9798
4h	23*	2,0130	2,3788	24	37,7083	32,4365	23*	1,1983	1,8256
8h	24	1,1917	1,8335	24	32,0833	37,7612	24	0,7954	1,5488
24h	24	0,0750	0,1511	24	0,0000	0,0000	24	0,0000	0,0000

Percoll 45%	Amostras N	concentração	Desvio padrão	Amostras N	Motilidade	Desvio padrão	Amostras N	NTEMP	Desvio Padrão
0h	24	97,0833	34,3232	24	34,1667	15,5806	24	33,8750	19,6188
2h	23*	41,2609	28,2364	24	32,5000	22,3120	23*	14,4761	14,6516
4h	24	13,9458	12,8249	24	33,9583	24,5383	24	5,1917	7,1881
8h	24	5,4292	6,8881	24	41,6667	30,4555	24	2,9750	5,4970
24h	24	0,0833	0,1435	24	4,5833	16,1458	24	0,0117	0,0612

Percoll 90-45%	Amostras N	concentração	Desvio padrão	Amostras N	Motilidade	Desvio padrão	Amostras N	NTEMP	Desvio Padrão
0h	24	43,2375	28,1005	24	45,4167	19,3321	24	21,5958	16,0826
2h	23*	13,5217	14,4178	24	47,9167	28,5869	23*	8,1004	11,7323
4h	24	7,9583	9,5388	24	51,2500	27,3960	24	4,8050	6,3254
8h	24	4,6042	7,2657	24	51,4583	33,7342	24	3,2090	5,6262
24h	24	0,1875	0,3468	24	5,8333	17,4280	24	0,0425	0,1476

*Dados perdidos em uma amostra

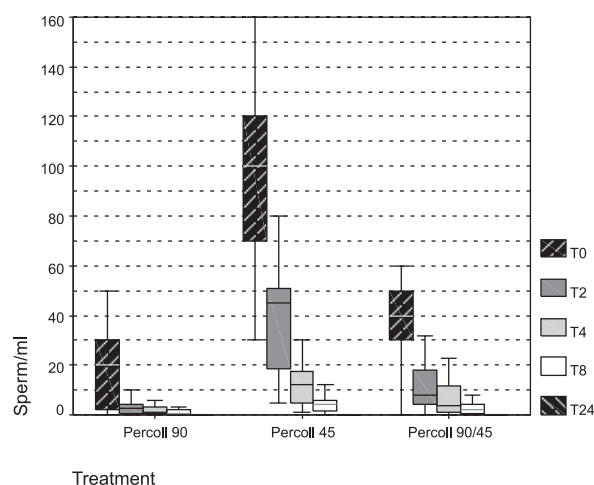


Figura 1 - Concentração do sêmen (x10⁶/ml) em amostras de sêmen descongelado e submetido a 3 tratamentos de capacitação ao longo de 24 horas

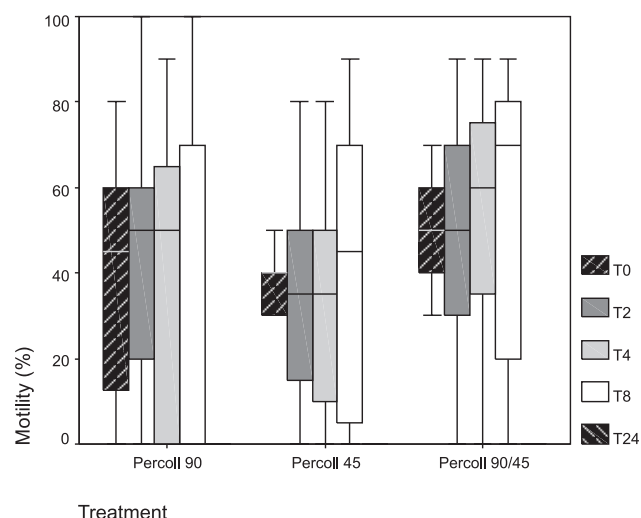


Figura 2 - Motilidade progressiva do sêmen (espermatozoides graus a+b) em amostras de sêmen descongelado e submetido a 3 tratamentos de capacitação ao longo de 24 horas

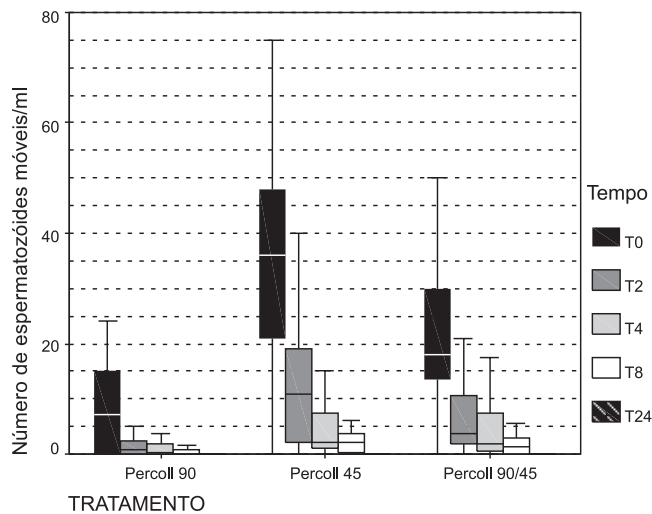


Figura 3 - Número total (milhões) de espermatozoides com motilidade progressiva (a+b) em amostras de sêmen descongelado e submetido a 3 tratamentos de capacitação ao longo de 24 horas

Discussão

Diversos estudos relatam que a qualidade do sêmen, em termos de motilidade e viabilidade, fica prejudicada após a criopreservação e o descongelamento, quando comparada a controles frescos⁷⁻¹⁰. A longevidade do espermatozoide é um fator decisivo em técnicas de reprodução assistida, já que várias horas podem decorrer entre a preparação do sêmen e a fertilização. Nossos resultados mostram que o sêmen criopreservado mantém viabilidade e motilidade apropriadas para técnicas de reprodução assistida, tais como IIU, FIV e ICSI, até 8 horas após o descongelamento e capacitação, sendo a capacitação realizada em Percoll 45% ou gradiente descontínuo de 90-45%. Depois deste período, até 24 horas de incubação, poucos espermatozoides viáveis, móveis, são observados em ambos os tratamentos e nenhum quando se utiliza Percoll 90%. Apesar de em baixo número, espermatozoides viáveis ainda são observados após 24 horas de incubação quando se utilizam Percoll 45% e gradientes descontínuos, indicando que estes podem ser utilizados, por exemplo, num procedimento de ICSI que precisou ser postergado por um dia, evitando, assim, o descongelamento de outra amostra. Por outro lado, deve ser ressaltado que, em nosso experimento, somente um quarto (0,5ml sêmen) do volume normal de um ejaculado usado para capacitação em TRA foi aplicado a cada tratamento de Percoll. Conseqüentemente, os resultados obtidos também deveriam ser considerados quatro vezes maiores, em números totais, do que os valores aqui obtidos.

Embora estudos comparando o uso de sêmen fresco e congelado em inseminação artificial com sêmen de doador mostrem baixa fecundidade por ciclo com o uso de sêmen congelado^{4,11}, os riscos de contaminação por DST não oferecem chance de escolha quanto ao uso do sêmen fresco. Comparado com amostras frescas, ocorreu uma queda significativa na concentração total e na motilidade espermática imediatamente após o descongelamento e a capacitação em todos os trata-

mentos. De qualquer forma, a queda mais pronunciada de motilidade ocorreu nas primeiras duas horas de incubação, continuando a diminuir ao longo das 24 horas de incubação em todas as preparações de Percoll. Esses resultados concordam parcialmente com os de Kinzer e colaboradores², os quais registraram a motilidade espermática às 0, 2, 4 e 48 horas após capacitação em gradiente descontínuo de Percoll. Os autores observaram uma queda similar da motilidade logo após o descongelamento e a capacitação e, gradualmente, após, durante a incubação. No entanto, ao contrário de nossos resultados, foram encontrados espermatozoides viáveis até 48h após descongelamento e capacitação. A razão para a diferença na sobrevivência a longo prazo não é conhecida, mas pode estar relacionada ao meio de cultivo utilizado. Enquanto nós cultivamos a suspensão final em Ham F-10, eles utilizaram Human Tubal Fluid-HTF¹³, o qual é mais rico em suplementos nutricionais e aminoácidos e tem uma composição semelhante à do fluido tubário humano.

Uma perda de cerca de 60% do número de espermatozoides móveis foi observada como resultado da criopreservação, quando os efeitos da criopreservação foram comparados no sêmen congelado com dois diferentes crioprotetores, glicerol e TEST-yolk¹⁴. A velocidade espermática foi menos afetada pelo TEST-yolk que pelo glicerol. Nós não comparamos os meios de congelamento, mas nossos resultados concordam com os do estudo em questão, em relação à redução da motilidade espermática devida a criopreservação. Essas observações enfatizam o conceito que, para obter valores de sêmen descongelado adequados para uso em IIU, apenas ejaculados de alta qualidade pré-congelamento devem ser utilizados.

Assim, a motilidade mais baixa das amostras de sêmen criopreservadas, observada logo após o descongelamento e a preparação em Percoll, pode ser atribuída ao próprio processo de criopreservação. De qualquer forma, nossos resultados mostram que o uso de Percoll 45% ou de gradiente descontínuo de Percoll para o preparo do sêmen criopreservado após descongelamento são métodos efetivos para obter uma população selecionada de espermatozoides móveis, apropriados para uso em diferentes técnicas de reprodução assistida, até 8 horas após a capacitação, e mesmo após esse período, em casos específicos. O gradiente descontínuo de Percoll tem sido o tratamento de escolha para o preparo do sêmen fresco e congelado em diferentes situações. Foi utilizado para determinar as diferenças na qualidade espermática que se correlacionam com a fecundidade⁴, e os resultados sugerem que o sêmen de todos os doadores deveria ser submetido a um teste de congelamento/descongelamento e preparação em gradiente descontínuo de Percoll antes da aceitação em banco de sêmen. Ao seu uso para capacitar o esperma antes do congelamento tem sido atribuída uma melhora significativa no percentual de espermatozoides móveis, morfollogicamente normais, quando comparado com métodos convencionais³. Também, uma melhora significativa na integridade do DNA espermático foi observada após capacitação em gradiente descontínuo de Percoll, em relação à técnica direta de *swim up*, quando da verificação do papel de suplementos antioxidantes *in-vitro* na proteção do DNA durante a capacitação¹⁵.

Conclusões

Em conclusão, nossos resultados sugerem que o melhor método para a preparação do sêmen após congelamento e descongelamento é o Percoll 45%, seguido pelo sistema de gradiente descontínuo, a fim de isolar uma população viável de espermatozoides móveis que possa ser cultivada por até 8 ou, inclusive, 24 horas, dependendo do procedimento em questão.

ABSTRACT

Objectives: To establish the post-thaw period during which human semen preserves its fecundity and to test different Percoll treatments for capacitation after thawing.

Material and methods: Twenty-four semen samples were obtained from 11 volunteers. After collection and analysis, samples were frozen, stored in liquid nitrogen and thawed conventionally. Three Percoll treatments were prepared in Ham F-10: 45-90%; 90% and 45% Percoll. Sperm concentration and motility of the frozen-thawed samples were assessed immediately after capacitation (0) and at 2, 4, 8 and 24 h after incubation in 5% CO₂ and 37°C.

Results: Average concentration of the samples decreased dramatically after thawing and from 0 to 24 h in all preparations. Regarding concentration, best results were observed after 45% Percoll, followed by 45-90% Percoll. Progressive motility increased from 0 to 8 h post-capacitation in Percoll 45% and in 45-90%, whereas in 90% it decreased from 2 to 24 h. Considering concentration and motility together, best results from 0 to 4 h were obtained after 45% Percoll and discontinuous gradient. Results were consistently inferior in 90% Percoll than in any of the other two preparations. Taken together, we observed statistically significant differences ($p < 0,05$) between treatments regarding concentration and motility of all samples after thawing and capacitation: best procedure to prepare frozen semen was 45% Percoll, followed by 45-90%.

Conclusion: We suggest that frozen-thawed semen should be prepared in 45% Percoll and it should be used within 8 h post-capacitation, due to its progressive loss of motility, or after that period for specific purposes.

UNITERMS: Frozen Semen; Percoll Treatments; Culture; Sperm Motility; Sperm Viability.

Referências Bibliográficas

1. **Le Lanou D & Lausac J.** Artificial procreation with frozen donor semen: the French experience of CECOS. In: Barrat CLR, Cooke ID (eds.) Donor Insemination, Cambridge University Press, Cambridge 1993;152-69.
2. **Kinzer DR, Rajah SV, Chantler E, Seif MW.** Comparative analysis of motility characteristics of Percoll selected spermatozoa populations from fresh and cryopreserved semen. Hum Reprod 1995;10:1452-6.
3. **Larson JM, McKinney KA, Mixon BA, Burry KA, Wolf DP.** An intrauterine-ready cryopreservation method compared with sperm recovery after conventional freezing and post-thaw processing. Fertil Steril 1997;68:143-8.
4. **Kelly MP, Corson SL, Gocial B, Batzer FR, Gutmann.** Discontinuous Percoll gradient preparation for donor insemination: determinants for success. Hum Reprod 1997;12:2682-6.
5. **Esteves SC, Sharma RK, Thomas AJ, Agarwal A.** Improvement in motion characteristics and acrosome status in cryopreserved human spermatozoa by swim-up processing before freezing. Hum Reprod 2000;15:2173-79.
6. **World Health Organization.** Laboratory Manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 2nd. Ed. Cambridge: The Press Syndicate of the University of Cambridge, 1987;27.
7. **Keel BA, Black JB.** Reduced motility longevity in thawed human spermatozoa. Arch Androl. 1980;4:213-5.
8. **Kritser JK, Huse-Benda AR, Aaker DV, Arneson BW, Ball GD.** Cryopreservation of human spermatozoa. I. Effects of holding procedure and seeding on motility, fertilizability and acrosome reaction. Fertil Steril 1987;47:656-63.
9. **Cross NL, Hanks SE.** Effects of cryopreservation on human spermatozoa acrosomes. Hum Reprod 1991;6:1279-83.
10. **Verheyen G, Pletinex I, Van Steirteghem A.** Effect of freezing method, thawing temperature and post-thaw dilution/washing on motility (CASA) and morphology characteristics of high-quality human sperm. Hum Reprod 1993;8:1678-84.
11. **Suback LL, Adamson GD, Warren JC.** Therapeutic donor insemination: a prospective randomized trial of fresh versus frozen sperm. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1597-606.
12. **Quinn P, Kerin JF, Warnes GM.** Improved pregnancy rate in human in vitro fertilization with the use of a medium based on the composition of human tubal fluid. Fertil Steril 1995;44:493-7.
13. **Keel BA, Webster BW.** Semen cryopreservation. In: Barrat CLR & Cooke ID (Editors) Donor Insemination. Cambridge University Press, Cambridge 1989;71-96.
14. **Hughes CM, Lewis SEM, McKelvey-Martin VJ, Thompson W.** The effects of antioxidants supplementation during Percoll preparation on human sperm DNA integrity. Hum Reprod 1998;13:1240-7.

Conflito de interesses: não relatado

Recebido em: 28/05/2002

Aprovado em: 08/10/2002

Acurácia do teste da progesterona e da ultra-sonografia transvaginal no rastreio das patologias endometriais na pós-menopausa.

Progestogen challenge test and transvaginal ultra-sonography accuracy in endometrial disease screening in postmenopausal women.

Elísio Rodrigues Coelho Júnior, Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa,
Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa

RESUMO

OBJETIVO: avaliar a acurácia diagnóstica do teste da progesterona (TP) e da ultra-sonografia transvaginal (USTV) na detecção de patologias endometriais em mulheres na pós-menopausa.

PACIENTES E MÉTODOS: foi realizado um estudo de validação de teste diagnóstico incluindo 115 mulheres menopausadas, as quais foram submetidas a USTV para mensuração do eco endometrial, seguida do TP e, posteriormente, histeroscopia com biópsia orientada para estudo histopatológico do endométrio. Foram avaliados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do TP e da USTV.

RESULTADOS: A histeroscopia e estudo histopatológico mostraram 84 pacientes com endométrio normal para idade (endométrio atrófico) e 31 com endométrio anormal para idade (endométrio proliferativo, secretor ou hiperplásico e pólipos endometriais). O TP mostrou uma sensibilidade de 55% para detectar patologias endometriais como um todo, de 100% para endométrios hiperplásico, proliferativo e secretor; uma especificidade de 83%; um valor preditivo positivo de 55%; e um valor preditivo negativo de 83%. A USTV mostrou uma sensibilidade de 61,3%, para detectar patologia endometrial de uma forma geral e de 100% para endométrios hiperplásicos; uma especificidade de 100%; um valor preditivo positivo de 100%; e um valor preditivo negativo de 87,5%. Quando um ou outro procedimento foi considerado anormal, no diagnóstico de patologia endometrial, observou-se uma sensibilidade de 90%; especificidade de 83%; valor preditivo positivo de 66,7%; e valor preditivo negativo de 96%.

CONCLUSÃO: A associação do teste da progesterona e ultra-sonografia transvaginal rastrearam adequadamente patologias endometriais em mulheres na pós-menopausa assintomáticas, selecionando aquelas que necessitam submeter-se a procedimentos invasivos.

UNITERMOS: Teste da Progesterona; Hiperplasia Endometrial; Ultra-Sonografia Transvaginal

Introdução

Uma avaliação clínico-laboratorial tem sido recomendada a todas as mulheres na perimenopausa, já que, essa fase parece ser o momento ideal para iniciar as medidas preventivas contra o desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas, cardiovasculares, distúrbios metabólicos e algumas neoplasias^{1, 2}.

Para o carcinoma de endométrio, por ter um lugar de destaque entre as neoplasias malignas do trato genital feminino³, vários métodos citológicos, histológicos e de imagens têm

sido descritos com o intuito de rastrear ou diagnosticar suas lesões pré-cancerosas, ou mesmo o próprio câncer invasor.

A citologia cérvico-vaginal de Papanicolaou tem acurácia muito pobre para o diagnóstico da patologia endometrial⁴, enquanto a citologia endometrial, quando obtida diretamente da cavidade uterina, tem sensibilidade de 90% quando comparada à histologia do endométrio obtido por biópsia e/ou curetagem⁵. A avaliação histológica do endométrio, efetuada a partir de fragmentos da mucosa, obtidos a nível ambulatorial, com uma sensibilidade estimada em 84%, tem sido recomendada pela *American Cancer Society* para ser usada de rotina em mulheres de alto risco para câncer de endométrio⁶. Na dilatação e curetagem uterina, considerada com padrão ouro por muito tempo, em 60% dos casos, menos da metade da cavidade é retirada⁷, além de ser procedimento invasivo, e contribuir para custo financeiro adicional com internação hospitalar⁸. A histeroscopia é um procedimento rápido e seguro no rastreio de patologias endometriais na pós-menopausa,

Disciplina de Tocoginecologia
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade de Pernambuco
Endereço para correspondência:
Rua Bruno Maia 217, apto 1001
Graças – Recife PE
CEP: 52011-110
Fone: 0XX 81 32212017

podendo, não apenas, distinguir entre hiperplasias, pólipos e miomas, como também, permitir a identificação da região ideal para biópsia dirigida ou orientada⁹. Entretanto, por ser uma técnica invasiva, seu uso, como método de *screening*, torna-se inviável.

Existe um consenso sobre a real importância da ultrasonografia transvaginal no rastreamento de patologias endometriais em pacientes na pós-menopausa, através da medida da espessura do eco endometrial, além de ser método inócuo, acessível, de fácil realização e proporcionar análise imediata das imagens pélvicas¹⁰. Granberg *et al*¹¹, relataram baixíssima incidência de neoplasia endometrial nas mulheres na pós-menopausa quando o eco endometrial tinha de 3 a 5 mm, e 10 a 20% de hiperplasia ou neoplasia endometrial quando maior que 10 mm.

O teste da progesterona tem como objetivo identificar mulheres menopausadas de maior risco para desenvolver hiperplasia e adenocarcinoma de endométrio, visto que esse teste pode sugerir se estrógenos, tanto endógenos como exógenos, estão presentes em quantidade suficiente para proliferar o endométrio. O teste da progesterona positivo pode, dessa forma, selecionar aquelas mulheres que necessitariam de uma avaliação adicional do estado endometrial, sem, entretanto, discriminar endométrios com ou sem lesões hiperplásicas¹². Vários autores, ao longo das duas últimas décadas, têm tentado demonstrar o valor do teste da progesterona, associado ou não à avaliação ecográfica do eco endometrial, como um método de *screening* do câncer de endométrio ou de suas lesões precursoras. A metodologia empregada e os resultados foram bastante variados entre os diversos autores.

Nesse sentido, as poucas publicações com metodologias diferentes e com resultados contraditórios, mostraram a necessidade de se realizar novas avaliações da acurácia do teste da progesterona, isolado ou associado a ultra-sonografia transvaginal.

Casuística e Métodos

O estudo de validação de teste diagnóstico foi desenvolvido no período de fevereiro de 1998 a fevereiro de 2000, no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros - CISAM, Recife-PE, unidade de assistência, ensino e pesquisa da UPE, na área de saúde da mulher e da criança, que engloba tanto serviços de nível primário, secundário e terciário.

Foram avaliadas mulheres na pós-menopausa com idade maior que 45 anos, com pelo menos 1 ano de amenorréia, e que aceitaram participar do estudo voluntariamente, e excluídas as com menopausa não espontânea e/ou prematura, sangramento genital da pós-menopausa, uso de TRH ou com um tempo de suspensão inferior a 6 meses e pacientes submetidas previamente à curetagem uterina com intervalo inferior a 12 meses.

As pacientes foram submetidas aos seguintes procedimentos, nesta ordem:

- **Ultra-sonografia transvaginal** – realizada antes do teste

da progesterona, a nível ambulatorial, utilizando-se um equipamento tipo Sonoace 6000 (Medisom), linha digital, com transdutor transvaginal. A espessura do eco endometrial foi medida na sua porção mais larga num plano longitudinal. A medida foi realizada entre as camadas basais (hiperecogênica) das paredes anterior e posterior do útero, também incluindo a cavidade uterina distendida. A camada compacta mais interna (hipoecogênica) não foi incluída¹³. A avaliação ultra-sonográfica foi considerada **normal** se a medida do eco endometrial, fosse menor ou igual a 5 mm e **anormal**, se a medida fosse maior que 5 mm e/ou a textura heterogênea. O exame foi sempre realizado pelo mesmo especialista em ultra-som.

- **Teste da progesterona** – após realização da ultrasonografia transvaginal, iniciou-se o teste da progesterona, que consistiu na utilização de um agente progestacional - Acetato de Medroxiprogesterona na dose de 10mg/dia, por via oral, durante 10 (dez) dias. O teste **positivo** foi expresso por sangramento de supressão. No teste **negativo**, por sua vez, houve ausência de sangramento até 21 (vinte e um) dias após o fim do tratamento.

- **Histeroscopia diagnóstica com biópsia orientada** - para obtenção de amostra endometrial para estudo histológico (intervalo de 21 dias após o término do teste da progesterona). Foi realizado em todas as pacientes selecionadas para o estudo que tivessem se submetido aos testes anteriormente descritos, por considerarmos esse método como ideal para obtenção de amostras endometriais para estudo histológico, sendo ele o nosso padrão-ouro. Foi utilizado um histeroscópio rígido com ótica de 30° (Endoview), inicialmente com camisa diagnóstica de 3 mm para avaliação panorâmica da cavidade uterina e escolha das áreas a serem biopsiadas. O meio distensor foi o dióxido de carbono. A biópsia foi realizada com cureta de Novak modificada (2-3 mm), imediatamente após a retirada do histeroscópio em áreas previamente selecionadas. O estudo histológico foi realizado no material da biópsia, obtido através da histeroscopia, por um único patologista em todos os casos. A avaliação histológica foi categorizada em endométrio **normal** para a idade, quando encontrado endométrio atrófico ou material escasso/coágulos/ fibrina, na ausência de pólipo a histeroscopia, e endométrio **anormal** para a idade, quando o resultado da histeroscopia e biópsia revelavam algum dos seguintes diagnósticos: endométrio proliferativo, endométrio secretor, pólipo endometrial, hiperplasia do endométrio ou carcinoma do endométrio.

Em todas as pacientes o índice de massa corporal (IMC) foi calculado segundo a fórmula: $IMC = P/A^2$ (kg/m²). Foram consideradas obesas quando o IMC >30 kg/m².

Os dados foram armazenados em um banco de dados criado especificamente no programa FOXBASE e transferidos para pacotes de análise estatística, EPI.6.

Foram utilizados média e desvio-padrão para variáveis como idade, idade da menopausa, e IMC, e o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário, para as variáveis qualitativas, considerando-se um nível de significância de 5%. Foram utilizados os seguintes parâmetros para a avaliação da acurácia do método: *sensibilidade* (S),

especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).

O presente projeto obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, antes do início da coleta de dados. Foi obtido um consentimento livre e informado, resolução nº 196 / 96 do Conselho Nacional de Saúde, art. 10 do Diário Oficial de 05.10.1996.

Resultados

Das 121 pacientes, menopausadas e assintomáticas selecionadas, foram estudadas 115 que respeitaram os critérios de inclusão e que realizaram todos os procedimentos estabelecidos.

As pacientes analisadas apresentavam, em média, idade de 55,8 anos, idade da menopausa em torno de 48,3 anos e IMC de 28 Kg/m². Pouco mais de 25% das pacientes tiveram o teste da progesterona positivo, e em 16,5% das mulheres a ultra-sonografia transvaginal mostrou eco endometrial com espessura maior que 5 mm e/ou heterogêneo. Analisando a resposta ao teste da progesterona e a espessura ultra-sonográfica do endométrio em relação ao IMC, foram observadas proporções semelhantes de respostas positivas ou negativas ao teste da progesterona, e de eco endometrial > 5 mm e/ou com textura heterogênea ou de eco endometrial ≤ 5 mm, nas obesas e com IMC normal. O estudo histopatológico das 115 pacientes estudadas revelou o endométrio atrófico como o principal achado (73%), seguido pelos pólipos endometriais (20%). Os endométrios proliferativo, secretor ou hiperplásico apareceram em 10% dos casos.

A Tabela 1 mostra que quando o endométrio foi normal para idade em 83% das vezes a resposta ao TP foi negativa (E=83%). A proporção de testes falso-positivos, ou seja, pacientes com endométrio inativo (atrófico) que sangraram após a administração de progesterona, foi de 45,2%. Quando o endométrio foi anormal para a idade, em apenas 55% das vezes a resposta ao teste foi positiva (S=55%). Quando analisamos, separadamente, os achados anormais em endométrio ativo (proliferativo, secretor ou hiperplásico) e pólipos, observamos que os primeiros foram detectados em 100% dos casos (S=100%). No entanto, vale ressaltar que os casos de hiperplasia endometrial, incluídos na categoria de endométrio ativo, tiveram resposta positiva ao teste da progesterona. Já para os pólipos a sensibilidade foi de 39%. A proporção de endométrios anormais que não sangraram ao teste da progesterona, ou seja, os falsos negativos, foi de 17%. Os achados histopatológicos anormais para a idade em testes positivos foram encontrados em 54,8% dos casos (VPP=55%). Dentre estes, 29% eram pólipos endometriais e 25,8% endométrios proliferativo, secretor e hiperplásico.

Estes achados mostram uma associação significativa entre o teste da progesterona e os achados histopatológicos do endométrio (p=0,00001).

A tabela 2 nos mostra que quando o endométrio for normal para idade, em 100% das vezes, o eco endometrial terá 5 mm ou menos (E=100%). Não foram observados resultados falso-

positivos. No entanto, quando o endométrio for anormal para idade, em apenas 61,3% das vezes o eco endometrial terá mais de 5 mm e/ou textura heterogênea (S=61,3%). Quando analisamos, separadamente, os achados anormais em endométrio ativo (proliferativo, secretor ou hiperplásico) e pólipos, observamos que a sensibilidade do ultra-som transvaginal foi de cerca de 70% para os pólipos e 37,5% para o endométrio ativo. A proporção de endométrios anormais com espessura menor ou igual a 5 mm, ou seja, os falsos negativos foi de 12,5%, e representados por 3 (3,1%) endométrios proliferativos, 2 (2,1%) endométrios secretores, e principalmente de 7 (7,3%) pequenos pólipos endometriais cornuais. Esses achados mostram uma associação estatisticamente significativa entre a espessura endometrial pela ultra-sonografia transvaginal e os achados histopatológicos do endométrio (p=0,000001).

A Tabela 3 mostra que quando ambos os testes foram positivos, havia em todos os casos endométrio anormal (VPP=100%). Entretanto, quando os endométrios eram anormais, em apenas 26% dos casos ambos os exames foram positivos (S=26%). Nos casos com endométrio normal, em todos os casos pelo menos um dos exames foi negativo (E=100%) (p=0,00001).

Quando um ou outro teste foi positivo, noventa por cento dos endométrios anormais foram detectados (S=90%). Na mesma proporção de endométrios normais, ambos os testes foram negativos (E=83%) (Tabela 4).

A Tabela 5 resume as medidas de acurácia do teste da progesterona e da ultra-sonografia transvaginal.

Tabela 1 – Distribuição das pacientes de acordo com a resposta ao TP e os achados da histeroscopia com biópsia orientada - CISAM, 2000

Teste da progesterona	Histeroscopia / histopatológico			
	Anormal		Normal**	Total
	End. ativo*	pólipos		
Positivo	8	9	14	31
Negativo	0	14	70	84
Total	8	23	84	115

S= 55% E= 83% VPP = 55% VPN = 83% S (end. Ativo) =100%
S (pólipos)= 39% χ^2 (Yates corrigido) = 14,87 p=0,00001

** endométrio atrófico

* endométrio ativo: endométrio proliferativo, secretor, hiperplásico

Tabela 2 – Distribuição das pacientes de acordo com os achados ultra-sonográficos e os achados da histeroscopia com biópsia/ histopatológico - CISAM, 2000

Eco endometrial	Histeroscopia / histopatológico			
	Anormal			Total
	End. ativo*	pólipos	Normal**	
Eco > 5 mm/textura hetero	3	16	0	19
Eco ≤ 5 mm	5	7	84	96
Total	8	23	84	115

S = 61,3% E= 100% VPP = 100% VPN = 87,5 %
S (end. Ativo)= 37,5% S (pólipos)= 69,5%

*endométrio ativo: proliferativo, secretor, hiperplásico

** endométrio atrófico

p < 0,00001

Tabela 3 – Distribuição das pacientes de acordo com a combinação da resposta ao TP positivo e o eco endometrial > 5 mm e/ou textura heterogênea, e os achados à histeroscopia com biópsia - CISAM, 2000

Teste da progesterona / Eco endometrial	Histeroscopia / histopatológico		
	Anormal		Total
	End.ativo*	pólipos	
TP positivo e eco > 5 mm/heter.	3	5	8
TP negativo ou eco ≤ 5 mm	5	18	107
Total	8	23	115

S=26% E=100% VPP=100% VPN=78,5%

S(end.Ativo)= 37,5% S(pólipos) =21,7%

** endométrio atrofico

*endométrio proliferativo, secretor, hiperplásico ou pólipos endometriais

Tabela 4 – Distribuição das pacientes de acordo com a combinação da resposta ao TP positivo ou o eco endometrial > 5 mm e/ou com textura heterogênea e os achados à histeroscopia com biópsia - CISAM, 2000

Teste da progesterona / Eco endometrial	Histeroscopia / histopatológico		
	Anormal		Total
	End.ativo*	pólipos	
TP positivo ou eco > 5 mm/heter.	8	20	42
TP negativo e eco ≤ 5 mm	0	3	73
Total	8	23	115

S=90% E=83% VPP=67% VPN=96%

S(end.ativo)=100% S(pólipos)=86,9%

** endométrio atrofico

*endométrio proliferativo, secretor, hiperplásico ou pólipos endometriais

Tabela 5– Medidas de acurácia em relação aos resultados do teste da progesterona e avaliação ultra-sonográfica do endométrio combinados - CISAM, 2000

Medidas de acurácia	Resultados dos testes	
	Ambos	positivos Um deles positivo
Sensibilidade	25%	90%
Especificidade	100%	83%
Valor preditivo positivo	100%	67%
Valor preditivo negativo	79%	96%

Discussão

O teste da progesterona parece ser perfeitamente aplicável no rastreio do câncer endometrial, se constituindo em método simples, de baixo custo, de fácil administração e adesão por parte da paciente, além de não ser um método invasivo. Seu objetivo básico é avaliar se estrogênios endógenos ou exógenos podem estar estimulando e causando proliferação endometrial. Emy *et al*¹⁴ estimaram que o custo do teste, incluindo não apenas a medicação, mas também o estudo anatomopatológico dos casos positivos, é menor que um programa de *screening* citológico.

Neste estudo, os resultados dos achados da histeroscopia com biópsia para análise histopatológica mostram que as pacientes com endométrios anormais apresentaram testes positivos em 55% dos casos (S=55%). Analisando a sensibilidade do teste da progesterona nos endométrios ativos (proliferativo, secretor e hiperplásico) e nos pólipos endometriais separadamente, observa-se uma sensibilidade de 100% para os primeiros (todos as pacientes com endométrios ativos sangraram ao teste da progesterona), o que vai de encontro com os índices de outros autores^{12,15} e uma sensibilidade de 39% para os pólipos (apenas 39% das pacientes com pólipos endometriais sangraram ao teste da progesterona). Essa análise mostra que os pólipos endometriais, incluídos no grupo de endométrios anormais, comprometeu a sensibilidade do teste da progesterona. O estudo histopatológico de endométrios anormais que não sangraram ao teste da progesterona (falsos negativos) mostrou que todos esses casos eram pólipos endometriais. Como a ocorrência de sangramento em pólipos endometriais parece estar associada a atividade do epitélio que os recobre, de forma que, pólipos com endométrio proliferativo ou hiperplásico teriam maior tendência a apresentar sangramento em resposta à progesterona, é possível que, essa ausência de sangramento em resposta ao teste da progesterona esteja relacionada a provável revestimento glandular atrofico desses pólipos.

Os testes falso-positivos, ou seja, endométrios atroficos que sangraram após o teste da progesterona, pode ter ocorrido devido às alterações escleróticas vasculares endometriais, além dos prostagênicos levarem a uma neovascularização, possivelmente, por estímulo de um fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)¹⁶. Por outro lado, Emy *et al*¹⁴ sugerem sangramento após progesterona por focos mínimos de endométrio ativo, no meio a quase totalidade de atrofia da mucosa. Esses focos, se estiveram presentes nos casos pesquisados, podem ter descamado após o teste da progesterona e, por isso, não terem sido identificados na histeroscopia e na análise histopatológica.

Em nosso estudo, todas as pacientes com eco endometrial maior que 5 mm e/ou com textura heterogênea apresentavam algum achado anormal (VPP=100%) e, todas as pacientes com endométrio atrofico apresentaram eco endometrial menor ou igual a 5 mm (E=100%). No entanto o elevado valor preditivo positivo da ultra-sonografia transvaginal (100%) não foi observado em alguns estudos da literatura^{17,18}. Entretanto, deve ser ressaltado que nesses estudos, a coleta da amostra endometrial se baseou em um procedimento realizado às cegas, como a curetagem uterina ou a biópsia de endométrio. Como, muito freqüentemente, os espessamentos endometriais, devem-se, possivelmente, à presença de pólipos endometriais ou miomas submucosos, o diagnóstico através da curetagem uterina ou biópsia de endométrio é falha¹⁷, ressaltando e confirmando o valor da histeroscopia no estudo das patologias endometriais.

Importante referir que os endométrios anormais com espessura do eco endometrial menor ou igual a 5 mm (falso-negativos), foram decorrentes de endométrios proliferativos, endométrios secretores, e principalmente de pequenos pólipos endometriais, localizados principalmente em regiões cornuais de difícil identificação pela ultra-sonografia transvaginal. Cer-

tamente, esses pólipos só foram diagnosticados por causa da histeroscopia, que proporcionou a visualização direta da cavidade endometrial. Acredita-se que, pela mesma razão, ou seja, a presença de pequenos pólipos endometriais de localização cornual, dificilmente identificados pela ultra-sonografia transvaginal, a sensibilidade desse método para patologias endometriais tenha sido baixa (61,3%).

Na literatura consultada, poucos trabalhos procuraram associar o teste da progesterona à medida da espessura do eco endometrial pela ultra-sonografia transvaginal, no rastreamento de patologias endometriais, em mulheres menopausadas assintomáticas^{15,18,19,20}.

No presente estudo, ao considerarmos teste da progesterona positivo e eco endometrial maior que 5 mm e/ou com textura heterogênea, a sensibilidade se mostrou baixa (S=25%). Ao considerarmos um ou outro resultado anormal, ou seja, teste da progesterona positivo ou eco endometrial maior que 5 mm e/ou com textura heterogênea, constatou-se que 90% dos endométrios anormais foram detectados (S=90%). Diante desses achados, recomenda-se, em concordância com outros autores^{20,21} a realização de ambos os testes para o *screening* de patologias endometriais, uma vez que a sensibilidade desta combinação, estando um ou outro anormal, é superior àquela encontrada nos testes isolados. Portanto, a associação do teste da progesterona à ultra-sonografia transvaginal permite rastrear, adequadamente, as patologias endometriais em mulheres na pós-menopausa assintomáticas, selecionando aquelas que necessitarão submeter-se a procedimentos invasivos, idealmente a histeroscopia com biópsia para estudo histopatológico.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the progestogen challenge test and transvaginal ultrasonography accuracy in detecting of endometrial disease in postmenopausal women.

SUBJECTS AND METHODS: A prospective study for validation of diagnostic method was conducted, enrolling 115 women who were submitted to transvaginal ultrasonography for evaluation of endometrial thickness, progestogen challenge test and diagnostic hysteroscopy with oriented biopsy for histopathologic examination of endometrium. The progestogen challenge test and transvaginal ultrasonography accuracy was evaluated by sensibility, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

RESULTS: According hysteroscopy/histopathologic examination we observed 84 patients with normal for age endometrium (atrophic) and 31 with abnormal for age endometrium (proliferative, secretor, polyps and endometrial hyperplasia). The sensibility of progestogen challenge test was 55% for endometrial abnormalities and 100% for endometrial hyperplasia; specificity of 83%; positive predictive value of 55% and negative predictive value of 83%. The sensibility of transvaginal ultrasonography 61,3% for endometrial abnormalities, when a cut-off of 5 mm was

considered, and 100% for endometrial hyperplasia; specificity of 100%; positive predictive value of 100% and negative predictive value of 87,5%. The sensibility of progestogen challenge test and transvaginal ultrasonography for polyps was 39% and 69,6%. When progestogen challenge test or transvaginal ultrasonography were positives the sensibility was 84%; specificity of 83%; positive predictive value of 66,7% and negative predictive value of 96%.

CONCLUSIONS: The combination of progestogen challenge test and transvaginal ultrasonography allowed us good screening of endometrial abnormalities, selecting those will need invasive procedures, such diagnostic hysteroscopy with biopsy.

UNITERMS: Progestogen Challenge Test; Endometrial Hyperplasia; Transvaginal Ultrasonography

Referências Bibliográficas

1. **Fernandes CE, Pereira Filho AS.** Climatério – manual de orientação. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, 1995.
2. **Kothari S, Thacker H.L.** Risk assessment of the menopausal patient. London: W.B. Saunders Company, 1999. V. 83: The Medical Clinics of North America.
3. **Ministério da Saúde do Brasil.** Fundação Nacional de Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade, 1998.
4. **Disaia P.J, Creasman WT.** Adenocarcinoma of the uterus. Clinical Gynecologic Oncology. 4. ed. St. Louis, Mosby;1993:156-93.
5. **Rodrigues de Lima G, Stavale JN, Kemp C, Martins NV.** Neoplasias malignas do endométrio. In: Rodrigues De Lima, G. & Martins, N.V., eds.- Oncoginecologia. São Paulo, Atheneu;1992:123-41.
6. **Koonings PP, Moyer DL, Grimes DA.** A randomized clinical trial comparing Pipelle and Tis-u-trap for endometrial biopsy. Obstet Gynecol 1990;75(2):293-5.
7. **Stovall TG, Solomon, SK, Ling, FW.** – Endometrial sampling prior to hysterectomy. Obstet Gynecol. 1989;73(3):405-9.
8. **Grimes DA.** - Diagnostic dilatation and curettage: a reappraisal. Am. J. Obstet Gynecol. 1982;142:1-6.
9. **Altaras MM, Aviram R, Cohen I, Markov S, Goldberg GL, Beyth Y.** Microhysteroscopy and endometrial biopsy results following failed diagnostic dilatation and curettage in women with postmenopausal bleeding. Int J Gynecol Obstet. 1993;42:255-60.
10. **Blumenfeld ML, Tuner LP.** Role of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and cancer. Clin Obstet Gynecol.1996;39(3):641-55.

11. **Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstom A, Friberg L.G.** Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol.*1991;164:47-52.
12. **Hanna JH, Brady WK, Phillips G L.** Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147:872-5.
13. **Fleischer AC, Kalemeris GC, Machin JE, Entman SS, James Jr E.** Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med.*1986;5:445-52.
14. **Erny R, Isnard S, Boubli L.** Tests aux progestatifs après la ménopause. *Rev Fr Gynécol Obstet.* 1986;81:195-8.
15. **Casper RF.** Regulation of estrogen/progestogen receptors in the endometrium. *Int J Fertil.* 1996;41(1):16-21.
16. **Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L.** Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172 (5):1488-94.
17. **Fernandes CE.** Estudo ultra-sonográfico para rastreamento de lesões hiperplásicas do endométrio, em mulheres na pós-menopausa com teste do progestogênio positivo. São Paulo, 1996. [Tese de doutorado - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo].
18. **Nahás EAP, Pontes A, Neto JN, Traiman RDP, de Luca LA.** – Avaliação do endométrio pela ultra-sonografia e teste da progesterona em mulheres na pós-menopausa, assintomáticas. *Reprod Clim.*1999;14(2):95-9.
19. **Malinova M, Pehlivanov B.** Transvaginal sonography and progesterone challenge for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet.* 1996;52:49-53.
20. **Pansini F, de Paoli D, Serra MM, Campobasso C, Levato F, Giuliani D.** Combined use of progesterone challenge test and endometrium thickness evaluated by transvaginal ultrasonography in the preventive management of postmenopausal women. *Gynecol. Obstet. Invest* 1992; 34:237-9.

Conflito de interesses: não relatado

Recebido em: 15/07/2002

Aprovado em: 14/01/2003

Aceitabilidade, Desempenho Clínico e Padrão de Sangramento em Usuárias do Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (Mirena®) Durante Três Anos

Acceptability, Clinical Performance and Bleeding Patterns of the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System (Mirena®) up to Three Years

Luis Bahamondes, Ana Paula Izzo, Margarete Hidalgo, Marcos Perrotti, Cecilia Dantas-Monteiro, Carlos Alberto Petta

RESUMO

Objetivos: avaliar a aceitabilidade, desempenho clínico e padrão de sangramento durante três anos de uso do Sistema Intrauterino Liberador de 20 µg diários de Levonorgestrel (SIU-LNG, Mirena®), seja em novas usuárias de contraceptivos ou em usuárias de DIU com cobre e que desejavam removê-lo por sangramento aumentado.

Métodos: realizou-se um estudo prospectivo em 256 mulheres que escolheram o SIU-LNG (Mirena®) como MAC, de um total de 1101 novas aceitantes de métodos contraceptivos, em uma clínica de Planejamento Familiar. O desempenho clínico do sistema intra-uterino foi avaliado através do método de tabela de vida

Resultados: a amostra do estudo representou 23,3% de novas aceitantes de MACs, que se consultaram no ambulatório neste período. Ocorreu uma única gravidez aos 15 meses de uso, por expulsão inadvertida. As principais causas de descontinuação foram razões pessoais e transtornos no padrão de sangramento. A taxa de expulsão foi significativamente maior nas mulheres que apresentavam sangramento menstrual aumentado previamente à inserção. Aos três anos de uso quase a metade das mulheres estava em amenorréia e um terço delas em espaniomenorréia.

Conclusões: este método contraceptivo tem boa aceitabilidade, um excelente desempenho clínico e o padrão de sangramento predominante é a amenorréia. Além disso, este método contraceptivo pode ser uma opção para mulheres que desejam usar um DIU com cobre e que têm um fluxo menstrual excessivo, lembrando-se que estas mulheres têm que ser seguidas mais de perto.

UNITERMOS: Sistema Intra-Uterino; Levonorgestrel; Desempenho Clínico; Padrão Menstrual, Mirena®

Introdução

O desenvolvimento do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG, Mirena®) ocorreu ao final dos anos 70 e é um método contraceptivo usado em vários países dos Continentes Europeu e Americano (Estados Unidos, Canadá, Brasil, Colômbia, etc)²⁻⁵ O SIU-LNG libera 20 µg diários de levonorgestrel, é altamente eficaz, pode ser usado por 5 anos, diminui o sangramento menstrual na maioria das mulheres e produz modificações no muco cervical que poderiam ter um efeito preventivo contra a doença inflamatória pélvica^{2,4,6}

Várias pesquisas têm mostrado a alta eficácia deste método contraceptivo, sendo suas complicações raras e sua taxa de aceitabilidade bastante aceitável. O desenho destes estudos era do tipo clínico randomizado, conseqüentemente, a aceitabilidade deste método contraceptivo não pode ser devidamente avaliada⁷⁻⁹

Os estudos de desempenho clínico compararam o SIU-LNG ao DIU Nova T ou ao TCU380A e a implantes subdérmicos de levonorgestrel (Norplant®)^{7,10}. Entretanto, nestes estudos o SIU-LNG não foi oferecido como uma opção adicional em um contexto de livre escolha.

A percepção do padrão menstrual das usuárias do SIU-LNG é variável, e depende do nível sócio-econômico da população estudada. Além disso, as diferenças poderiam ser, em parte, resultantes da interpretação pessoal de cada mulher ou do médico^{11,12}. O conhecimento do padrão de sangramento em usuárias de um determinado método contraceptivo, especialmente quando este foi introduzido recentemente, é muito importante para ajudar as potenciais usuárias em sua escolha livre e informada. Assim, os objetivos de nosso estudo foram avaliar a aceitabilidade do SIU-

Mirena® é marca registrada de Leiras Oy, Turku, Finland

Ambulatório de Reprodução Humana, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Bahamondes

Caixa Postal 6181

13084-971, Campinas, SP

Telefone: 019-3289-2856

Fax: 019-3289-2440

E-mail: bahamond@caism.unicamp.br

LNG (Mirena®) quando este é oferecido em uma Clínica de Planejamento Familiar, em um contexto de escolha livre e informada. Também avaliar o desempenho clínico e o padrão de sangramento em mulheres que optaram por este método contraceptivo, durante os três primeiros anos de uso. Além disso, também avaliou-se o padrão de sangramento deste método contraceptivo em mulheres que apresentavam hipermenorragia previamente à sua inserção e em mulheres que trocaram o DIU com cobre pelo sistema pois apresentavam sangramento menstrual aumentado.

Material e Métodos

O estudo foi prospectivo, não-comparativo, conduzido no Ambulatório de Reprodução Humana do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição. Todas as participantes assinaram um termo de consentimento informado antes de entrar no estudo. Todas as inserções ocorreram entre 1 de Abril e 30 de Setembro de 1998. O ponto de corte para a análise dos dados foi 30 de Setembro do 2001.

O SIU-LNG (Mirena®, Leiras Oy, Turku, Finlândia) foi incluído como uma opção adicional dentre os métodos contraceptivos oferecidos para as mulheres atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar, inclusive para aquelas que desejavam usar o DIU TCu380 e que apresentavam sangramento aumentado, ou para aquelas que queriam remover um DIU de cobre por problemas de sangramento aumentado. Todas as mulheres que solicitaram um método contraceptivo no período receberam informações completas sobre todos os métodos disponíveis, inclusive sobre o SIU-LNG.

Os SIU-LNGs foram inseridos nos primeiros sete dias do período menstrual por dois médicos ginecologistas e duas enfermeiras. A primeira consulta (revisão) foi realizada 40 dias após a inserção e as consultas de seguimento ocorreram a cada seis meses. Foram seguidos os critérios de elegibilidade propostos pela Organização Mundial de Saúde para as mulheres que optaram pelo uso do SIU-LNG².

As mulheres que escolheram o SIU-LNG como primeira opção foram alocadas no grupo A. Aquelas que primeiramente escolheram o DIU TCu380A como método contraceptivo, e que tinham sangramento aumentado, juntamente com aquelas que já usavam o DIU com cobre e gostariam de removê-lo devido a sangramento aumentado, foram incluídas no grupo B.

Cada mulher constituiu seu próprio controle para avaliar as mudanças no padrão de sangramento. As mulheres responderam, em cada visita, um questionário sobre seu padrão menstrual. A amenorréia foi definida como a ausência de sangramento por pelo menos 3 meses consecutivos, espaniomenorréia como a presença de

sangramento escasso em intervalos maiores de 45 dias, “spotting” como sangramento ocasional e imprevisível e metrorragia como sangramento freqüente, com grande quantidade de sangue. Sangramento regular foi definido como aquele que ocorria em intervalos entre 25 e 32 dias com uma duração de até 5 dias.

Mulheres que perderam o seguimento foram contatadas pelo telefone, carta ou visitas em casa, para saber como estava seu padrão de sangramento. O desempenho clínico foi avaliado pelo método de tabela de vida segundo Potter. As diferenças estatísticas entre o grupo A e B foram testados pelo teste de log-rank. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

Resultados

Um total de 1.101 mulheres requisitou algum tipo de método contraceptivo no período do estudo, sendo que 256 mulheres optaram pelo SIU-LNG o que representou uma taxa de aceitabilidade de 23,3% seja como escolha primária ou por sangramento aumentado. Desse total, 206 solicitaram o método como escolha primária e 50 decidiram usar o método por apresentar sangramento aumentado.

As características das mulheres desta coorte podem ser observadas na Tabela 1. Em torno de 60% das mulheres tinham entre 20 e 29 anos de idade e mais de 70% delas tinham tido uma ou duas gravidezes prévias. As taxas brutas de descontinuação segundo as diferentes causas e a taxa de continuação podem ser observadas na Tabela 2. Ocorreu uma única gravidez no mês 15 de uso em uma mulher que expulsou o dispositivo sem perceber. A taxa de expulsão foi significativamente maior no grupo em que as inserções foram realizadas por sangramento aumentado ($p < 0,02$). As outras causas de descontinuação foram principalmente por alterações no padrão de sangramento e por razões pessoais, porém, sem diferenças significativas entre os grupos. No final do terceiro ano pouco mais de 50% das mulheres continuaram usando o SIU-LNG.

Tabela 1 - Distribuição percentual das mulheres avaliadas, de acordo com idade e paridade

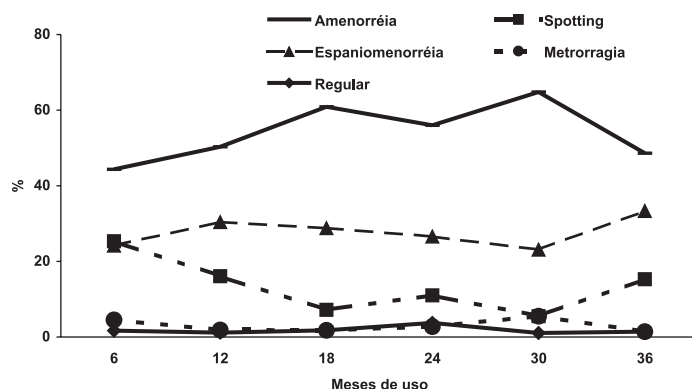
Idade (anos)	N	%	Paridade	N	%
≤ 19	20	7,8	1	107	42,0
20-24	87	34,0	2	92	36,1
25-29	68	26,6	3	43	16,9
30-34	44	17,2	≥ 4	14	5,0
≥ 35	37	21,9			
Total	256				
Média	27,0 ± 0,41				

Tabela 2 - Taxas acumuladas de descontinuação segundo diversas causas e de continuação durante três anos de uso do Mirena

Causa	Todas as mulheres	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Gravidez	0,6	0,0	2,9	0,04
Expulsão	7,3	5,9	13,0	0,02
Espanio/amenorréia	10,9	10,4	13,3	NS
Dor	9,9	8,8	13,8	NS
Infeção	0,5	0,6	0,0	NS
Outras razões médicas	6,5	7,5	2,6	NS
Pessoal	20,1	20,3	19,4	NS
Taxa acumulada de continuação	54,9	56,3	49,5	NS
Perda de seguimento	29,6	31,0	23,7	NS
Meses/mulher	6.012			
Número de inserções	256	206	50	

NS: Não significativo

O padrão de sangramento durante os três anos de seguimento está representado na Figura 1. Aos 6 meses de uso, 44% das mulheres estavam em amenorréia e esta porcentagem foi, em geral, estável sendo em torno de 50% ao final do primeiro, segundo e terceiro ano. O *spotting* foi referido por 25% das mulheres aos 6 meses e esteve em torno de 15% ao final de cada um dos três anos observados. Espaniomenorréia foi referida por um quarto das mulheres aproximadamente. Metrorragia e ciclos regulares foram referidos por poucas usuárias em todos os períodos de observação.

**Figura 1** - Porcentagem de mulheres de acordo com o padrão de sangramento durante três anos de uso do Mirena

Discussão

A aceitabilidade do SIU-LNG foi alta já que quase um quarto das novas aceitantes de métodos escolheu este, seja como primeira opção ou por apresentar sangramento aumentado. É de ressaltar que o SIU-LNG não estava disponível na clínica desde fazia quase 20 anos. Ou seja, que é possível especular que não havia conhecimento prévio destas mulheres sobre o método.

O desempenho contraceptivo do SIU-LNG foi muito bom com taxas de gravidez próximas de zero aos três anos de

uso (taxa bruta de gravidez = 0,6) e similar com os achados de outros estudos clínicos previamente realizados^{9,13,14}. Também pudemos observar baixas taxas de remoção por infecção, altas taxas de continuação e uma significativa redução na quantidade de sangramento menstrual, sendo que quase metade das mulheres apresentou amenorréia durante seu uso^{3,4,9,13,14}.

A expulsão foi a única causa de descontinuação significativamente maior no grupo que apresentou sangramento aumentado antes da inserção. Este fato também foi observado em outro estudo realizado em nosso Ambulatório, quando o SIU-LNG foi inserido como alternativa para o tratamento de mulheres com hemorragia uterina disfuncional que estavam aguardando histerectomia¹⁵. Isto sugere que quando um SIU-LNG é inserido em mulheres com metrorragia, as consultas de seguimento devem ser mais frequentes para se tentar diagnosticar precocemente as expulsões inadvertidas. A taxa de expulsão diferente entre os dois grupos analisados pode ser atribuída ao sangramento aumentado e não a um problema técnico de inserção do SIU-LNG como se poderia suspeitar. Isto porque os mesmos profissionais inseriram os dispositivos em ambos os grupos. Infelizmente, estas mulheres não realizaram exames para saber se tinham pólipos ou miomas submucosos que puderam explicar estas expulsões.

Em relação ao padrão de sangramento pode-se observar que ele reduziu-se após a inserção de uma forma significativa e que a frequência do *spotting* foi menor na medida em que a amenorréia foi aumentando. Este efeito pode ser reflexo da profunda supressão do endométrio que ocorre pelas altas concentrações de levonorgestrel na cavidade uterina¹⁵. Esta redução do sangramento foi observada em quase todas as mulheres, independentemente do padrão de sangramento que apresentavam antes da inserção.

É de se fazer notar que a porcentagem de mulheres com amenorréia foi maior que o descrito na literatura^{8,10,17}. Este fato poderia ser decorrente da interpretação das mulheres do nosso estudo, já que o padrão de sangramento foi somente avaliado através da percepção das usuárias e não por calendários menstruais. Isto poderia ser criticado, já que a interpretação do sangramento é subjetiva e poderia estar influenciada pelo padrão que apresentavam antes da inserção. Em outro estudo, a informação dada pelas mulheres foi comparada com a verdadeira perda sanguínea medida em laboratório e houve discrepâncias¹⁸. Entretanto, para fins de orientação das usuárias e futuras usuárias, pensamos que o que importa é o padrão de sangramento que as mulheres referem quando estão usando o método.

Em conclusão, o SIU-LNG (Mirena) apresentou boa aceitabilidade e seu uso esteve associado com uma alta eficácia contraceptiva, poucos efeitos adversos e boa taxa de continuação até 3 anos de uso. Seu uso também esteve associado a profundas modificações no padrão de sangramento sendo que o mais frequentemente observado foi a amenorréia, seguido por espaniomenorréia e *spotting*. Consideramos importante salientar que uma boa orientação sobre o padrão de sangramento esperado, com o uso do SIU-LNG poderia diminuir a taxa de remoções desnecessárias, sobretudo no Brasil, onde ainda este método contraceptivo não está totalmente incorporado na prática clínica diária.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the acceptability, clinical performance, and bleeding patterns through the first 3 years of use of a 20 µg-day levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS, Mirena®), in new acceptors of contraceptive methods or in users of TCu-380A IUD who requested removal of the device due to heavy bleeding.

Methods: A prospective cohort with 256 women accepted use of Mirena among 1,101 new acceptors of contraceptive methods. The clinical performance was evaluated through life-table analysis.

Results: The acceptability rate of Mirena was 23.3% of new acceptors of contraceptive methods in the period. There was one pregnancy at the 15th month of use after an inadvertent expulsion of the device. The principal causes of discontinuation were personal reasons and bleeding problems. The rate of expulsion was significantly higher in women who used the device because of heavy bleeding. At the third year of use almost 50% of women were in amenorrhea and one-third presented oligomenorrhea. Conclusions: The LNG-IUS showed a high acceptability rate, high contraceptive efficacy, and the principal bleeding pattern was amenorrhea. This method could be an option for women who desire to use a copper IUD but presented heavy menses. However, these women need a close follow-up.

UNITERMS: IUS; Levonorgestrel-Releasing; Levonorgestrel-Releasing IUS (Intrauterine System); Clinical Performance; Bleeding Patterns; Mirena®

Referências Bibliográficas

1. **World Health Organization.** Medical eligibility criteria for initiating and continuing use of contraceptive methods. WHO Division of Family Health: Geneve 1995:1-17.
2. **Nilsson CG, Johansson EDB, Luukkainen T.** A d-norgestrel releasing IUD. *Contracept* 1976;13:503-14.
3. **Faundes A, Alvarez F, Diaz J.** A Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann Med* 1993;25:149-53.
4. **Diaz J, Faundes A, Diaz M, Marchi N.** Evaluation of the clinical performance of a levonorgestrel-releasing IUD, up to seven years of use, in Campinas, Brazil. *Contraception* 1993;47:169-75.
5. **Lähteenmäki P, Rauramo I, Backman T.** The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids* 2000;55:693.
6. **Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J.** Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990;22:85-90.
7. **Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CE, el Maghoub S, Diaz S, Pavez M, Alvarez F, et al** Prolonged intrauterine contraception: a seven year randomized study of levonorgestrel 20 µg/day (LNG 20) and the copper T 380Ag IUDs. *Contracept* 1991; 44:573-88.

8. **Sivin I, Stern J.** International Committee for Contraception Research (ICCR). Health during prolonged use of levonorgestrel 20 µg/d and the Copper TC 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994;61:70-7.
9. **Nilsson CG, Allonen H, Diaz J, Luukkainen T.** Two years' experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. *Fertil Steril* 1983;39:187-92.
10. **Andersson K, Odland V, Rybo G.** Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56-71.
11. **Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hidalgo MM, Arce XE.** Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in Campinas, Brazil. *Contraception* 2000;62:59-61.
12. **Datey S, Gaur LN, Saxena BN.** Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (implants, injectables, IUDs, oral pills) An Indian Experience. *Contraception* 1995;51:155-65.
13. **Suvisaari J, Lahteenmaki P.** Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and post-abortion insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1996;54:201-8.
14. **Ronnerdag M, Odland V.** Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1999;78:716-21.
15. **Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C.** Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in woman with menorrhagia: a pilot study. *Contraception* 2002;65:325-8.
16. **Pakarinen PI, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmaki P.** The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995;10:2390-4.
17. **Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Markku K.** Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:335-9.
18. **Chimbira TH, Anderson A, Turnbull AC.** Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:603-9.

Conflito de interesses: não relatado

Recebido em: 09/08/2002

Aprovado em: 14/01/03

Interrupção legal em gestações com fetos portadores de patologias letais: aspectos epidemiológicos e emocionais

Legal abortion in pregnancies with lethal fetal abnormalities: epidemiological and emotional aspects

Maria Sílvia Vellutini Setúbal, Tatiana Slonczewski Caselli Messias, Helaine Milanez, Ricardo Barini

RESUMO

Objetivos: a) analisar aspectos epidemiológicos e emocionais nos casos de interrupção legal de gestações de fetos portadores de malformações incompatíveis com sobrevida neonatal, atendidos no Programa de Medicina Fetal (PMF) do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) - UNICAMP entre 1995 e 1999; b) investigar as gestações levadas a termo nas mesmas circunstâncias.

Pacientes e Métodos: Estudo retrospectivo e documental a partir dos prontuários de 153 gestantes atendidas no PMF com diagnóstico pré-natal de anomalias fetais incompatíveis com a vida. Variáveis estudadas: idade, estado civil, idade gestacional (IG) de admissão, antecedentes gestacionais, planejamento da atual gestação, patologia fetal.

Resultados: 70 pacientes (45,7%) optaram pela interrupção da gravidez (grupo A) e 83(54,3%) pela continuidade (grupo B). Distribuição dos tipos de anomalia diagnosticados: anencefalia (43,2%), patologia renal (22,2%), malformações múltiplas (7,2%), trissomia do cromossomo 18 (11,7%), trissomia do cromossomo 13 (5,9%), displasias esqueléticas (6,5%) e gemelidade incompleta (3,2%). Faixa etária das pacientes: 16 a 43 anos. A frequência de primigestas e múltiparas foram semelhantes. As interrupções autorizadas ocorreram entre o 2º e o 3º trimestre gestacional. A IG e o tipo de patologia fetal foram significativamente determinantes na opção ($p = 0,03$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Conclusões: Importância do diagnóstico precoce de malformações. A possibilidade de interrupção pode representar um fator tranquilizador.

UNITERMOS: Aborto Seletivo, Aborto Legal, Anomalias Congênicas.

Introdução

Os avanços tecnológicos das últimas décadas possibilitaram o conhecimento mais amplo da vida intra-uterina, permitindo o diagnóstico precoce de anomalias fetais¹. O aperfeiçoamento da ultra-sonografia morfológica e das técnicas de rastreamento cromossômico de células fetais obtidas a partir da amniocentese e cordocentese tem sido de fundamental importância na determinação da existência ou não de patologias, bem como do grau de comprometimento do feto².

O diagnóstico pré-natal de malformações permite à equipe médica planejar intervenções para a gestação em curso como, por exemplo, o possível tratamento intra-útero de patologias compatíveis com a sobrevida e a realização do parto em hospitais terciários que dispõem de Unidade de Terapia Intensiva neonatal e de equipe de cirurgia pediátrica para extensão dos cuidados à etapa neonatal.

As malformações fetais caracterizadas como incompatíveis com a sobrevida impõem alterações fundamentais na assistência obstétrica. A gestante e sua família irão se confrontar com o sofrimento pela perda da expectativa de um filho saudável e necessitarão tanto do acompanhamento médico contínuo quanto da atenção psicológica, para que possam elaborar o luto e superar as dificuldades decorrentes do diagnóstico⁽³⁾. A equipe, a gestante e seus familiares poderão, diante de tal realidade, questionar a continuidade ou não da gestação.

A legislação brasileira não permite à gestante optar pela interrupção imediata de uma gravidez no caso do diagnóstico de qualquer malformação, pois prevê somente o aborto em casos de estupro e risco de vida materno. Entretanto, a demanda dos casos identificados de malformações fetais incompatíveis com a sobrevida neonatal tem sensibilizado juristas de todo o país, criando jurisprudência para o término das gestações assim caracterizadas.

Por iniciativa da comunidade médica surgiu, a partir de 1990, uma proposta de reformulação do código penal brasileiro através do artigo 128 no qual constaria mais uma exclusão de antijuricidade visando à descriminalização do aborto nos casos em que era detectada a malformação fetal incompatível com a vida. Ao mesmo tempo começaram a ser expedidos os primeiros alvarás autorizando o abortamento seletivo⁴.

Serviço de Medicina Fetal do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher(CAISM) Departamento de Tocoginecologia UNICAMP
Endereço do autor para correspondência:
Dr. Ricardo Barini
Rua Francisco Humberto Zuppi 500
Campinas, SP CEP 13083-350
e-mail: barini@caism.unicamp.br

O Programa de Medicina Fetal da UNICAMP – (PMF), organizado como equipe de atendimento multidisciplinar há 10 anos, tem atuado como referência em diagnóstico pré-natal para a região de Campinas. Frente a uma situação de gravidez com feto portador de malformação incompatível com a vida, o PMF estabeleceu o seguinte protocolo de atendimento:

- Informação à gestante pelo médico sobre a patologia fetal, com clareza, de maneira que não reste espaço para dúvida quanto à inviabilidade fetal.
- Reafirmação do diagnóstico pela equipe multidisciplinar que acompanha a gestante ao longo do processo.
- Respeito pela decisão do casal quanto à interrupção ou não da gestação.

Em caso de decisão por levar a gravidez a termo, o casal pode permanecer no serviço e ter o acompanhamento pré-natal multidisciplinar até o parto e puerpério, incluindo-se o atendimento psicológico e o aconselhamento genético.

No caso da decisão pela interrupção segue-se o protocolo para interrupção que consiste em:

- Elaboração de um laudo médico, descrevendo a patologia em detalhes, incluindo as cópias dos exames médicos que identificam a malformação.
- Elaboração de um laudo do Serviço de Psicologia com o resultado da avaliação do casal quanto ao desejo de interrupção, sua capacidade de decisão, compreensão da situação e os recursos emocionais para o enfrentamento do período de crise.
- Encaminhamento do casal ao Ministério Público Judiciário, através do Serviço Social, para que a paciente e seu companheiro possam solicitar a autorização judicial para a interrupção da gravidez.
- Procura de um serviço médico para os procedimentos clínicos da interrupção com internação para a indução do parto.

Em geral, o tempo decorrido desde a chegada da gestante ao PMF, confirmação diagnóstica, obtenção da autorização judicial para o abortamento e retorno para a internação é de três semanas.

Entre março de 1995 e julho de 2000 (incluindo-se, portanto, o período da realização do presente estudo), a interrupção de gravidez em nosso Serviço só poderia ocorrer nos casos em que a idade gestacional era inferior a 24 semanas, uma vez que a indução do parto era feita com o feto ainda vivo. Ao nascer, este poderia sobreviver algumas horas ou dias dependendo da patologia, o que sobrecarregava física e emocionalmente a equipe de saúde, a paciente e seus familiares.

A partir do Parecer Consulta 23.480/98 do Conselho Regional de Medicina, de julho de 2000, autorizou-se a utilização de drogas indutoras do óbito fetal administradas antes do parto. Neste novo contexto, a paciente é informada do procedimento técnico para a interrupção, participando ativamente também do processo de decisão.

A interrupção gestacional é realizada por indução de parto, onde podem ser utilizadas drogas indutoras da contratilidade uterina como misoprostol via vaginal, sonda de Foley e/ou ocitocina, conforme a evolução dos casos.

Objetiva-se a via vaginal, exceto nos casos de contra-indicações absolutas em que se procede à cesárea. Na alta hospitalar a paciente recebe orientação para retornar na con-

sulta de revisão de parto (entre 40 e 50 dias após a alta) e no ambulatório de genética perinatal, onde o processo diagnóstico e o prognóstico para futuras gestações serão completados através do Aconselhamento Genético.

Com base nesse protocolo de atendimento em prática desde 1995 - quando se iniciaram, no PMF - UNICAMP, os processos legais para a interrupção da gestação por malformação fetal incompatível com a vida – optou-se por estudar as características epidemiológicas dessas pacientes, as escolhas quanto à interrupção ou não da gestação bem como os fatores determinantes na decisão.

Embora existam diversos estudos sobre a interrupção gestacional por diagnósticos de malformação incompatível com a vida⁵, são ainda escassos aqueles voltados à população brasileira, o que reforça os objetivos deste trabalho.

Objetivos

Realizar um estudo retrospectivo e descritivo visando:

1. Obter dados de gestantes com fetos portadores de anomalias incompatíveis com a sobrevivência neonatal, atendidas no PMF do CAISM – UNICAMP no período de janeiro de 1995 a maio de 1999;
2. Traçar um perfil epidemiológico dessas pacientes com base nas seguintes variáveis: idade, estado civil, idade gestacional, antecedentes gestacionais, planejamento da gestação atual e patologia fetal;
3. Divulgar a rotina de atendimento multidisciplinar dos casos de patologia fetal letal, como um modelo possível de intervenção;
4. Propiciar uma discussão a respeito da forma como esses casos podem ser conduzidos de maneira eficaz tanto do ponto de vista clínico quanto emocional;
5. Despertar o interesse de outros serviços em relação à possibilidade de estruturação de um atendimento que possa ser oferecido às gestantes encaminhadas com essa problemática;
6. Analisar o processo de decisão da paciente e seu companheiro quanto à interrupção ou não da gestação, bem como os fatores determinantes dessa decisão.

Casuística e Metodologia

Os dados foram obtidos a partir de documentos do PMF - UNICAMP. Foram analisadas as cópias dos laudos de interrupção encaminhados ao Ministério Público, os prontuários das pacientes, as atas das reuniões semanais da equipe multidisciplinar e as fichas de atendimento dos vários serviços que compõem a equipe da Medicina Fetal: psicologia, serviço social e genética perinatal, dentre outros.

Cerca de 1000 gestantes foram atendidas no PMF no período de janeiro de 1995 a maio de 1999. Destas, 153 compuseram a amostra da presente pesquisa por contarem com o diagnóstico de anomalias fetais incompatíveis com a sobrevivência neonatal.

A amostra (n=153) foi dividida em dois grupos de acordo com a opção ou não pela interrupção da gestação. O grupo A (n=70) foi constituído por gestantes que optaram pela interrupção da gestação e o grupo B (n=83) por gestantes que optaram pelo prosseguimento da gravidez.

As variáveis estudadas foram: estado civil, idade gestacional, antecedentes gestacionais (paridade e número de filhos vivos), planeamento da gestação, diagnóstico fetal e motivos determinantes da opção.

As análises estatísticas dos dados foram feitas utilizando-se o software Epiinfo versão 97 para realizar o teste “qui quadrado”, considerando-se o nível de significância de 0,05.

Resultados

A média de idade das pacientes atendidas foi de 25anos (± 6), não havendo diferença significativa entre os grupos.

A idade gestacional média na admissão ao serviço foi de 27 semanas (± 6) e houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,03$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Idade gestacional na admissão no serviço e opção pela interrupção da gestação.

Interrupção	Idade gestacional		Total
	< 24 semanas	> ou = a 24 semanas	
Sim	24	46	70
Não	15	68	83
Total	39	114	153

$p = 0,03$

As Tabelas 2 e 3 mostram que, ao se excluir os anencéfalos da amostra, o diagnóstico fetal não foi significativa na opção.

Tabela 2 - Diagnóstico da malformação fetal e opção pela interrupção da gestação

Diagnóstico	Interrupção	Não interrupção
Patologia renal	14	20
Múltiplas malformações	05	06
Trissomia 18	03	15
Trissomia 13	02	07
Gemelidade Incompleta	01	04
Displasia Esquelética	02	08
Total	27	60

$p = 0,35$

Tabela 3 - Diagnóstico da malformação e opção pela interrupção da gestação (incluindo-se a amostra de anencéfalos)

Diagnóstico	Interrupção	Não interrupção
Anencefalia	43	23
Outras anomalias	27	60
Total	70	83

$p < 0,001$

O tipo de anomalia mais freqüente na amostra foi a anencefalia (43,1%)

Quando se compararam os casos de anencefalia com os demais tipos de malformações diagnosticados na amostra, observa-se (Tabela 3) que há uma diferença significativa entre os grupos em relação as suas respectivas influências na opção pela interrupção gestacional.

Não houve diferença significativa entre as características epidemiológicas das pacientes dos grupos A e B. O estado civil, gravidez planejada, paridade e número de filhos vivos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

A Tabela 4 aponta os motivos declarados para a não interrupção gestacional. Dentre estes estão: motivos pessoais (religião, discordância entre o casal, influência familiar, culpa e dificuldade de aceitação da realidade); idade gestacional avançada; diagnóstico tardio; motivos pessoais associados à idade gestacional avançada (souberam da patologia fetal tardiamente, mas alegaram que não interromperiam a gravidez mesmo que tivessem um diagnóstico precoce). Doze das gestantes que não interromperam a gestação afirmaram que talvez o fizessem caso tivesse havido um diagnóstico precoce.

Tabela 4 - Motivos declarados para a não interrupção gestacional

Motivos	Grupo B (n=83)
Pessoal	33
Idade gestacional avançada	28
Diagnóstico tardio	13
Pessoal+IG avançada	09

A totalidade das pacientes que optou pela interrupção legal da gravidez (grupo A) o fez alegando desejo de abreviar o sofrimento pessoal ou do feto.

Discussão

A presente pesquisa visou investigar as características epidemiológicas e os aspectos emocionais envolvidos na opção de gestantes atendidas no PMF do CAISM - UNICAMP quanto à interrupção ou prosseguimento da gestação de fetos portadores de malformações fetais incompatíveis com a sobrevivência.

Dentre as limitações do estudo, evidencia-se o fato de que a decisão por interromper a gestação esteve ligada estreitamente à idade gestacional de admissão ao serviço. A admissão tardia ao PMF ocorreu pelas dificuldades em realizar um diagnóstico precoce, pela escassez de equipamentos ultrasonográficos na rede básica de saúde e pela procura tardia da gestante pelos serviços de pré-natal na comunidade. Consequentemente, até a implantação da rotina de se induzir o óbito fetal antes do parto nestes casos, a interrupção gestacional em idades gestacionais avançadas não era realizada, exceto para os fetos anencéfalos.

Os achados da pesquisa mostram que, das variáveis estudadas, apenas a idade gestacional de admissão ao serviço e o tipo de patologia (quando incluída a amostra de anencéfalos) foram estatisticamente significativas na opção de interrupção.

No presente trabalho houve semelhança entre o número de interrupções legais e o de prosseguimento gestacional, o que pode ter sido influenciado pela idade gestacional de admissão ao PMF.

Se houvesse um diagnóstico precoce das malformações letais, talvez o número de casos de interrupção gestacional legal superasse o número de casos em que gestações de fetos sem possibilidade de sobrevivência foram levadas a termo. As gestantes e seus familiares contariam com mais tempo para elaborar suas decisões, mantendo a opção consciente pelo procedimento, mesmo que mais tardio, o que só tem sido possível desde o ano 2000.

Com base nos dados obtidos da amostra estudada, pode-se constatar que os motivos determinantes para a não interrupção foram os motivos pessoais aliados à questão do diagnóstico tardio, quando se excluem os fetos anencéfalos. Ressalta-se o fato de que cabe à paciente a decisão sobre o destino de sua gestação e que a equipe tem o dever de orientá-la e de prover condições para que o diagnóstico seja realizado o mais precocemente possível, fornecendo também as informações necessárias para esclarecer eventuais dúvidas da gestante e de seus familiares, sem, contudo, induzi-la à interrupção ou à manutenção da gestação.

As demais variáveis estudadas não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Ressaltamos o fato de que as variáveis como estado civil, paridade e número de filhos vivos, que poderiam influenciar a decisão da interrupção da gestação, não se mostraram determinantes no processo.

Esses resultados revelam que a decisão pela interrupção é individual, única e relacionada à história de vida de cada paciente e ao momento da descoberta da patologia. Nem sempre o fato da gravidez ter sido planejada ou de já haver outros filhos vivos torna a decisão mais imediata. O respeito à individualidade e autonomia da paciente deveria nortear a equipe multidisciplinar, evitando-se idéias pré-concebidas e, consequentemente, influências sobre a decisão a ser tomada.

O diagnóstico tardio de malformação fetal letal tem um impacto significativo tanto na esfera emocional quanto médica na decisão da interrupção da gravidez. Emocionalmente já existe uma ligação intensa entre mãe e feto, que se aprofunda com a experiência dos movimentos fetais e a aproximação do parto⁶. Qualquer problema que ocorra no binômio mãe-bebê, quer por patologias maternas ou por malformações fetais, pode ameaçar a integridade física e psíquica da gestante, caracterizando-se uma situação de crise e desajustamento psíquico que requerem atendimento especializado⁷. Do ponto de vista médico, quanto mais tardio o diagnóstico, maiores são os riscos maternos do procedimento.

O diagnóstico de uma malformação fetal interfere intensamente no processo de ligação afetiva e, por isso é difícil compreensão a gravidade da patologia pela gestante e

seus familiares. São frequentes as fantasias acerca da possibilidade de um erro diagnóstico ou mesmo a reação de negação inicial diante da nova realidade gestacional imposta^{8,9}.

O atendimento multidisciplinar visa promover os cuidados básicos de pré-natal. Também busca garantir a autonomia de decisão da mulher, que pode ter sido abalada pelo diagnóstico da malformação fetal.

O período entre a decisão da interrupção e a liberação da autorização judicial torna-se uma oportunidade à equipe de oferecer acompanhamento e orientação constantes à gestante. Permite momentos de reflexão significativos para o enfrentamento dos procedimentos legais e técnicos que envolvem a interrupção da gestação. Assim, um serviço de atenção terciária passa a ter um papel preventivo de complicações físicas e psíquicas futuras.

ABSTRACT

Objectives: a) to analyze epidemiological and emotional aspects involved in selective abortion in patients admitted at the Fetal Medicine Unit of CAISM/ UNICAMP-Brazil, between 1995 and 1999, with lethal fetal abnormalities; b) to investigate cases of patients that, in the same circumstances, decided to continue the pregnancy.

Patients and Methods: Retrospective study of 153 patients' charts. Variables studied: age, marital status, gestational age at admission, previous pregnancy complications, planning of pregnancy and fetal pathology.

Results: 70 (45.7 %) patients decided by pregnancy termination (group A) and 83 (54.3%) decided by the pregnancy continuation (group B). Distribution of diagnosed abnormalities: anencephaly (43.2%), kidney pathology (22.2%), multiple malformation (7.2%), trisomy 18 (11.7%), trisomy 13 (5.9%), skeletal dysplasia (6.5%) and conjoined twins (3.2%). Age of patients: from 16 to 43 years old with similar frequency of primiparous and multiparous. Pregnancy termination occurred mostly at the second and third trimester. Length of pregnancy and the fetal pathology were determinant in selective abortion ($p=0,003$ and $p<0,001$, respectively).

Conclusions: The importance of early prenatal diagnosis. The possibility of selective abortion may reduce emotional distress.

UNITERMS: pregnancy interruption, legal abortion, fetal abnormalities

Referências Bibliográficas

1. Detraux JJ, Gillot-De Vries Fr, Vanden Eynde S, Courtois A. & Desmet A. Psychological impact of the announcement of a fetal abnormality on pregnant women and on professionals Annals of New York Academy of Science.1998

2. **Farah LMS.** Diagnóstico genético pré-natal. In: **Moron AF, Montenegro CAB, Gollop TR. (orgs.)** Tópicos Recentes em Medicina Fetal. (Colletctanea Symposium;2000; 49. Série Medicina e Saúde) São Paulo: Frôntis.
3. **Dallaire L, Lortie G, Des Rochers M, Clermont R & Vachon C.** Parental reaction and adaptability to the prenatal diagnosis of fetal defect or genetic disease leading to pregnancy interruption. *Prenatal Diagnosis*. 1995;15: 249-59.
4. **Frigério MV, Salzo I, Pimentel S & Gollop TR.** Aspectos éticos e jurídicos do abortamento seletivo no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Fetal* 2001; vol 7.
5. **Forrester MB & Merz RD.** Trisomies 13 and 18: prenatal diagnosis and epidemiologic studies in Hawaii, 1986-1987. *Genetic Testing*. 1999;3(4):335-340.
6. **Soifer R.** Psicologia da gravidez, parto e puerpério. Porto Alegre: Artes Médicas.1992
7. **Maldonado M T.** Psicologia da Gravidez, São Paulo: Saraiva. 1997
8. **Quayle J.** Óbito fetal e anomalias fetais: repercussões emocionais maternas. In: Tedesco,JJ, Zugaib M, Quayle J (orgs.) *Obstetrícia Psicossomática*. São Paulo: Atheneu.1997
9. **Zeanah CH, Dailey JV, Rosenblatt M & Saller Jr DN.** Do women grieve after terminating pregnancies because of fetal anomalies? A controlled investigation. *Obstet Gynecol*. 1993;82(2):270-5.

Não houve conflito de interesse ou participação de indústrias farmacêuticas.

Recebido em 24/10/2002

Aprovado em 20/05/2003

Volume Ovariano em Mulheres na Pré e Pós-Menopausa: Fatores Associados

Ovarian Volume in Premenopausal and Postmenopausal Women: Related Factors

Marcelo Giacobbe, Aarão Mendes Pinto-Neto, Lucia Helena Simões Costa-Paiva, Edson Zangiacomi Martinez

RESUMO

Objetivo: o objetivo deste estudo foi (1) avaliar o comportamento do volume ovariano de acordo com a idade e o estado menopausal em mulheres climatéricas; (2) verificar a possível correlação dos antecedentes de tabagismo, cor da pele, amamentação, uso de terapia de reposição hormonal, métodos contraceptivos e paridade com o volume ovariano.

Casística e metodologia: os sujeitos deste estudo foram mulheres na pré-menopausa (n=121) e na pós-menopausa (n=71) entre 40 e 55 anos de idade. Estas mulheres foram entrevistadas sobre suas condições médicas, sociais e demográficas. Após esta entrevista, foi apresentado um *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* e as voluntárias em participar deste estudo foram também submetidas a uma ecografia por via endovaginal para avaliação do volume ovariano. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para verificar a correlação entre a idade, volume ovariano, estado menopausal e as demais variáveis independentes.

Resultados: verificou-se diminuição do volume ovariano de acordo com a idade independente do estado menopausal. As mulheres pré-menopausadas apresentaram ovários com volume maior do que as mulheres pós-menopausadas. O estado menopausal mostrou-se mais importante que a idade na determinação do comportamento do volume ovariano ($R^2=0.36$). Não foi identificada correlação entre o tabagismo, cor da pele, amamentação, uso de terapia de reposição hormonal, métodos contraceptivos e paridade com o volume ovariano em mulheres pré e pós-menopausadas.

Conclusão: A idade e o estado menopausal apresentam correlação com o volume ovariano. Antecedentes de tabagismo, cor da pele, amamentação, uso de terapia de reposição hormonal, métodos contraceptivos e paridade não são associados com alterações do volume ovariano em mulheres climatéricas.

UNITERMOS: Ultra-Som; Volume Ovariano; Ovário; Menopausa.

Introdução

A transição da vida reprodutiva para o período não reprodutivo ocorre de maneira pouco compreendida. As modificações orgânicas que envolvem esta transição exercem influências em aspectos emocionais, sociais e de saúde, que são fundamentais para a manutenção da qualidade de vida. Os anos seguintes à menopausa estão relacionados com um aumento na incidência de doenças cardiovasculares, artrites, osteoporose, depressão, insônia e distopias genitais¹.

Admite-se que fisiologicamente a menopausa ocorre entre os 42 e 58 anos². É o estágio final de um processo de senescência fisiológica que começa em torno de 6 a 8 anos antes. Entretanto, alterações da secreção hormonal nem sempre podem ser observadas nesta fase e a

endocrinologia deste período de transição menopausal apresenta-se frequentemente de forma inconstante³. Dessa forma, esse período inicial de falência da função ovariana é clinicamente silencioso, exceto pelo declínio da fecundidade da mulher.

A avaliação ultra-sonográfica dos ovários tem sido utilizada com sucesso devido a sua boa correlação prognóstica em algumas situações clínicas, como – predição de resposta aos tratamentos de reprodução assistida⁴, síndrome dos ovários policísticos, rastreamento de neoplasias ovarianas⁵ e determinação do estado menopausal⁶.

Todavia, não é grande o conhecimento a respeito do comportamento do volume ovariano em mulheres climatéricas sadias e da influência de algumas variáveis correlacionadas com o estado menopausal que poderiam estar relacionadas com alterações do volume ovariano. Este estudo teve o objetivo de (1) avaliar o comportamento do volume ovariano de acordo com a idade e o estado menopausal em mulheres climatéricas; (2) verificar a possível correlação dos antecedentes de tabagismo, cor da pele, amamentação, uso de terapia de reposição hormonal, métodos contraceptivos e paridade com o volume ovariano.

Hospital-Maternidade Leonor Mendes de Barros, São Paulo, Brasil.
Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, Brasil.
Correspondência:
Marcelo Giacobbe
Rua Vilela, 722 ap 13 – Tatuapé, CEP 03014-000, São Paulo-SP, Brasil.
Tel (11) 6191 6529
E-mail: giacobbe@uol.com.br

Casuística e Metodologia

População e tamanho amostral

Foram sujeitos deste estudo mulheres pré-menopausadas e pós-menopausadas que procuraram atendimento médico com finalidade preventiva na Divisão de Ginecologia do Hospital-Maternidade Leonor Mendes de Barros, São Paulo, Brasil.

Após a compreensão do “*Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*”, foi realizada uma entrevista sobre suas condições médicas, sociais e demográficas, seguida de uma ecografia por via endovaginal com a finalidade de determinar o volume ovariano. Todos os exames foram realizados pelo pesquisador. As mulheres na pré-menopausa foram examinadas na fase folicular inicial, entre os dias 7 e 10 do ciclo menstrual. Foram excluídas do estudo aquelas que apresentaram condições que poderiam influenciar a estimativa do volume ovariano, como ooforectomia ou ooforoplastia prévia, presença de cisto ou massa ovariana anormal com dimensões maiores que 20 mm, gravidez, doença inflamatória pélvica aguda, tratamento anterior para infertilidade conjugal, antecedente de cromossomopatias, disgenesia gonadal, estado menopausal indeterminado e amenorréia secundária.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado de acordo com a metodologia proposta por Hsieh, Bloch & Larsen⁷ para estudos que envolvem análise de regressão linear múltipla. O parâmetro utilizado para esta determinação foi o coeficiente de determinação (R^2) em um modelo de regressão, onde a variável dependente é o volume ovariano estimado em cm^3 e a variável independente é a idade cronológica da mulher em anos completos. O estudo de Flaws et al.⁸ estimou um valor de R^2 de 0,26 para um modelo de regressão assim ajustado.

Dessa forma, estimou-se inicialmente um tamanho amostral de 140 mulheres considerando um erro do tipo I de 0.05 e poder estatístico de 80%. Foram examinadas um total de 204 mulheres que satisfaziam as condições pré-estabelecidas. Foram excluídas 11 mulheres as quais não foi possível a identificação de ambos os ovários por ocasião da ecografia endovaginal. Foi também excluída uma paciente que apresentou menopausa precoce, com volume ovariano extremamente diminuído, com a intenção de que esta verificação não exercesse o papel de ponto influente no comportamento dos resultados. Portanto, um total de 192 mulheres foram incluídas na análise estatística.

Conceitos, variáveis e análise estatística

Menopausa foi definida como a última menstruação da mulher, retrospectivamente definida pela ausência de menstruações por 1 ano⁹. Pré-menopausa foi definida como mulheres com mais de 40 anos com sangramento irregular acompanhado ou não de sintomas neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais¹⁰.

A análise estatística foi feita utilizando-se o programa SAS, versão 8 (SAS Institute, Cary, NC, USA). O cálculo do volume do ovário foi feito de acordo com a fórmula para o cálculo de volume em corpos elipsóides: comprimento x largura x profundidade x 0.523. Foi obtida a média dos volumes obtidos dos ovários direito e esquerdo e o volume ovariano médio foi utilizado para fins de análise. Quando apenas um dos ovários foi visualizado o seu volume foi utilizado na análise. Em relação ao uso de contraceptivos hormonais considerou-se como usuária aquela que relata a utilização de contraceptivos hormonais (orais ou injetáveis) por pelo menos 6 meses consecutivos ao longo da vida. Dessa forma, as mulheres foram então classificadas em *usuárias* ou *não usuárias* de contraceptivos hormonais. Com a terapia de reposição hormonal considerou-se também um período mínimo de utilização de TRH de 6 meses consecutivos ao longo da vida. Segundo esse critério, as mulheres foram classificadas em *usuárias* ou *não usuárias* de TRH. O hábito de fumar, independente do número de cigarros consumidos por dia ou maços por ano, foi inquirido em relação aos últimos 5 anos¹¹. Foram então classificadas as mulheres em *fumantes* (aquelas que ainda estão fumando ou as que abandonaram há menos de 5 anos) e *não fumantes*. A escolaridade, cor da pele e a paridade foram também investigadas.

A transformação logarítmica foi utilizada para corrigir a distribuição assimétrica do volume ovariano. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para avaliar a correlação entre o comportamento das médias do logaritmo do volume ovariano com a idade, estado menopausal e as diversas variáveis independentes de interesse.

Resultados

Volume ovariano, idade e estado menopausal

Verificou-se uma diminuição da média volume ovariano com a progressão da idade para todas as mulheres. Essa diminuição foi significativa em função do aumento da idade ($p=0.03$; Tabela 1). A análise de variância mostrou que o estado menopausal influencia o comportamento do volume ovariano independentemente da idade. As mulheres pré-menopausadas apresentaram volumes médios do ovário significativamente maiores do que as mulheres pós-menopausadas ($p=0.01$; Tabela 2). Uma vez que a idade e o estado menopausal associaram-se ao comportamento do volume ovariano, valores do coeficiente de determinação (R^2) de um modelo de regressão foram comparados entre si para verificar qual das variáveis apresentaria maior força de associação. O R^2 para a idade isoladamente foi de 0.25, enquanto que o R^2 para o estado menopausal isolado foi de 0.36. A associação da idade ao modelo que já continha previamente o estado menopausal mostrou que a idade pouco acrescentou ao valor do coeficiente de determinação ($R^2=0.37$).

Tabela 1 - Médias do volume ovariano de acordo com estratos de idade em mulheres climatéricas

Idade	Volume ovariano			
	n	$\bar{X}$	DP	(min. - máx.)
40 a 44 anos	66	7.09	3.39	(1.74 - 16.30)
45 a 49 anos	72	5.98	3.01	(1.13 - 15.24)
50 a 55 anos	54	3.59	1.90	(1.13 - 9.65)

DP: desvio padrão; $p=0.03$ ANOVA**Tabela 2** - Médias do volume ovariano em cm³ nas mulheres pré e pós-menopausadas

Estado Menopausal	Volume ovariano		
	n	$\bar{X}$	DP
Pré-menopausa	121	6,97	3,06
Pós-menopausa	71	3,51	2,07

 $p<0,01$ ANOVA

Antecedentes de tabagismo, cor da pele, amamentação, uso de terapia de reposição hormonal, métodos contraceptivos e paridade e sua correlação com o volume ovariano.

Os antecedentes de uso de métodos contraceptivos, cor da pele, paridade, aleitamento materno, laqueadura tubária, tabagismo e uso de terapia de reposição hormonal não apresentaram correlação consistente com o comportamento do volume ovariano nas mulheres pré e pós-menopausadas (Tabela 3 e 4).

Tabela 3 - Correlação entre o volume ovariano e o uso de contraceptivos hormonais, cor da pele, paridade, aleitamento materno, laqueadura tubária e tabagismo nas mulheres na pré-menopausa.

Descritor	n	Volume ovário		p
		$\bar{X}$	DP	
<i>Contraceptivos hormonais</i>				0,54
Não usuárias	39	7,29	3,14	
Usuárias	82	6,81	3,03	
<i>Cor da pele</i>				0,17
Branca	84	6,69	2,76	
Não branca	37	7,94	3,67	
<i>Paridade</i>				0,31
Nulíparas	10	8,43	3,59	
1 parto	26	7,12	3,23	
2 partos	29	6,34	3,07	
3 ou mais partos	66	6,99	2,92	
<i>Aleitamento materno</i>				0,54
Sim	97	7,03	3,06	
Não	24	6,69	3,12	
<i>Laqueadura tubária</i>				0,22
Sim	34	7,3	2,21	
Não	87	6,42	3,42	
<i>Tabagismo</i>				0,72
Fumantes	36	7,11	3,22	
Não fumantes	85	6,91	3,01	

ANOVA

Tabela 4 - Correlação entre o volume ovariano e o uso de contraceptivos hormonais, cor da pele, paridade, aleitamento materno, laqueadura tubária, tabagismo e terapia de reposição hormonal nas mulheres na pós-menopausa.

Descritor	n	Volume ovário		p
		$\bar{X}$	DP	
<i>Contraceptivos hormonais</i>				0,74
Não usuárias	31	3,36	1,84	
Usuárias	40	3,62	2,25	
<i>Cor da pele</i>				0,12
Branca	58	3,72	2,19	
Não branca	13	2,84	1,15	
<i>Paridade</i>				0,77
Nulíparas	3	3,74	2,31	
1 parto	8	3,08	1,89	
2 partos	19	3,58	2,73	
3 ou mais partos	41	3,55	1,80	
<i>Aleitamento materno</i>				0,20
Sim	53	3,33	1,98	
Não	18	3,84	2,41	
<i>Laqueadura tubária</i>				0,87
Sim	14	3,30	2,11	
Não	57	3,55	2,04	
<i>Tabagismo</i>				0,58
Fumantes	16	3,92	2,42	
Não fumantes	55	3,39	1,97	
<i>Terapia de Reposição Hormonal</i>				0,50
Não usuárias	38	3,76	2,36	
Usuárias	33	3,16	1,64	

ANOVA

Discussão

Este estudo confirmou que ocorre redução do volume ovariano de acordo com a idade da mulher e que mulheres na pré-menopausa apresentaram ovários de maior volume que os de mulheres na pós-menopausa. Verificou-se também que o estado menopausal e a idade correlacionaram-se com o comportamento do volume ovariano e que o estado menopausal foi o principal responsável na determinação deste comportamento. Finalmente, estudou-se a correlação entre diversas variáveis com o volume ovariano em mulheres pré e pós-menopausadas. Evidenciou-se que não houve influência de variáveis como o tabagismo, métodos contraceptivos, uso de terapia de reposição hormonal, amamentação e paridade no volume ovariano de mulheres climatéricas.

Outros autores também verificaram que o volume ovariano diminui com a progressão da idade¹². Eles verificaram que esta redução foi significativa entre 38 e 55 anos de idade. Esses resultados são concordantes com os resultados

deste estudo. Entretanto, aqueles autores descreveram volumes ovarianos em média maiores tanto para as mulheres pré-menopausadas quanto para as pós-menopausadas do que os observados no presente estudo. Alguns fatores poderiam explicar essas diferenças, como as variações entre as populações estudadas e talvez a maior variação inter e intra-observador.

Wehba et al.¹³ estudaram o comportamento do volume ovariano até oito anos de pós-menopausa. Eles verificaram uma redução importante no volume ovariano no primeiro ano pós-menopausa, sendo este período seguido de uma redução discreta no volume ovariano que voltaria a acentuar-se após 4 anos de pós-menopausa. Os resultados deste estudo mostraram que a redução do volume ovariano foi constante e significativa até 55 anos de idade. Talvez as diferenças entre os resultados deste estudo e os daqueles autores seja decorrente do seu maior período de observação pós-menopausa. Considerando a idade média da ocorrência da menopausa ao redor de 51 anos de idade¹⁴, o presente estudo teve seu enfoque no período de transição menopausal e nos primeiros anos pós-menopausa.

Flaws et al.⁸ também estudaram o comportamento do volume ovariano de acordo com algumas variáveis possivelmente confundidoras que poderiam influenciar o comportamento do volume ovariano. Eles relataram que o volume ovariano não foi consistentemente associado ao tabagismo e uso de terapia de reposição hormonal. Entretanto, o uso de contraceptivos hormonais associou-se a ovários com volume menor do que nas não usuárias. Esses resultados diferem dos resultados encontrados neste estudo. Apesar de diferenças nos critérios de inclusão e exclusão poderem ser responsáveis por esses resultados discordantes, a questão é que os motivos pelos quais a utilização de contraceptivos hormonais reduziria o volume ovariano é desconhecida. Paradoxalmente, a utilização de TRH não se associou a variações no volume ovariano. O motivo pelo qual a utilização da associação estro-progestativa na pré-menopausa produziria diminuição do volume ovariano diferentemente do que essa mesma associação não acarretaria variações nas dimensões dos ovários na pós-menopausa permanece sem explicação.

O período pós-menopausal associa-se a maior incidência de doenças cardiovasculares, osteoporose e distúrbios cognitivos do que no período pré-menopausal. Diante deste maior risco de doenças, o acompanhamento médico associado à realização de propedêutica diagnóstica auxiliar com finalidade de rastreamento deve ser rotineira. Entretanto, a variabilidade dos níveis hormonais na perimenopausa torna difícil a interpretação desses resultados que acabam contribuindo pouco para a determinação do estado menopausal. Recentes publicações sugeriram a possibilidade de utilizar a estimativa ultra-sonográfica do volume ovariano e a contagem dos folículos antrais com sensibilidade e especificidade comparáveis à utilização da idade e dos níveis plasmáticos de FSH na determinação do estado menopausal⁶.

A utilização da tecnologia do ultra-som na avaliação da mulher climatérica, não somente para a descrição morfológica dos órgãos examinados, mas com enfoque voltado na correlação do volume ovariano com o estado menopausal apresenta vantagem não somente na relação custo-benefício, mas também pode encurtar o tempo envolvido no diagnóstico do climatério. As dosagens hormonais além de apresentar variabilidade nos resultados durante a perimenopausa e serem mais custosas, têm disponibilidade de resultados após vários dias em comparação com a interpretação imediata e não invasiva do exame ultra-sonográfico.

Conclusão

A idade e o estado menopausal apresentam correlação com o volume ovariano. Antecedentes de tabagismo, cor da pele, amamentação, uso de terapia de reposição hormonal, métodos contraceptivos e paridade não apresentam correlação com o volume ovariano em mulheres climatéricas.

ABSTRACT

Objective: the aim of this study was to (1) evaluate ovarian volume behavior according to age and menopausal status in climacteric women; (2) verify the correlation between smoking history, skin color, breast feeding, hormone replacement therapy, contraceptive methods and parity with ovarian volume.

Casistic and Methodology: The subjects of this study were premenopausal (n=121) and postmenopausal (n=71) women between 40 and 55 years old. They were interviewed about social, demographic and medical conditions. They were also submitted to a transvaginal ultrasound in order to determine ovarian volume. Analysis of variance (ANOVA) was applied to evaluate correlation between age, ovarian volume, menopausal status and further independent variables.

Results: Ovarian volume declined with age despite menopausal status. Premenopausal women presented bigger ovaries than postmenopausal ones. The menopausal status seemed to be more important than age in determining such decrease in ovarian volume ($R^2 = 0.36$). It was not observed correlation between smoking history, skin color, breast feeding, hormone replacement therapy, contraceptive methods and parity in premenopausal and postmenopausal women.

Conclusion: Age and menopausal status present correlation with ovarian volume. Further independent variables such smoking history, skin color, breast feeding, hormone replacement therapy, contraceptive methods and parity are not associated with ovarian volume alterations.

UNITERMS: Ultrasound; Ovarian Volume; Ovary; Menopause

Referências Bibliográficas

1. **European menopause society consensus.** European consensus development conference on menopause. Hum Reprod 1996;11(5):975-79
2. **Laufer L, Davidson BJ, Ross RK, Lagasse LD, Siiteri PK, Judd HL.** – Physical characteristics and sex hormone levels in patients with osteoporotic hip fractures or endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1983;145(5):585-90
3. **Prior JC** – Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. Endocrine reviews 1998;19(4):397-428
4. **Sharara FI, McClamrock HD** – Use of microdose GnRH agonist protocol in women with low ovarian volumes undergoing IVF. Hum Reprod 2001;16(3):500-3
5. **Zalel Y, Tepper R, Altaras M, Beyth Y** – Transvaginal sonographic measurements of postmenopausal ovarian volume as a possible detection of ovarian neoplasia. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75(7):668-71
6. **Flaws JA, Langenberg P, Babus JK, Hirshfield AN, Sharara F I** – Ovarian volume and follicle counts as indicators of menopausal status. Menopause 2001;8(3):175-80
7. **Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD** – A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. Statistics in Medicine 1998;17:1623-34
8. **Flaws JA, Rhodes JC, Langenberg P, Hirshfield AN, Kjerulff K, Sharara FI** – Ovarian volume and menopausal status. Menopause 2000; 7(1):53-61
9. **WHO Scientific Group.** Research on the menopause in the 1990's. A report of the WHO Scientific Group. World Health Organization, Geneva, Switzerland 1996; (79), 966-71
10. **FEBRASGO** – Atenção Primária e Terapia de Reposição Hormonal no Climatério. Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2001; 3-11
11. **Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA, VAN Hemert AM, Stijnen T, Hofman A** - Cigarette smoking and the development and progression of aortic atherosclerosis. A 9-year population-based follow-up study in women. Circulation 1993;88(5pt1): 2156-62
12. **Pavlik E J, De Priest PD, Gallion H H, Ueland F.R, Reedy M B, Kryscio R J, Van Nagell J R Jr** – Ovarian volume related to age. Gynecol Oncol 2000;77(3):410-12
13. **Wehba S, Fernandes CE, Ferreira JAS, Azevedo LH, Machado RB, Lunardelli J, Lima SRR, Ivamoto V** - Transvaginal sonography assessment of ovarian volumes in postmenopausal women. São Paulo Med J 1996;114(3):1152-5.
14. **Faddy M J & Gosden R G** – A model conforming the decline in follicle numbers to the age of the menopause in women. Hum Reprod 1996;11(7):1484-86

Recebido em: 03/02/2003

Aprovado em: 15/05/2003

Antagonista do GnRH não afeta a qualidade embrionária em ciclos induzidos para fertilização *in vitro*

GnRH antagonist does not affect embryo quality in in vitro fertilization induced cycles

João Sabino Cunha-Filho, Nina Rodrigues Stein, Carlos Souza,
Fernando Freitas e Eduardo Pandolfi Passos.

RESUMO

Objetivos: Avaliar os efeitos da administração do antagonista do GnRH na qualidade embrionária como desfecho principal.

Material e Métodos: Realizamos um estudo (ensaio clínico) prospectivo com 31 pacientes inférteis que foram submetidas a FIV durante o período de maio a julho de 2002. As pacientes tinham ciclos menstruais regulares, FSH no 3º dia do ciclo inferior a 8 UI/L, níveis de prolactina e TSH normais. Um total de 31 pacientes (ciclos) foram estudadas. O grupo 1 (estudo) foi composto por 16 mulheres que receberam antagonista do GnRH durante a indução da ovulação, dose diária de 0,25mg/sc quando folículos atingiram 14mm de diâmetro. O grupo 2 (controle) foi formado por 15 mulheres que realizaram ciclo espontâneo para FIV.

O escore embrionário foi definido como sendo o objetivo (desfecho primário). Os grupos foram comparados utilizando o teste "t" de Student ou o teste exato de Fisher. O nível de significância foi de 5%.

Resultados: A média de idade das pacientes foi de 33,5±3,80 anos e 34,7±2,50 anos para os grupos 1 e 2, respectivamente ($P=0,332$). Os escores médios embrionários foram semelhantes entre os dois grupos: 3,42±0,62 para o grupo com antagonista e 3,13±0,99 para o grupo controle ($P=0,346$). Não constatamos diferença significativa em relação ao índice de massa corporal (IMC) entre os grupos estudados.

Conclusão: Concluímos que a utilização de antagonista do GnRH não afeta o desenvolvimento embrionário *in vitro*, e, conseqüentemente, a sua qualidade.

UNITERMOS: Fertilização *In Vitro*; Antagonista do GnRH,; Qualidade de Embriões.

Introdução

A indução da ovulação em ciclos para fertilização *in vitro* (FIV) objetiva obter diversos folículos, oócitos e, conseqüentemente, selecionar embriões com maiores chances de implantação e alcançar índices de sucesso mais altos após a sua transferência.

Os esquemas para indução da ovulação que associam análogos agonistas do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH) e gonadotrofinas são, atualmente, os mais prescritos e que oferecem os melhores resultados. Este tratamento com agonista do GnRH aumenta as taxas de gestação basicamente por aumentar o número de oócitos e embriões obtidos, e não por melhorar a qualidade embrionária¹. A sua principal vanta-

gem é evitar o pico precoce do Hormônio Luteinizante (LH), que está associado com má resposta ovariana e cancelamento dos ciclos induzidos. Utilizando-o durante a fase lútea do ciclo precedente à indução, ocorre a dessensibilização dos receptores do GnRH com queda importante dos níveis dos hormônios gonadotróficos (LH e FSH), após 10-14 dias de sua administração.

Com o surgimento da nova geração de análogos antagonistas do GnRH, os quais são desprovidos de efeitos anafilactóides importantes, a administração em ciclos induzidos para fertilização *in vitro* pôde ser aventada, sem os parafefeitos dos análogos agonistas². Devido a atividade competitiva nos receptores do GnRH, a inibição da liberação do LH e do FSH ocorre logo após sua administração³.

A associação entre o aspecto morfológico dos embriões e as taxas de gestação é relatada por diversos autores, porém estes divergem em opinião quanto a avaliação e transferência nos dia 2, 3 e 5 após a fertilização^{4,5}.

O cálculo de um escore embrionário (CES) e a média do escore dos embriões transferidos (MSTE), são sugeridos por alguns autores⁶. Após 48 horas de cultivo avalia-se a clivagem,

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.
Endereço para correspondência:
Prof. João Sabino Cunha-Filho
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 11º andar CEP 90035-003 - Porto Alegre - RGS - BRASIL

o estágio embrionário, a regularidade do tamanho e forma dos blastômeros e a fragmentação celular, podendo então ser calculado o CES e a MSTe.

Vários estudos e ensaios clínicos foram realizados para investigar os efeitos dos antagonistas em ciclos induzidos para FIV. Os índices de gravidez entre os esquemas com agonista e antagonista são similares, porém os antagonistas oferecem a vantagem posológica. Alguns autores discutem seu efeito no desenvolvimento folicular, na qualidade embrionária e na atuação endometrial, mas de forma apenas especulativa e teórica⁷.

O objetivo deste ensaio clínico é analisar o efeito do antagonista do GnRH, na qualidade embrionária, em doses múltiplas em ciclos induzidos para fertilização *in vitro* (FIV) se comparado aos ciclos espontâneos.

Materiais e Métodos

Delineamento

Foi realizado um ensaio clínico, controlado para avaliar como desfecho principal a qualidade (escore) embrionário.

Pacientes

Selecionamos pacientes inférteis com indicação de FIV do ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Um total de trinta e uma pacientes foi alocado. No Grupo 1, 16 receberam ciclo com gonadotrofina: FSH recombinante a partir do 3º dia do ciclo menstrual e antagonista do GnRH (0,25mg/sc dia quando folículo atingisse 14mm de diâmetro), já o Grupo 2 (controle) foi formado por 15 mulheres que realizaram ciclo espontâneo para FIV com administração de hCG (5000 UI) ou Acetato de Leuprolide (1mg) para induzir a maturação oocitária final.

As pacientes foram recrutadas e assinaram termo de consentimento pós-informação, tendo sido excluídas pacientes com mais de 35 anos, ciclos anovulatórios ou outra forma prévia de endocrinopatia.

O termo de consentimento foi previamente analisado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HCPA.

Todas as pacientes foram submetidas à fertilização *in vitro* em ciclos espontâneos ou induzidos com controle ecográfico diário, a partir do 8º dia do ciclo menstrual.

A punção para coleta oocitária foi realizada de 36-39 horas após a administração de aGnRH ou hCG por ecografia pélvica transvaginal.

Para avaliação dos embriões foi utilizado o escore embrionário de Terriou⁶ conforme tabela abaixo.

Foram incluídas apenas aquelas pacientes que tiveram sucesso (obtenção de oócitos e embriões) nos seus ciclos, pois o objetivo deste estudo é a avaliação da qualidade embrionária e não as taxas de fertilização ou gestação. Naqueles ciclos que tiveram mais de um embrião, foi realizado o escore médio destes para posterior comparação.

Escore Embrionário

Tabela 1 - Escore embrionário, adaptado de Terriou et al⁶.

Características embrionárias	Pontos
Clivagem	1 +
Estádio embrionário	
4 células	1
Outros estádios	0
Irregularidade celular (tamanho e forma)	
Ausência	1
Presença	0
Fragmentação (> 20%)	
Ausência	1
Presença	0

Análise Estatística

Foi utilizado o teste “t” de Student para comparação das médias dos escores embrionários. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher. O nível de significância foi de 5%.

Resultados

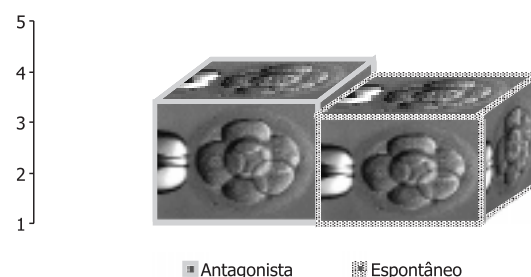
As características clínicas estão demonstradas na Tabela 2. Não houve diferença significativa nas médias de idade ou IMC entre os grupos.

Tabela 2 - Características clínicas das pacientes estudadas (média ± Desvio padrão).

	Antagonista GnRH n=16	Ciclo espontâneo n=15	Estatística P
Idade (anos)	33,5 ± 3,80	34,70 ± 2,50	0,332
IMC (Kg/m²)	22,00 ± 1,9	22,11 ± 2,2	0,816

Mulheres que tiveram seus ciclos induzidos tiveram a média de 6,0±4,82 oócitos recuperados por punção contra um oócito de ciclos naturais ($P=0,001$).

A qualidade embrionária, medida pelos escores, não foi diferente entre os grupos (Figura 1), com média de 3,42±0,62 para o grupo com antagonista e 3,13±0,99 para o grupo controle ($P=0,346$).



$P=0,346$.

Figura 1 - Comparação dos escores médios embrionários.

Duas pacientes de ambos os grupos tiveram confirmação de gestação clínica (ultra-sonografia com mais de 5 semanas) após a transferência de embriões ($P>0,05$).

Discussão

Este estudo demonstrou de forma clara e objetiva que a administração de antagonista do GnRH durante a indução da ovulação não afeta o desenvolvimento embrionário, pois os escores dos embriões eram semelhantes entre os grupos.

Este é o primeiro relato na literatura tentando elucidar o efeito desta droga na qualidade embrionária utilizando uma medida objetiva e comparando com grupo controle ideal, ou seja, mulheres submetidas a FIV que não receberam qualquer tipo de medicação para indução da ovulação.

Embora este ensaio clínico não seja randomizado, seus resultados são bastante confiáveis pois os grupos estudados parecem ser bastante homogêneos: 1) apenas mulheres com menos de 35 anos, ciclos ovulatórios e nenhuma forma prévia de endocrinopatia foram incluídas; 2) somente utilizamos ciclos que obtiveram embriões e apenas nos detivemos à qualidade destes para efeito de comparação; 3) naqueles ciclos com mais de um embrião foi realizada a média dos escores destes para posterior comparação e 4) características clínicas importantes como idade e IMC foram semelhantes entre os grupos.

O escore embrionário está associado com a capacidade reprodutiva do embrião e a chance de gestação, entretanto, a maioria dos estudos com antagonistas avalia outros desfechos clínicos e apenas inferem sobre os possíveis efeitos desta droga nos desenvolvimento e qualidade embrionária.

O protocolo com doses múltiplas foi desenvolvido para obter-se uma inibição da secreção do LH após administração de 0,25mg de antagonista do GnRH durante a estimulação ovariana (após o sexto dia de gonadotrofinas⁸). A eficácia e efetividade deste protocolo são bem estabelecidas e, além disso, os resultados de estímulo ovariano para FIV são comparáveis aos do protocolo longo, com utilização de agonistas do GnRH.

Albano e col.⁹ publicaram os resultados referentes a 188 pacientes tratadas com o antagonista Cetorelix e 85 pacientes tratadas com o agonista Buserelina; ambos os grupos receberam Gonadotrofina Menopáusica Humana (hMG). Houve transferência de embriões em 83,5% do grupo Cetorelix e em 79% do grupo Buserelina. A taxa de gestação clínica foi 22,3% e 25,9% por ciclo iniciado com Cetorelix e Buserelina respectivamente; essa diferença não foi estatisticamente significativa. A duração do tratamento com gonadotrofinas e os níveis séricos de estradiol, no dia da administração da Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG), foram menores no grupo do antagonista. Além disso, a Síndrome do Hiperestímulo Ovariano (SHO) foi mais incidente em pacientes usando agonista ($P=0,03$).

O European Ganirelix Study Group¹⁰ também realizou um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, para investigar dois esquemas de tratamento para indução ovariana (antagonista *versus* agonista longo) em 730 mulheres recebendo FSH

recombinante. O antagonista Ganirelix, em comparação ao agonista Buserelina, apresentou duração média do tratamento menor (5 *versus* 26 dias), dose total de FSH administrado menor (1500 UI *versus* 1800 UI), período de estimulação mais curto, níveis séricos de estradiol no dia de administração do hCG mais baixos e menor incidência de SHO (2,4% *versus* 5,9%), confirmando os resultados obtidos por Albano e col.⁹. Quanto aos resultados da FIV, o número de embriões de boa qualidade, a taxa de fertilização (62,1% em ambos os grupos) e de embriões restituídos foram similares entre os dois esquemas de tratamento. A taxa de implantação foi menor no grupo Ganirelix (15,7%) que no grupo Buserelina (21,8%), entretanto as taxas de gestação clínica por tentativa foram similares (20,3% e 25,7%, com antagonista e agonista, respectivamente).

Recentemente, outro ensaio clínico europeu multicêntrico¹¹, comparando dois esquemas de tratamento (Ganirelix e Triptorelina) em 236 mulheres, demonstrou que a dose média de FSH recombinante utilizada foi menor no protocolo do antagonista. Além disso, os autores evidenciaram que os níveis séricos de estradiol foram menores no grupo Ganirelix no dia do hCG. As taxas de fertilização (64% Ganirelix e 64,9% Triptorelina), o número médio de embriões de boa qualidade (2,7 e 2,9 respectivamente), as taxas de implantação (22,9% em ambos tratamentos) e, finalmente, as taxas de gestação em andamento por tentativa foram similares entre os dois tratamentos (31% e 33,9%, Ganirelix e Triptorelina, respectivamente).

Outro estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos e Canadá¹² mostrou que o número de oócitos e embriões foi semelhante entre os grupos (Ganirelix e Acetato de Leuprolide); as taxas de implantação (21.6% e 26.1%) e fertilização também não diferiram (62.4% e 61.9%), assim como os índices de gestação (30.8% no grupo com Ganirelix e 36.4% no grupo com Leuprolide). Entretanto, pacientes que usaram antagonista tiveram menos reação colateral local (12,5% contra 25,5%).

O impacto desses achados nas taxas de implantação é desconhecido e controverso, pois pouco ou nada se sabe do efeito endometrial desta droga e do seu impacto na qualidade e desenvolvimento embrionário⁷.

Wikland e col.¹³ demonstraram em um ensaio clínico randomizado para avaliar duas doses iniciais (150 *versus* 225 UI) de FSH recombinante, em pacientes também em uso de múltiplas doses de Cetorelix, que as taxas de gestação em andamento foram similares entre os grupos (25,9% e 28,8%, respectivamente). Por outro lado, o número de oócitos recuperados foi mais alto no grupo de pacientes recebendo 225 UI de FSH recombinante ($P=0,0235$).

O efeito dos antagonistas do GnRH sobre a qualidade dos oócitos e embriões pode ser mensurada através das taxas de implantação e gestação após criopreservação de oócitos pronucleares ou embriões. O primeiro estudo para avaliar este aspecto¹⁴ foi conduzido em 62 pacientes divididas em 2 grupos: o grupo I recebeu o protocolo de doses múltiplas de antagonista do GnRH e o grupo II o protocolo longo, convencional, com agonista do GnRH. As taxas de implantação e gestação, após procedimento de congelamento-descongelamento em estágio de oócito pronuclear, foram similares entre os grupos (3,26% e 8,33% para o grupo I e 3,73% e 10,25% para o grupo II). Os

autores concluíram que o antagonista do GnRH não causa um efeito nocivo importante sobre o desenvolvimento de oócitos no estágio pronuclear mesmo após criopreservação.

Em conclusão, a administração de antagonistas do GnRH em esquema de doses múltiplas não afeta o desenvolvimento e qualidade embrionária, sendo uma opção terapêutica eficaz e segura na indução da ovulação de mulheres que submeter-se-ão à FIV.

ABSTRACT

Objective: to investigate the effect of GnRH antagonist administration on embryo quality as the primary outcome.

Materials Methods: We designed a prospective clinical trial with 31 infertile patients submitted to IVF during the period of may-july/2002. All included participants had: regular menstrual cycles, day-3 FSH below 8 IU/L, and normal serum TSH and PRL levels. A total of 31 patients were allocated, group 1 was formed by 16 patients who received GnRH antagonist during ovarian stimulation, 0.25mg/sc daily when follicle reach 14mm. The control Group (group 2) was composed by 15 women who were submitted to spontaneous IVF.

Embryo score was defined as the primary outcome. The groups were compared with t-test or Fisher's exact test, the significance level was 5%.

Results: The mean age was 33.51 ± 3.80 and 34.7 ± 2.50 years for groups 1 and 2 ($P=0.332$), respectively. Embryo score were similar between the groups: 3.42 ± 0.62 for antagonist group and 3.13 ± 0.99 for spontaneous IVF (control group) ($P=0.346$). We did not observe a statistically significant difference in terms of body mass index (BMI) between the studied groups.

Conclusion: We conclude that the utilization of GnRH antagonist does not affect *in vitro* embryo development and, consequently, its quality.

UNITERMS: In-vitro fertilization, GnRH-antagonist, embryo quality.

Referências Bibliográficas

1. Liu HC, Lai YM, Davis O. Improved pregnancy outcome with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) stimulation is due to the improvement in oocyte quantity rather than quality. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 338-42.
2. Karten MJ, Hoeger CA, Hooh Wa. The development of safer antagonists: strategy and status. Recent progress on LH-RH and Gonadal peplides. Bouchard P, Haour F, Franchimont P, Schatz B. Eds; Elsevier, Paris Session II:147-58,1990.
3. Dubourdieu S, Charbonnel B, d'Acremont MF. Effect of a GNRH antagonist (Nal-Glu) during the periovulatory period: The LH surge requires secretion of gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrin Metab* 1994; 78: 343-7.
4. Imoedemhe DA, Sigue AB, Pacpaco EL, Olazo AB. Stimulation of endogenous surge of luteinizing hormone with gonadotropin-releasing hormone analog after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991;55:328-32.
5. Scott RT, Hofmann GE, Veeck LL, Jones HW, Muasher SJ. Embryo quality and pregnancy rates in patients attempting pregnancy through in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991;44:426.
6. Terriou P, Sapin JL, Giorgette C, Hans E, Spach JL, Roulier R. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril* 2001; 75:525-531.
7. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15: 1211-6.
8. Albano C, Smitz J, Camus M, et al. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67: 917-922.
9. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetorelix Study Group. *Hum Reprod* 2000; 15: 526-31.
10. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod* 2000; 15: 1490-8.
11. The European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001; 16: 644-51.
12. The North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001; 75:38-45.
13. Wikland M, Bergh C, Borg K, et al. A prospective, randomised comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2001;16:1676-81.
14. Nikolettos N, Al-Hassani S, Felberbaum R, et al. Comparison of cryopreservation outcome with human pronuclear stage oocytes obtained by the GnRH antagonist, Cetorelix, and GnRH agonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 91-5.

Recebido em: 03/02/2003

Aprovado em: 10/07/2003

Avaliação da Eficácia, Tolerabilidade, Padrão de Sangramento e Aceitabilidade do Regime Combinado Contínuo de Estrogênios Conjugados Naturais (0,625mg) e Acetato de Medroxiprogesterona (2,5mg) na Terapia de Reposição Hormonal

Assessment Of The Efficacy, Tolerability, Bleeding Standard, And Acceptability Of The Continuous Combined Regimen Of Natural Conjugate Estrogens (0.625 Mg) And Medroxyprogesterone Acetate (2.5 Mg) In The Hormonal Replacement Therapy

Ione Cristina Barbosa^a, Marco Aurélio Albernaz^b, Almir Antonio Urbanetz^c, Vicente Renato Bagnolli^d, Alberto Soares Pereira^e.

Resumo

Objetivos: Neste estudo multicêntrico, aberto e não-comparativo avaliou-se a eficácia, segurança e tolerabilidade de estrogênios conjugados naturais (0,625mg) e acetato de medroxiprogesterona (2,5mg) em pacientes na pós-menopausa com útero intacto.

Casística e Metodologia: Sessenta e seis pacientes foram avaliadas durante 13 ciclos, tendo-se como parâmetros de eficácia a melhora dos sintomas do climatério, tais como fogacho, sangramento, secura vaginal, dispareunia, insônia e astenia.

Resultados: A terapia combinada proporcionou uma diminuição significativa na intensidade de todos estes sintomas. Houve baixa incidência de eventos adversos com boa tolerabilidade da droga.

UNITERMOS: Estrogênios Conjugados Naturais; Medroxiprogesterona, TRH, Sintomas Vasomotores, Hipoestrogenismo.

Introdução

O número de mulheres na menopausa no mundo, que era cerca de 476 milhões em 1990, deve alcançar cifras ao redor de 1 bilhão e 200 milhões em 2030¹. A média de idade para a menopausa tem sido discutida em vários países e, segundo a literatura, considera-se a idade entre 48 e 51 anos, tanto no Oriente quanto no Ocidente^{2,3}. A expectativa média de vida da mulher após a menopausa vem aumentando, e nos EUA já é de cerca de 28 anos⁴, representando cerca de um terço da vida da mulher⁵. Observamos, então, um número crescente de mulheres em todo mundo vivendo um período expressivo de suas vidas durante a menopausa, que procuram os consultórios, com as solicitações e dúvidas características deste período.

A chegada do climatério e da menopausa, traz consigo os sinais característicos da falência ovariana⁶, afetando diversos órgãos e sistemas e acarretando sintomas e sinais de curto e de longo prazo. Dentre os sintomas de curto prazo, destacam-se as ondas de calor (ou fogachos); mais tardiamente ocorre a perda óssea (osteopenia e osteoporose)⁴, além de outros, como a atrofia urogenital⁷ e humor deprimido³. Estudos revelam que os sintomas do climatério variam em decorrência de fatores culturais, étnicos² e sócio-econômicos⁴. Sintomas básicos, como os fogachos, estão presentes em mulheres de todo mundo, em graus variados, sendo mais frequentes nas mulheres ocidentais que nas orientais². Assim, o hipoestrogenismo acaba por comprometer também a qualidade de vida dessa população⁶. De fato o problema é tão importante, que se considerarmos a atual composição da população dos países ocidentais, 8% têm problemas urogenitais devido ao hipoestrogenismo, e nos EUA, 20 milhões de mulheres apresentam estes sintomas dificultando seu convívio social⁷.

Um fato interessante é o nítido aumento do uso de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) nos últimos 18 anos. Na Finlândia em 1976, menos de 5% das mulheres entre 45 e 60 anos utilizavam algum tipo de TRH, sendo que treze anos mais tarde 20% delas já eram usuárias de reposição hormonal⁴. O

^a Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia

^b Hospital Materno Infantil da Secretaria Estadual de Saúde de Goiás

^c Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná

^d Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

^e Santa casa de Misericórdia do Rio de Janeiro

Correspondência: Ione Cristina Barbosa; endereço: Alameda das Orquídeas, 140 apto 1002 – Cidade Jardim – 41810-130 – Salvador – Bahia; e-mail: barboaic@terra.com.br

Medical Research Council do Reino Unido, em 1991 entrevistou 1.268 médicos que relataram que 9% das mulheres entre 40 e 64 anos já utilizavam reposição estrogênica⁸. Ao final da década de 90 cerca de 20 milhões de mulheres estavam em uso de TRH nos países ocidentais⁹. As primeiras formulações comerciais de estrogênio foram aprovadas em 1940, na busca da remissão dos sintomas climatéricos, e na década de 60, já acontecia uma pressão por parte das pacientes para a utilização de reposição hormonal⁴. Na década de 70, o conhecimento da relação entre o uso de estrogênio isolado e câncer de endométrio, foi o parâmetro que marcou a necessidade da adição do componente progestacional à TRH em pacientes com útero intacto¹⁰. Aos clássicos sintomas vasomotores, somase a atrofia urogenital (secura vaginal, dispareunia, urgência e incontinência urinária), levando a paciente a procurar auxílio especializado^{6, 11}. Frequentemente outros desconfortos estão presentes, sendo queixas comuns o humor deprimido, a ansiedade, a irritabilidade, a fadiga, a insônia, a diminuição da auto-estima e da libido³. A intervenção no estilo de vida, na situação hormonal e na integridade urogenital pode influenciar de forma significativa a redução de tais sintomas, levando a uma melhor qualidade de vida⁷. Ferguson *et al.*¹² avaliou a atitude de mulheres frente à TRH e suas razões para utilizá-la. A mais importante razão citada foi a recomendação médica; entretanto, quase a mesma importância foi dada à necessidade de eliminar os sintomas; além disso, essas pacientes referiram também um desejo de apresentar o menor número possível de sangramentos de privação.

O aumento da população de mulheres menopausadas, a procura por alívio dos sintomas e a necessidade do ginecologista em possuir boas opções terapêuticas para atendê-las, mantém o interesse na pesquisa e no aperfeiçoamento dos tratamentos disponíveis para a menopausa. Nosso objetivo no presente estudo é o de abordar o uso da combinação de estrogênios conjugados naturais (0,625mg) e acetato de medroxiprogesterona (2,5mg) na terapia hormonal para pacientes na menopausa, com útero intacto, avaliando a eficácia, tolerabilidade, padrões de sangramento e aceitabilidade do regime terapêutico descrito acima.

Material e Métodos

Este estudo multicêntrico, aberto e não-comparativo foi conduzido após a aprovação dos respectivos comitês de ética em 66 pacientes ambulatoriais que assinaram o consentimento pós-informado. Todas se encontravam na pós-menopausa (último ciclo menstrual espontâneo ocorrido há mais de 12 meses), com idade entre 45 e 65 anos, útero intacto e sem terapia hormonal nos 30 dias que antecederam ao início do estudo. A maioria das sessenta e seis mulheres participantes do estudo era de raça branca (70,3%), não fumava (95,3%) e não consumia álcool (84,4%), tinha idade média de $54 \pm 4,4$ anos. O peso médio no grupo de mulheres foi de $62 \text{ Kg} \pm 8,1$, com pressão sistólica média de $120,9 \text{ mmHg} \pm 11,2$ e diastólica média de $77,6 \text{ mmHg} \pm 8,0$. A frequência cardíaca média encontrada foi de $76,2 \pm 7,7$ batimentos por minuto.

A medicação utilizada (0,625 mg de estrogênios conjugados naturais em associação com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona) estava acondicionada em *blisters* com 28 drágeas, correspondendo a 1 ciclo de tratamento.

Antes do início e após o ciclo 13 de tratamento, foram realizadas avaliações ginecológicas completas (anamnese e exame físico com avaliação pélvica e mamária), avaliando-se também em cada visita do estudo, a pressão arterial (com a paciente sentada), a frequência cardíaca e o peso corpóreo. Antes do início do tratamento, assim como também ao final do estudo (duas semanas após o ciclo 13), foi realizada uma mamografia em todas as pacientes que não haviam feito este exame nos últimos 6 meses, e também exames laboratoriais como hemograma, urinálise e colpocitologia oncótica. Qualquer destes exames que se apresentasse fora da normalidade na segunda avaliação (após o ciclo 13 do estudo), a causa etiológica deveria ser esclarecida. Uma biópsia de endométrio também foi obtida de todas as pacientes antes do início do tratamento, além de um cartão diário mínimo de 7 dias, onde foram registrados o número e a severidade dos fogachos, a presença ou ausência de sangramentos para avaliação dos sintomas da menopausa antes do início do tratamento.

O cartão de registro diário foi mantido pelas pacientes durante todo o período do estudo, para anotação dos sintomas, ingestão diária dos comprimidos e ocorrência ou não de sangramento. Foram realizadas consultas de avaliação após o 3º, 6º, 9º e 13º ciclos de tratamento, com a observação dos dados do cartão de registro diário, peso corpóreo e pressão arterial.

Quanto aos fogachos, foram avaliados o número de episódios e severidade, registrados conforme a seguinte escala: leve, quando houvesse a sensação de calor sem transpiração e sem a interrupção das atividades; moderado, com a sensação de calor somada à transpiração, porém sem interrupção das atividades; e grave quando a sensação de calor acompanhada de transpiração levasse à interrupção das atividades da paciente.

O escore total dos fogachos para cada paciente foi calculado através da somatória da média do número de fogachos diário multiplicado pelo respectivo escore: (1) Leve; (2) Moderado; (3) Grave.

A severidade dos sangramentos vaginais foi avaliada também através de uma escala: equivalente a zero quando não houvesse sangramento ou spotting; igual a 1 na ocorrência de spotting; correspondente a 2 em presença de sangramento com ou sem spotting.

Os demais sintomas da menopausa (cefaléia, insônia, nervosismo, humor deprimido, astenia, secura vaginal, dispareunia e queimação) foram analisados seguindo-se a seguinte escala: equivalente a zero quando o sintoma estivesse ausente; igual a 1 quando fosse um sintoma leve; com valor 2 na situação de sintoma moderado e 3 quando relatado como sintoma grave.

A avaliação da aceitação do medicamento foi feita pelo cálculo da média de *drop-outs* no estudo, enquanto a tolerabilidade avaliou-se pelo percentual médio de eventos adversos. Não houve substituição das pacientes que descontinuaram o estudo antes de completar o 13º ciclo.

Vitaminas orais, cálcio e as medicações prévias com regimes estabelecidos (exceto as que, de alguma maneira, interferissem com a avaliação do estudo) foram permitidas; outras medicações foram admitidas unicamente para o tratamento de condições médicas intercorrentes, a critério do investigador. Todos os medicamentos utilizados pelas pacientes nos 3 meses anteriores ao início e durante o estudo, foram relatados nas respectivas fichas clínicas.

Estatística

A sintomatologia e qualidade de vida foram analisadas pelo *Wilcoxon Signed Ranks Test*. A incidência de sangramentos devido à terapia estrogênica/progestativa foi analisada pelo *McNemar Test*. Para identificar alterações significativas nos dados laboratoriais, no peso corporal e na pressão arterial, utilizou-se o teste t pareado. A significância aceita foi de $p < 0,05$. Estatística descritiva foi fornecida para todas as variáveis, inclusive para taxa de *drop-out*, para a opinião das pacientes e para o percentual de eventos adversos. O tamanho da amostra foi definido utilizando-se um intervalo de confiança de 95% (IC=95%) para a proporção de sangramento irregular. Como resultado, foi obtido um coeficiente de $n = 44$ mulheres.

Resultados

A duração total do estudo foi de 13 ciclos. Um total de sessenta e seis pacientes foi tratado por pelo menos um ciclo, ficando esses pacientes elegíveis para a análise de segurança. Dados de sessenta e quatro mulheres pós-menopausa foram qualificados e quantificados para a avaliação da eficácia e cinquenta e quatro delas, completaram o total de 13 ciclos do estudo.

O estudo mostrou que houve significante diminuição no escore total de fogachos (Figura 1) dos ciclos 1 ao 13 em relação ao pré-tratamento ($p < 0,01$).

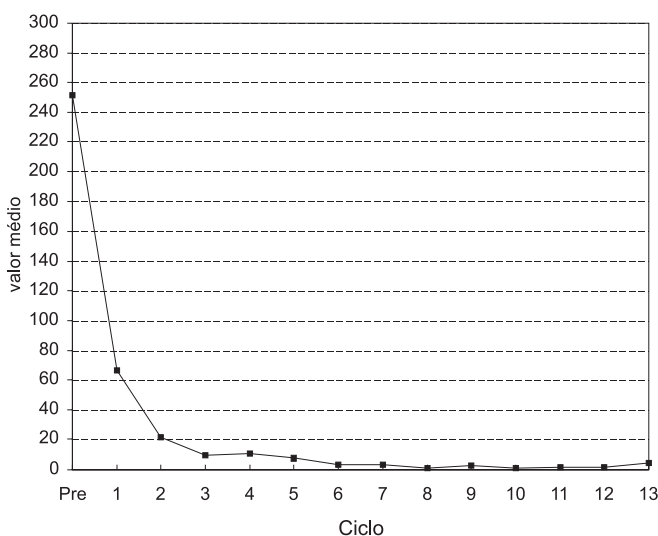


Figura 1 - Avaliação da Intensidade dos Fogachos ao Longo do Estudo
escore total

Melhora significativa também foi observada em outros sintomas da menopausa quando comparados ao pré-tratamento ($p < 0,05$), tais como insônia, nervosismo, humor deprimido, astenia e secura vaginal dos ciclos 1 ao 13; cefaléia e dispareunia no ciclo 2 e ardor vaginal do ciclo 4 ao 13.

A incidência de sangramentos também diminuiu ao longo do estudo, como podemos observar na Tabela 1 e na Figura 3. Do total de sangramentos, 53 ocorreram na primeira semana do ciclo (23% de todas as semanas com sangramento); 57 na segunda semana (24,8%); 59 na terceira semana (25,6%) e 61 aconteceram na quarta semana (26,5%). A maioria dos episódios foi de spotting ou de sangramentos discretos (94,8%), com duração de 1 a 3 dias em 62,6% das vezes, 4 a 6 dias em 27% deles e mais de 7 dias para apenas 10,4% dos sangramentos.

Tabela 1 - Percentual de pacientes com sangramento em cada um dos ciclos estudados.

Ciclo	Percentual de pacientes com sangramento
1	34,38
2	26,23
3	20,00
4	14,04
5	21,43
6	17,86
7	16,36
8	9,26
9	12,96
10	11,11
11	12,96
12	14,81
13	7,41

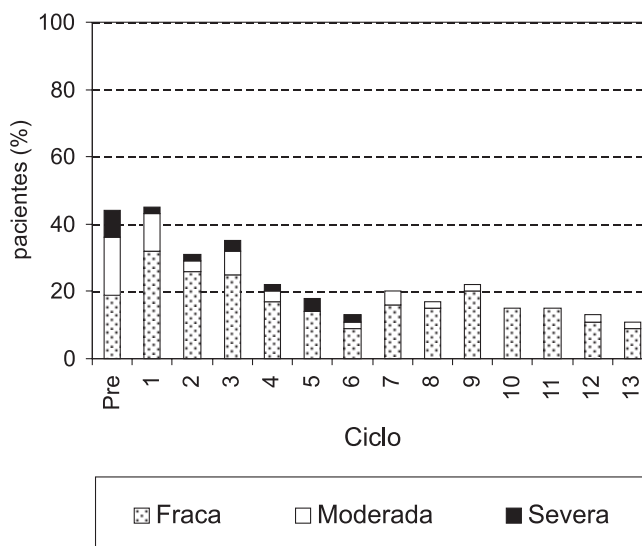


Figura 2 - Avaliação da Cefaléia Durante o Estudo
(Número e Intensidade dos Episódios)

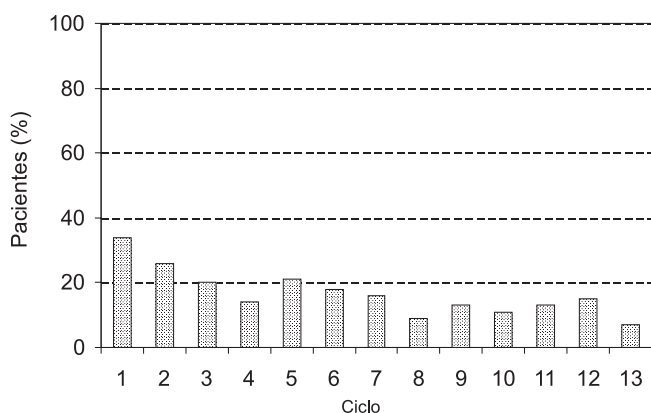


Figura 3 - Percentual de Sangramento Vaginal Observado no Decorrer do Estudo

O percentual de pacientes que não ingeriu uma ou mais drágeas da medicação variou de zero a 10,5%, sendo a maior aderência observada no ciclo 9 e a menor no ciclo 4. De modo geral, a omissão de alguma drágea da medicação ocorreu em apenas 4,9% dos ciclos.

Observou-se aumento significativo do peso, em relação ao pré-tratamento nos ciclos 3 (média de mudança de 0,4Kg), ciclo 6 (0,2Kg) e ciclo 9 (0,09Kg) ($p < 0,05$), porém este ganho não atingiu mais que 400grs em média. O exame ginecológico não mostrou nenhuma anormalidade no pós-tratamento, nem alterações significativas de pulso e pressão arterial ($p < 0,05$). Quanto aos dados hematológicos, pH urinário e colpocitologia oncótica, não encontramos alterações significativas ao final do ciclo 13, em relação ao pré-tratamento ($p < 0,05$).

As mamografias realizadas revelaram apenas um nódulo de aspecto benigno em uma paciente e um cisto periareolar em outra.

Trinta e sete mulheres (56,06%) relataram um ou mais eventos adversos durante o estudo, sendo os mais frequentes: cefaléia, mastalgia, sangramento vaginal e dor lombar.

Doze pacientes (18,18%) interromperam o estudo devido a: reações adversas (9 pacientes - dor abdominal, trombose venosa, epigastralgia, náusea, vômitos, diarreia, cefaléia e sangramento vaginal), perda de seguimento (2 pacientes) e violação do protocolo (1 paciente). Ocorreu uso de medicações concomitantes em 33 pacientes, sendo os mais frequentes: dipirona, cafeína, ácido acetilsalicílico e orfenadrina.

Discussão

Sabemos que cerca de 75% das mulheres experimentam sintomas associados ao climatério. Os únicos sintomas universalmente relatados como responsivos a estrogênioterapia são os fogachos e a sudorese noturna. Em algumas mulheres não tratadas, esses sintomas podem perdurar por mais de 20 anos¹³. A terapia de reposição estrogênica é reconhecida como tratamento efetivo das consequências agudas e crônicas da deficiência estrogênica pós-menopausa¹⁴.

Desde que a terapia estrogênica foi acrescida de progestogênicos, um número crescente de relatos tem sugerido que a TRH confere benefícios que vão além do controle dos fogachos, das alterações de humor e da secura vaginal¹⁵.

Dos muitos produtos disponíveis para o tratamento dos sintomas do climatério, os estrogênios conjugados naturais são os mais estudados¹⁶. Limouzin-Lamothe⁶ e Barrett-Connor¹³, em 1994 e 1998 respectivamente, discorreram sobre os efeitos benéficos da reposição hormonal na rotina diária das mulheres por eles estudadas.

O medicamento utilizado nesse ensaio, estrogênios conjugados naturais 0,625mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5mg, mostrou-se muito eficaz no controle dos sintomas decorrentes do hipoestrogenismo, tais como os fogachos e sintomas vaginais. De fato, neste estudo observamos ao longo dos 13 ciclos estudados que a associação estrogênios conjugados naturais 0,625mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5mg causou uma diminuição significativa de todos os parâmetros avaliados (fogachos, cefaléia, insônia, nervosismo, secura vaginal, humor deprimido, astenia, dispareunia, ardor vaginal e sangramento), o que melhorou a qualidade de vida das pacientes.

Os sangramentos em vigência de terapia de reposição hormonal (TRH), são comuns, independentemente do esquema utilizado, e também imprevisíveis, sendo causa importante da interrupção da terapia. Sangramentos na menopausa, mesmo aqueles que ocorrem em vigência da TRH, levantam suspeitas e preocupação por parte das pacientes. Segundo Hahn¹⁵ e Thomas¹⁷, 25 a 50% das mulheres que interrompem a TRH, o fazem por causa dos sangramentos. Em nosso estudo, a associação dos estrogênios conjugados naturais com acetato de medroxiprogesterona reduziu a ocorrência dos sangramentos, que em sua maioria, eram *spottings* (pequeno volume) e duravam apenas de 1 a 3 dias; o que claramente permitiu às pacientes uma melhor aderência ao tratamento.

A utilização da associação estrogênios conjugados naturais 0,625mg e acetato de medroxiprogesterona 2,5mg, também diminuiu de forma significativa todos os sintomas urogenitais estudados (dispareunia, ardor e secura vaginal). Após a terapia estrogênica, segundo a literatura, percebem-se um menor índice de infecções urinárias e o equilíbrio da homeostase com os lactobacilos vaginais⁷. Os efeitos adversos foram pouco frequentes e representaram em sua maioria, cefaléia, mastalgia, sangramento vaginal e lombalgia.

O aumento de peso observado nos ciclos 3, 6 e 9 de tratamento apesar de significativo em relação ao período anterior ao tratamento, não foi superior a 400grs em média e não foi consistente, não sendo observado nos outros meses, principalmente no final do estudo, o que é um dado extremamente positivo em mulheres nessa fase da vida, sobretudo em usuárias de TRH.

Baseado nos resultados obtidos neste estudo, concluímos que as pacientes tratadas com estrogênios conjugados naturais e acetato de medroxiprogesterona apresentaram melhora significativa dos sintomas da menopausa, em todos os parâmetros avaliados (sintomas vasomotores,

sangramentos vaginais, cefaléia, etc). O manejo diário da paciente climatérica ou menopausada, cada vez mais frequente nos consultórios de ginecologia, encontra nesta formulação terapêutica, grande valia, permitindo o alívio rápido dos vários desconfortos característicos deste período. Observamos melhora acentuada da qualidade de vida e das condições gerais de saúde, através de uma medicação eficaz no controle dos sintomas e com excelente aceitabilidade e tolerabilidade.

ABSTRACT

Objectives and Methods: This is an open label, single branch, multicentric study that assessed the efficacy, safety and tolerability of natural conjugated estrogens (0,625mg) and medroxyprogesterone acetate (2,5mg) in post-menopausal patients with intact uterus. Sixty six patients were assessed along 13 cycles for the improvement of menopausal symptoms such as hot flushes, bleedings, vaginal dryness, dyspareunia, insomnia and asthenia.

Results: The combined therapy resulted in a significant decrease in intensity of all symptoms. The frequency of adverse reactions was low and the combined medication was well accepted and tolerated.

UNITERMS: Natural Conjugate Estrogens; Medroxyprogesterone, HRT; Vasomotor Symptoms; Hypoestrogenism

Agradecimentos

Agradecemos a participação dos demais investigadores, que também participaram deste estudo:

Altamiro Araújo Campos, Estephan José Moana, João Sabino Pinto Neto, Sebastião Freitas de Medeiros.

Agradecemos também a Maristela S. Precivale pela análise estatística, e a Rosana de Cássia Pagliarini e Iolanda Fernandes de Oliveira, Assistentes de Pesquisa Clínica da Wyeth Brasil, pela monitorização do estudo.

Referências Bibliográficas

1. **World Bank.** World development report, 1993: investing in health. New York: Oxford University Press; 1993
2. **Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD, Chiu LM;** The kinmen women-health investigation (KIWI): a menopausal study of a population aged 40-54. *Maturitas* 2002; 42 (Suppl 1): S51-8.
3. **Pearlstein TB;** Hormones and depression: what are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2): 646-53.
4. **Thompson W;** Estrogen replacement therapy in practice: trends and issues. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(3): 990-3.
5. **Wright HJ;** The female perspective: Women's attitudes toward urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(5): 250-3.
6. **Limouzin-Lamothe MA, Mairon N, Joyce CRB, Le Gal M;** Quality of life after the menopause: influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(2): 618-24.
7. **Samsioe G,** Urogenital aging – a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: S245-9.
8. **Wilkes HC; Meade TW;** Hormone replacement therapy in general practice: a survey of doctors in the MRC's general practice research framework. *Br Med J* 1991; 302: 1317-20.
9. **Beral V, Banks E, Reeves G;** Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-44.
10. **World Health Organization Scientific Group.** Research on the menopause. Geneve: World Health Organization, 1981: 53-68.
11. **Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C, Skarinsky D,** Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 7-12.
12. **Ferguson KJ, Hoegh C, Johnson S.** estrogen replacement therapy: a survey of women's knowledge and attitudes. *Arch Intern Med* 1989; 149:133-6.
13. **Barrett-Connor E:** Hormone replacement therapy. *Br Med J* 1998; 317: 457-461.
14. **Utian WH, Burry KA, Archer DF, Gallangher JC.** Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 71-9.
15. **Hahn RG;** Compliance considerations with estrogen replacement: Withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1854-1858.
16. **Gallangher JC;** Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss. *Rheumatic Dis Clin North Am* 2001; 27(1): 143-162.
17. **Thomas AM, Hickey M, Fraser IS;** Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy. *Hum Reprod* 2000, 15 (suppl.3): 7-17.

Conflito de interesses: O fármaco utilizado neste ensaio clínico foi cedido pelos Laboratórios Wyeth-Whitehall Ltda.

Recebido em: 01/07/2003

Aprovado em: 30/08/2003

Incidência de eventos adversos e seu impacto sobre a descontinuidade do tratamento entre mulheres tratadas com raloxifeno ou terapia da reposição hormonal

Impact of Adverse Events on Discontinuation Among Postmenopausal Women Treated with Raloxifene or Estrogen-Progestin

César E Fernandes¹, Javier San Martín², Fausto Garmendia³, Marise Lazaretti-Castro⁴, Fernando Freitas⁵, Michelle McNabb², Max Saráchaga⁶, Marcia J Kayath⁷

RESUMO

Objetivo: Avaliar os perfis de eventos adversos do tratamento com raloxifeno e com reposição hormonal e seu impacto sobre a descontinuidade entre mulheres na pós-menopausa com 60 anos ou mais.

Desenho: Mulheres na pós-menopausa com osteopenia ou osteoporose vivendo na América Latina foram randomizadas para tratamento com raloxifeno 60 mg/dia (RLX, n=140) ou terapia hormonal combinada contínua (TRH, n=140) neste estudo aberto, de um ano. A frequência e o tempo até a descontinuidade de todos os eventos adversos (EA) espontâneos e dos nove eventos adversos solicitados (sangramento uterino, ondas de calor, sensibilidade mamária, suores noturnos, sensação de inchaço, desconforto pélvico, transtornos do humor, câibra nas pernas, e secura vaginal) foram determinados para ambos os grupos. Um Questionário de Qualidade de Vida Específico para Menopausa (*Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire* (MENQOL)) também foi completado.

Resultados: Sensibilidade mamária e sangramento vaginal foram os EAs mais frequentes entre as usuárias de TRH, enquanto ondas de calor foram mais frequentes entre as pacientes tratadas com RLX ($p<0,001$). Não houve diferenças entre os grupos em relação a outros EAs. As pacientes recebendo RLX apresentaram menor probabilidade de descontinuar o tratamento devido a um EA espontâneo ou solicitado (4% vs. 18%, $p<0,001$). Das pacientes recebendo RLX, 0,7% descontinuaram o tratamento devido a um EA solicitado (câibra nas pernas) e 3,6% devido a um EA espontâneo. As pacientes recebendo TRH descontinuaram devido a sangramento vaginal (5,7%), sensibilidade mamária (2,1%), transtornos do humor (0,7%) ou a um EA espontâneo (9,3%). A probabilidade de descontinuidade por qualquer razão foi menor entre as pacientes recebendo RLX (RR=0,60; 95% CI, 0,40-0,89). A maioria dos sub-escores do MENQOL melhoraram no final do tratamento em ambos os grupos.

Conclusão: Mulheres na pós-menopausa com 60 anos ou mais, com baixa massa óssea e recebendo RLX apresentaram menor probabilidade de descontinuar o tratamento devido a um EA que as recebendo TRH. Conseqüentemente, o tratamento com RLX pode melhorar a aderência ao tratamento a longo-prazo.

UNITERMOS: raloxifeno; terapia de reposição hormonal; sensibilidade mamária; eventos adversos; descontinuidade

Introdução

A continuação no tratamento da osteoporose é importante para a obtenção dos benefícios a longo-prazo da terapia e, em última análise, na prevenção de fraturas. O raloxifeno,

um modulador seletivo do receptor de estrógeno, é aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose em vários países, enquanto a terapia de reposição hormonal (TRH) é aprovada para o tratamento de sintomas da pós-menopausa e também para a prevenção da osteoporose. Tanto o raloxifeno como a TRH atuam via receptores de estrógenos e são conhecidos por prevenir a perda óssea em mulheres na pós-menopausa (1,2). Contudo, diferem-se em seus efeitos sobre o sistema cardiovascular e os tecidos reprodutores, entre eles as mamas e o útero (3-10), podendo essas diferenças influenciar diretamente a incidência de eventos adversos.

Mulheres em faixa etária mais avançada diferem das mais jovens quanto às razões para o início e término da TRH. Foi mostrado que mulheres mais velhas são mais prováveis de descontinuar a TRH que as mais jovens, sendo a razão principal da descontinuidade precoce os eventos adversos do tratamento, particularmente sangramento vaginal (11). Os resultados de um estudo prospectivo com mulheres de 60 anos de

1. Hospital Pérola Byington, São Paulo
2. Eli Lilly, Indianapolis, EUA
3. Disciplina de Endocrinologia, Universidad nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
4. Disciplina de Endocrinologia, Universidade Federal de São Paulo
5. Serviço de Ginecologia Hospital de Clínicas Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
6. Eli Lilly, México
7. Eli Lilly, Brasil
Autor Correspondente:
Dr César Eduardo Fernandes
Rua Pedro Vitor Massote, 18 - Parque dos Príncipes
São Paulo - SP - CEP: 05396-420
Fone: 11-37811188
E-mail: clincef@uol.com.br

idade ou mais também mostrou que a descontinuidade do tratamento com estrogênio nessa população mais idosa de mulheres é alta, com 72% delas descontinuando o tratamento em até 2 anos do início da terapia (12). Mulheres recebendo raloxifeno apresentaram probabilidade 25% menor de descontinuar sua medicação que as recebendo estrogênio (12).

O presente estudo é o primeiro estudo prospectivo desenhado para avaliar o perfil de eventos adversos do raloxifeno comparado à terapia de reposição hormonal combinada contínua oral (TRH), entre mulheres na pós-menopausa, com 60 anos ou mais e baixa massa óssea, e determinar seu impacto potencial sobre a descontinuidade do tratamento. Testamos a hipótese de que o tratamento com raloxifeno resulta em uma taxa de descontinuidade menor que o tratamento com TRH devido a uma menor incidência de eventos adversos. Os resultados mamográficos para essa mesma população já foram previamente relatados (13). Em resumo, 27,4% das pacientes tratadas com TRH mostraram um aumento da densidade mamária comparadas a 0,9% do grupo com raloxifeno ($p < 0,001$). Descrevemos aqui a incidência de eventos adversos em mulheres na pós-menopausa tratadas com raloxifeno ou TRH e o efeito consequente sobre a descontinuidade do tratamento nessa população.

Métodos

Desenho do estudo e pacientes

O estudo foi um ensaio randomizado, paralelo (H3S-MC-GGJJ), realizado em 11 centros distribuídos em 5 países da América Latina (Argentina, Brasil, México, Peru e Porto Rico). Mulheres na pós-menopausa com útero e 60 anos de idade ou mais foram elegíveis para o estudo. As mulheres tinham que estar na menopausa há no mínimo 5 anos, sem história de câncer, trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou acidente cardiovascular, e sem sintomas de pós-menopausa graves ou suficiente para requerer terapia estrogênica. Mulheres que tivessem recebido tratamento com estrogênos, anti-estrogênos, progesterona, andrógenos, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno ou tibolona nos últimos 2 meses antes da admissão, independente da duração, ou nos últimos 6 meses, caso a duração do tratamento fosse superior a 1 mês, também foram excluídas. As mulheres que satisfaziam esses critérios de inclusão iniciais foram matriculadas no estudo. Após entrarem no estudo, foram feitas medidas da densidade mineral óssea (DMO) e as participantes realizaram uma mamografia, ultra-som transvaginal (UTV) e um Papanicolaou. Apenas mulheres com osteopenia ou osteoporose, definidas como DMO na coluna ou no colo femoral um ou mais desvios padrão (DP) abaixo da massa óssea média de referência para mulheres adultas jovens sadias ($\text{Escore-T} \leq -1$), foram elegíveis para a inclusão. Aquelas com quaisquer achados clinicamente relevantes questionáveis nos exames mamário ou pélvico foram excluídas da participação.

As mulheres satisfazendo todos os critérios de inclusão foram designadas randomicamente para receber raloxifeno

60 mg/dia (EVISTA[®]) ou TRH oral, consistindo de estrogênio equino conjugado 0,625 mg/dia e acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/dia (Premelle[®]), por 12 meses. A distribuição foi realizada através de um serviço de randomização central, e nem o investigador nem a participante podiam influenciar a designação do tratamento.

Um mês após o início do tratamento e em cada visita clínica subsequente, as pacientes foram solicitadas a auto-classificar a ocorrência e a severidade de nove eventos adversos solicitados como nenhuma, leve, moderada ou intensa. Esses eventos solicitados foram escolhidos com base em 3 critérios: (i) eventos previamente associados à TRH (sangramento vaginal, sensibilidade mamária, e sensação de inchaço); (ii) eventos previamente associados ao tratamento com raloxifeno (ondas de calor, suores noturnos, e câibra nas pernas); e (iii) eventos comumente relatados por mulheres na pós-menopausa mas não necessariamente relacionados à TRH ou ao tratamento com raloxifeno (transtornos do humor, desconforto pélvico e secura vaginal).

Para avaliar o impacto do tratamento sobre a qualidade de vida relacionada à saúde, as pacientes também deviam responder um questionário de qualidade de vida específico para a menopausa (MENQOL) (14), que foi traduzido para o espanhol e para o português. Esse questionário foi respondido na randomização, durante uma visita intermediária e no final do estudo. O questionário consistia de 29 perguntas sobre quatro domínios: vasomotor (avaliação da presença e intensidade de ondas de calor), psico-social (incluindo perguntas relacionadas à memória, ansiedade, depressão), físico (avaliação de sintomas gerais incluindo flatulência, inchaço, cansaço, falta de energia, alterações cutâneas e sintomas urinários), e sexual (avaliação da libido, ressecamento vaginal durante a relação e fuga de intimidade). Para cada item, os escores variavam de 1 a 8, com os escores mais baixos indicando melhor qualidade de vida. Outras duas perguntas, específicas para sensibilidade mamária e sangramento vaginal, também foram incluídas e classificadas de forma similar.

A espessura endometrial foi determinada por ultrassonografia transvaginal (UTV), realizada no início e na avaliação final do estudo.

O protocolo foi revisto e aprovado pelos comitês de ética em pesquisa locais apropriados e todas as pacientes incluídas no estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo, conforme os princípios descritos na Declaração de Helsinki.

Análise Estatística

As comparações dos efeitos por grupo de tratamento foram feitas usando um teste qui-quadrado para frequências e um teste-t para médias. A severidade do evento adverso solicitado foi comparada entre os grupos de tratamento usando um teste Cochran-Mantel-Haenzel. Os dados iniciais sobre a ocorrência e severidade de eventos adversos solicitados não foram coletados, sendo que análises das alterações em rela-

ção ao início não puderam ser realizadas. Se para uma paciente faltassem informações sobre todos os eventos adversos solicitados em todas as visitas, a paciente era excluída do denominador do evento adverso solicitado. As alterações em relação ao início para os sub-escores do MENQOL foram feitas usando um teste-t pareado para dados normalmente distribuídos, e um teste categórico marcado (*signed rank*) para dados não-normalmente distribuídos. As diferenças entre os grupos de tratamento nas alterações em relação ao início foram determinadas usando métodos de análise de variância (ANOVA). Os dados de espessura endometrial foram distorcidos e assim, nesse caso, a ANOVA foi realizada sobre dados rank-transformados. As comparações entre os grupos de tratamento para tempo até o evento/descontinuidade foram feitas usando um teste log-rank não-ajustado. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se $p < 0,05$.

Resultados

Das 356 pacientes incluídas no estudo, 280 foram matriculadas e randomizadas para raloxifeno ($n=140$) ou TRH ($n=140$). As características clínicas e demográficas iniciais dos grupos de tratamento foram similares (Tabela 1), confirmando assim o sucesso da randomização. Duzentas e sete pacientes completaram o protocolo e 73 descontinuaram devido a um evento adverso, mudaram-se e foram perdidas no acompanhamento, descontinuaram por conta própria ou por conselho médico, ou violaram o protocolo.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas iniciais de todas as pacientes randomizadas

Característica	Raloxifeno (n=140)	TRH (n=140)	valor de p*
Idade (anos)	66,9 ± 5,3	66,4 ± 4,5	0,352
Anos na pós-menopausa	18,2 ± 7,3	17,5 ± 6,2	0,371
Peso (kg)	65,3 ± 10,8	64,4 ± 10,7	0,487
História de TRH % (n)	21 (138)	22 (139)	0,839
Fumantes %	5	8	0,330
Origem, %			0,712
Africana (Negra)	3	5	
Caucasiana	29	30	
Hispanica	56	55	
Outra	13	10	
Escore-T da coluna vertebral	-2,63 ± 1,3	-2,44 ± 1,0	0,250
Escore-T do colo femoral	-1,95 ± 0,9	-1,74 ± 0,9	0,096
Espessura endometrial (mm)	2,10	2,50	0,749

*os valores de p são baseados em um teste qui-quadrado ou um teste-t. A menos que indicado de outra forma, os dados representam a média ± DP.

Dentre as 280 pacientes randomizadas, 55% tiveram no mínimo um novo evento adverso espontâneo ou relatara aumento na severidade de um evento preexistente após o início

do tratamento. A incidência de eventos adversos foi similar para ambos os tratamentos ($p=0,852$).

As informações sobre eventos adversos solicitados para todos os nove eventos foram ausentes para 5 pacientes tratadas com raloxifeno e 7 tratadas com TRH entre todas as visitas, e essas pacientes foram excluídas do denominador de eventos adversos solicitados. A incidência de eventos adversos solicitados foi significativamente maior no grupo com TRH comparada ao grupo com raloxifeno ($p < 0,001$; Tabela 2). Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento em relação ao relato de câibra nas pernas, sensação de inchaço, transtorno do humor, suores noturnos ou ressecamento vaginal.

Tabela 2 - Porcentagem de pacientes relatando um evento adverso solicitado, leve, moderado ou intenso, durante o tratamento.

Evento adverso solicitado*	Raloxifeno (n=135)	TRH (n=133)
Sensibilidade mamária		
Leve	16,3	35,3
Moderada	5,2	33,1
Intensa	0,7	9,0
Ondas de calor		
Leves	22,2	12,8
Moderadas	13,3	3,8
Intensas	5,2	0,8
Sangramento vaginal		
Leve	1,5	34,6
Moderado	0,7	18,0
Intenso	0,0	6,8
Desconforto pélvico		
Leve	13,3	35,3
Moderado	18,1	10,5
Intenso	2,2	6,0
Qualquer Evento Adverso Solicitado	84	97

* Os eventos solicitados tabulados são apenas aqueles mostrando uma diferença significativa entre os grupos de tratamento na frequência geral de relatos ($p < 0,001$ em todos os casos).

No grupo tratado com TRH, 77% relataram sensibilidade mamária em algum momento do estudo comparadas a apenas 22% das tratadas com raloxifeno ($p < 0,001$; Tabela 2). Além disso, a sensibilidade mamária ocorreu significativamente mais cedo no grupo tratado com TRH (dia mediano de início: 17 no grupo tratado com TH e 58 no grupo tratado com raloxifeno; $p < 0,001$).

A incidência e a severidade geral do sangramento vaginal foi significativamente maior no grupo tratado com TRH ($p < 0,001$; Figura 1) e, nesse grupo, o início mediano do sangramento vaginal foi de 50 dias. Setenta e três pacientes recebendo TRH tiveram sangramento vaginal durante os primeiros 6 meses, e trinta e seis tiveram sangramento subsequentemente. No grupo tratado com raloxifeno, apenas 3 paci-

entes relataram sangramento vaginal durante o período do estudo. Desconforto pélvico foi relatado mais frequentemente entre usuárias de TRH que entre usuárias de raloxifeno (52% vs. 24%; $p<0,001$; Tabela II) e sangramento vaginal esteve presente em dois terços das pacientes tratadas com TRH relatando desconforto pélvico.

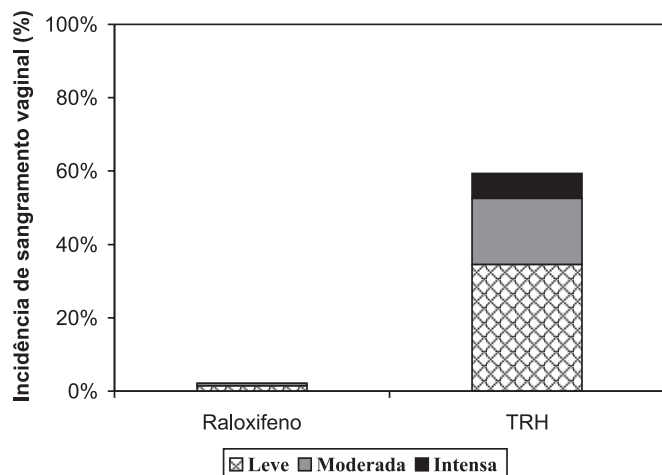


Figura 1 - Efeito do raloxifeno ou da TRH sobre a incidência e severidade do sangramento vaginal. A severidade do sangramento vaginal é considerada leve, moderada ou intensa. O asterisco indica diferença significativa na incidência de sangramento vaginal entre os grupos tratados com raloxifeno e TRH ($p<0,001$).

Um número maior de pacientes tratadas com raloxifeno relatou ondas de calor durante o período de estudo comparado a pacientes tratadas com TRH (41% vs. 17%; $p<0,001$; Tabela 2). Ondas de calor moderadas ou severas também foram mais frequentemente relatadas pelas pacientes recebendo raloxifeno versus TRH (19% vs. 5%; $p<0,001$). Contudo, nenhuma paciente em nenhum grupo de tratamento interrompeu o tratamento devido a ondas de calor, e não houve diferença entre os grupos em termos de tempo até o evento entre as pacientes relatando ondas de calor. Em geral, o tempo médio para o relato de ondas de calor foi cerca de 55 dias após o início do tratamento. Não houve diferença significativa entre os grupos no relato de outros eventos solicitados, ou seja, suores noturnos, ressecamento vaginal, câibra nas pernas, sensação de inchaço ou transtornos do humor.

Para o questionário MENQOL, os escores de cada domínio no início do estudo não diferiam significativamente entre os grupos de tratamento. Para os escores vasomotores, houve uma melhora significativa em relação ao início nas mulheres recebendo TRH ($p<0,001$), mas não houve alteração significativa nas recebendo raloxifeno. Para ambos os grupos tratados com raloxifeno e TRH, houve uma melhora significativa nos sub-escores psico-social ($p<0,001$), físico ($p<0,001$), e sexual ($p=0,004$ e $p<0,001$, respectivamente), e não houve diferenças significantes entre os grupos de tratamento na alteração em relação ao início. A ocorrência e a severidade da sensibilidade mamária aumentaram significativamente em relação ao início nas mulheres recebendo TRH ($p=0,002$), mas não nas recebendo raloxifeno.

Da mesma forma, a ocorrência e a severidade de sangramento vaginal aumentou significativamente em relação ao início nas mulheres recebendo TRH ($p<0,001$) mas não nas recebendo raloxifeno.

Comparadas a pacientes recebendo TRH, as recebendo raloxifeno apresentaram menor probabilidade de descontinuar o tratamento em decorrência de eventos adversos espontâneos ou solicitados (aproximadamente 4% vs. 18%, $p<0,001$; Tabela 3). A probabilidade de descontinuidade por qualquer razão também foi significativamente menor entre as pacientes recebendo raloxifeno (RR=0,60; IC=95%, 0,40-0,89) e, das que descontinuaram, as tratadas com raloxifeno descontinuaram mais tarde no estudo ($p=0,006$; Figura 2).

Tabela 3 - Razões para descontinuidade em cada grupo de tratamento.

	Raloxifeno (n=140)	TRH (n=140)	valor de p*
Tratamento descontinuado, n (%)	27 (19,2)	46 (32,9)	0,010
Evento Adverso (EA) Solicitado, n (%)	1 (0,7)	12 (8,6)	0,002
Sangramento Vaginal, n	0	8	
Sensibilidade Mamária, n	0	3	
Transtorno do Humor, n	0	1	
Câibra nas Pernas, n	1	0	
Evento Adverso Espontâneo, n (%)	5 (3,6)	13 (9,3)	0,051

*os valores de p são baseados em um teste log-rank não-ajustado

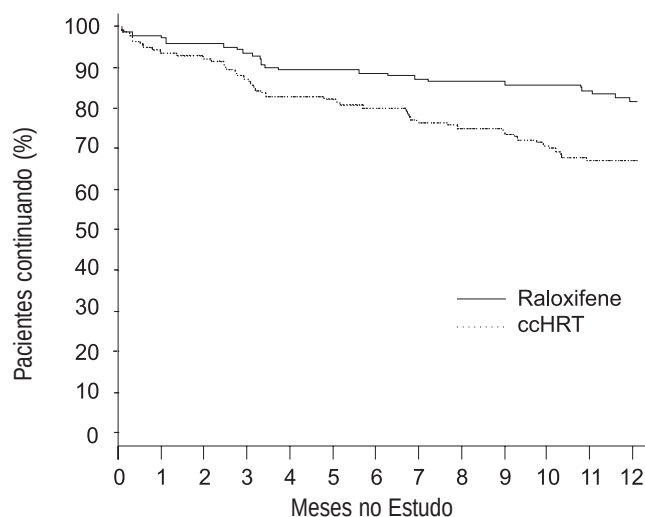


Figura 2 Tempo até a descontinuidade para pacientes nos grupos de tratamento com raloxifeno e TRH. As pacientes descontinuaram significativamente mais cedo no grupo tratado com TRH ($p=0,006$). A probabilidade de descontinuidade foi significativamente menor entre as pacientes recebendo raloxifeno (RR=0,60; 95% CI, 0,40-0,89).

Pacientes recebendo TRH tiveram um aumento maior na espessura endometrial que as tratadas com raloxifeno ($p=0,002$). Dois casos de hiperplasia endometrial foram relatados no grupo recebendo TRH, mas não houve casos no grupo tratado com raloxifeno ($p>0,05$).

Discussão

No presente estudo, mulheres na pós-menopausa com 60 anos ou mais e baixa DMO tratadas com raloxifeno tiveram taxas de descontinuidade menores comparadas a mulheres recebendo TRH. Além disso, o tratamento com raloxifeno resultou em um número menor de relatos de eventos adversos solicitados que a TRH, mais notavelmente em relação a sensibilidade mamária e sangramento vaginal.

Aproximadamente 20% do grupo em raloxifeno e 75% do grupo em TRH relatou sensibilidade mamária em algum momento do período de 12 meses de tratamento, como já previamente relatado (13). Esses valores são mais altos que os previamente relatados para mulheres na pós-menopausa recebendo raloxifeno (3-7%) (10, 15) ou TRH (16-32%) (15). No presente estudo, as mulheres foram questionadas proativamente sobre a ocorrência de sensibilidade mamária e sua severidade ao invés de relatá-la espontaneamente, o que pode explicar a incidência mais alta neste estudo. Foi previamente relatado que a incidência de sensibilidade mamária moderada ou intensa nessa população de estudo era de 42% para pacientes recebendo TRH comparada a apenas 6% para as recebendo raloxifeno (13). Esses valores são mais consistentes com aqueles previamente documentados para relato espontâneo de eventos adversos (9, 15).

Sangramento vaginal também foi relatado mais freqüentemente nas pacientes recebendo TRH comparado ao raloxifeno (59% vs. 2%). Aproximadamente 40% das mulheres na pós-menopausa iniciando uma terapia de combinação contínua de estrógeno-progesterona terão sangramento, tipo menstrual ou de escape, durante os primeiros 4 a 6 meses de tratamento (16, 17). Além disso, algumas mulheres têm uma freqüência maior de sangramento irregular (6), o que pode reduzir a aderência (18). Por outro lado, os resultados de estudos controlados com placebo têm mostrado que, ao contrário da TRH, o raloxifeno não está associado com sangramento vaginal (1, 6-8, 19).

Ao contrário das pacientes recebendo TRH, as recebendo raloxifeno não tiveram um aumento significativo na espessura endometrial. Isso está de acordo com achados anteriores (1, 6-8, 15, 19) e comprova o perfil uterino superior do raloxifeno sobre a TRH.

No presente estudo, o tratamento com raloxifeno foi associado a uma incidência maior de ondas de calor que o tratamento com TRH (41% vs. 17%), embora as ondas de calor não tenham sido uma razão para descontinuar o tratamento em nenhum dos grupos. Essa incidência é mais alta que a relatada em um estudo anterior, no qual a incidência de ondas de calor associadas ao uso de raloxifeno foi de 10-12% comparada a 6% no grupo placebo (20). Novamente, a incidência mais alta de ondas de calor relatada no presente estudo pode ser devido às pacientes terem sido ativamente questionadas sobre a presença desse evento adverso. Neste estudo, a porcentagem de mulheres tratadas com raloxifeno relatando ondas de calor intensas ou moderadas (19%) foi mais consistente com os 10-29% previamente relatados para o relato espon-

tâneo do evento adverso (1, 15, 20). Além disso, é possível que houvesse uma incidência inicial incommumente alta de ondas de calor nessa população de estudo, com qualquer diferença possível entre os efeitos do tratamento sendo exacerbada pela ação da TRH em aliviar esse sintoma da menopausa. Contudo, sem os dados iniciais, isso não pode ser confirmado.

A avaliação da qualidade de vida, medida por um questionário específico para a menopausa, mostrou que o grupo em TRH teve uma melhora maior nos escores vasomotores em relação ao início, e isso era esperado. Contudo, o tratamento com raloxifeno não piorou os escores vasomotores. Não houve diferença entre os grupos de tratamento em relação à função física, psico-social ou sexual. Na verdade, em ambos os grupos, houve uma melhora significativa nos aspectos psico-social, físico e sexual da qualidade de vida em relação ao início, embora, sem um grupo placebo, não possamos atribuir esse efeito totalmente ao tratamento intervencionista.

As pacientes tratadas com raloxifeno mostraram uma taxa menor de descontinuidade do tratamento e apresentaram menor probabilidade de descontinuar devido a eventos adversos espontâneos e solicitados que as pacientes tratadas com TRH por 12 meses. As principais razões de descontinuidade no grupo tratado com TRH foram sensibilidade mamária e sangramento vaginal. Sangramento vaginal irregular já havia sido citado como a principal razão para descontinuidade da TRH em mulheres tanto jovens como mais velhas na pós-menopausa (11, 21-24). Entre mulheres usando TRH, os resultados dos estudos têm mostrado que apenas 30%-40% continua a tomar a medicação após 1 ano (12, 25), e mulheres com mais de 65 anos são menos aderentes que mulheres com 50-55 anos de idade (11). Outros efeitos indesejados do tratamento com TRH que promovem a descontinuidade incluem inchaço, ganho de peso, dores de cabeça, alterações no humor e sensibilidade mamária (25). Diferentemente, a análise de oito estudos randomizados de raloxifeno mostrou que a taxa de descontinuidade geral e a taxa de descontinuidade devido a eventos adversos para pacientes tratadas com raloxifeno não diferem significativamente das taxas de pacientes tratadas com placebo (15).

Há algumas limitações no presente estudo. O estudo foi aberto, o que pode potencialmente influenciar o relato de eventos adversos, as respostas ao questionário MENQOL e à descontinuidade do estudo. O questionário MENQOL originalmente foi desenvolvido usando dados de mulheres inglesas com 47 a 62 anos de idade, que estavam há 2 a 7 anos na pós-menopausa (14). Como alguns eventos adversos foram solicitados, existe a probabilidade de ter ocorrido um aumento nos relatos desses eventos, como discutido anteriormente. Na verdade, os resultados de estudos anteriores controlados com TRH, nos quais o relato de eventos adversos não foi solicitado, comprovam uma incidência menor desses eventos adversos (15). Além disso, a incidência de eventos solicitados não foi relatada no início, sendo que se deve ter cuidado em realizar conclusões diretas sobre o efeito do tratamento. Como essa população consistia de mulheres na pós-menopausa com 60 anos ou mais de 5 países latino-americanos, a

possibilidade de se extrapolar com sucesso os resultados deste estudo para outras populações pode ser questionada. Contudo, as comparações entre os grupos de tratamento dentro deste estudo ainda são válidas e fornecem dados adicionais para aumentar nossa compreensão sobre o perfil de eventos adversos do SERM raloxifeno e da TRH.

Conclusões

Entre mulheres na pós-menopausa com 60 anos de idade ou mais com baixa massa óssea, o tratamento com raloxifeno por 12 meses resultou em um número significativamente menor de relatos de eventos adversos solicitados que a TRH, especialmente em relação à sensibilidade mamária e ao sangramento vaginal. Pacientes tratadas com raloxifeno relataram mais ondas de calor, mas a maioria dos casos foi leve ou moderada e nenhuma paciente descontinuou o tratamento devido a ondas de calor. As pacientes usando raloxifeno descontinuaram menos o tratamento devido a eventos adversos espontâneos e solicitados do que pacientes recebendo TRH. Conseqüentemente, o tratamento com raloxifeno, ao contrário da TRH, pode melhorar a aderência a longo-prazo ao tratamento.

ABSTRACT

Objective: To assess adverse event profiles of raloxifene and hormone replacement therapy and their potential impact on discontinuation among postmenopausal women ≥ 60 years.

Design: Postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis living in Latin America were randomized to raloxifene 60 mg/d (RLX, n=140) or oral continuous combined hormone therapy (HRT, n=140) in this one-year, open-label study. The frequency and time-to-discontinuation of all spontaneous adverse events (AE) and the nine solicited AE (uterine bleeding, hot flashes, breast tenderness, night sweats, bloated feeling, pelvic discomfort, mood disorders, leg cramps, and vaginal dryness) were determined for both groups. A Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) was also completed.

Results: Breast tenderness and vaginal bleeding were the most frequent AE among HT users, whereas hot flashes were more frequent among RLX-treated patients ($p<0.001$). There were no differences between groups with regards to other AE. Patients receiving RLX were less likely to discontinue due to spontaneous or solicited AE (4% vs. 18%, $p<0.001$). Of those receiving RLX, 0.7% discontinued due to solicited AE (leg cramps) and 3.6% due to spontaneous AE. Patients receiving HT discontinued due vaginal bleeding (5.7%), breast tenderness (2.1%), mood disorders (0.7%) or spontaneous AE (9.3%). The likelihood of discontinuation for any reason was lower among patients receiving RLX (RR=0.60; 95% CI, 0.40-0.89). There was an improvement in most MENQOL subscores from baseline in both treatment groups.

Conclusion: Postmenopausal women ≥ 60 years, with low bone mass and receiving RLX are less likely to discontinue treatment due to AE than those receiving HT. Consequently, treatment with RLX might improve long-term therapy adherence.

UNITERMS: raloxifene; hormone replacement therapy; breast tenderness; adverse events; discontinuation

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Sherie Dowsett pela revisão, orientação e assistência na escrita técnica no esboço deste manuscrito, à Dra. Roberta Secrest pela revisão e orientação sobre o manuscrito, e aos Drs. John R. Hilditch e Jacqueline Lewis, da Universidade de Toronto, Canadá, pelo uso do questionário MENQOL.

Além dos Drs. Cesar E Fernandes, Fausto Garmendia, Marise Lazaretti-Castro, Fernando Freitas e Francisco Bandeira, os seguintes também foram investigadores principais: Valerie P. Jackson, MD, Sebastian Carranza-Lira, MD, Pedro Figueroa-Casas, MD, Josefina Romaguera, MD, Roberto Italo Tozzini, MD, e Alfonso Murillo-Urbe, MD. Este estudo foi patrocinado pela Eli Lilly and Company.

Referências Bibliográficas

1. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997;337:1641-7.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
3. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 1998;279:1445-51.
4. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al. The Effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:214-8.

5. **Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al.** Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287:847-57.
6. **Davies GC, Huster WJ, Shen W, et al.** Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women. *Menopause*. 1999;6:188-95.
7. **Cohen FJ, Watts S, Shah A, Akers R, Plouffe L.** Uterine effects of three-year raloxifene therapy in postmenopausal women younger than age 60. *Obstet Gynecol*. 2000;95:104-10.
8. **Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK.** A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol*. 2000;95:95-103.
9. **Cummings S, Eckert S, Krueger K, et al.** The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA*. 1999;281:2189-97.
10. **Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al.** Continued Breast Cancer Risk Reduction in Postmenopausal Women Treated with Raloxifene: 4-year Results from the MORE Trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65:125-34.
11. **Ettinger B, Pressman A, Silver P.** Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. [erratum appears in *Menopause* 2000 Mar-Apr;7(2):135.]. *Menopause*. 1999;6:282-9.
12. **Kayser J, Ettinger B, Pressman A.** Postmenopausal hormonal support: discontinuation of raloxifene versus estrogen. *Menopause*. 2001;8:328-32.
13. **Jackson VP, San martin JA, Secrest RJ, et al.** Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. In Press
14. **Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al.** A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties [published erratum appears in *Maturitas* 1996 Nov;25(3):231]. *Maturitas*. 1996;24:161-75.
15. **Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M.** Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol*. 1999;93:558-65.
16. **Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F.** Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol*. 1994;83:686-92.
17. **Doren M.** Hormonal replacement regimens and bleeding. *Maturitas*. 2000;34:Suppl-23.
18. **Ryan PJ, Harrison R, Blake GM, Fogelman I.** Compliance with hormone replacement therapy (HRT) after screening for post menopausal osteoporosis [see comments]. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:325-8.
19. **Fugere P, Scheele WH, Shah A, Strack TR, Glant MD, Jolly E.** Uterine effects of raloxifene in comparison with continuous-combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:568-74.
20. **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al.** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*. 1999;282:637-45.
21. **Achieving long-term continuance of menopausal ERT/HRT: consensus opinion of the North American Menopause Society.** *Menopause*. 1998;5:69-76.
22. **Vihtamaki T, Savilahti R, Tuimala R.** Why do postmenopausal women discontinue hormone replacement therapy? *Maturitas*. 1999;33:99-105.
23. **Simon JA, Symons JP, femhrt S, I.** Unscheduled bleeding during initiation of continuous combined hormone replacement therapy: a direct comparison of two combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol to medroxyprogesterone acetate and conjugated equine estrogens. *Menopause*. 2001;8:321-7.
24. **Odmark IS, Jonsson B, Backstrom T.** Bleeding patterns in postmenopausal women using continuous combination hormone replacement therapy with conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate or with 17beta-estradiol and norethindrone acetate. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:1131-8.
25. **Ravnikar VA.** Compliance with hormone replacement therapy: Are women receiving the full impact of hormone replacement therapy preventative health benefits? *Women's Health Issues*. 1992;2:75-82.

Recebido em: 01/07/2003

Aprovado em: 30/09/2003

Efeitos de um Implante de Acetato de Nomegestrol, um derivado de 19-nor-progesterona, na Função Tireoidiana

Effects of an implant of nomegestrol acetate, a 19-nor-progesterone derivative, on thyroid function

Ione Cristina Barbosa¹, E.M. Coutinho¹, C. Athayde, Sven-Eric Olsson², Ulf Ulmsten²

RESUMO

Objetivos: Este estudo foi realizado para avaliar tri-iodotironina (T_3), tiroxina (T_4), hormônio estimulante da tireóide (TSH), T_3 uptake, T_3 livre e T_4 livre em usuárias do implante de acetato de nomegestrol (Uniplant).

Pacientes e Métodos: Dezoito voluntárias em idade reprodutiva, que desejavam fazer anticoncepção, foram recrutadas para o estudo e investigadas antes do início do tratamento. Amostras de sangue foram obtidas antes da inserção do implante, para análises hormonais. Em seguida, amostras de sangue foram colhidas 3,6,12 e 24 meses após a inserção do Uniplant. Todas as pacientes usaram contraceptivo não hormonal por um período mínimo de 6 meses, antes da inserção do implante.

Resultados: Os resultados observados no estudo mostraram que não houve diferença significativa na tri-iodotironina (T_3), tiroxina (T_4) e hormônio estimulante da tireóide (TSH), durante dois anos de uso do Uniplant. Nenhuma diferença significativa foi encontrada nos níveis de T_3 livre, durante dois anos de uso do Uniplant. Um decréscimo significativo foi observado no T_3 uptake ($p < 0,05$) no 24º mês e no T_4 livre ($p < 0,05$) no 3º mês de uso do Uniplant. Todas as alterações observadas no estudo foram inconsistentes e todos os níveis estavam dentro dos limites normais.

UNITERMOS: Implante de Acetato de Nomegestrol; Tiroxina; Função Tireoidiana.

Introdução

A administração de hormônios esteróides sexuais pode modificar certas proteínas plasmáticas. As concentrações de globulina ligadas aos hormônios sexuais (SHBG) aumentam durante tratamento com estrógenos e decrescem durante tratamento com andrógenos e certos progestínicos^{1,2}. Estudos prévios com Norplant têm mostrado decréscimo significativo nos níveis de SHBG³. A concentração de globulina, ligada à tiroxina, aumenta durante a gestação e durante tratamento com contraceptivo oral combinado^{4,5}. Olsson et al. demonstraram que, durante 6 meses de uso do Norplant, ocorria um decréscimo significativo nos níveis de T_4 e aumento significativo no T_3 uptake⁶. O implante de acetato de nomegestrol (Uniplant) é derivado da 19-nor-progesterona com comprovado efeito contraceptivo pelo período de um ano⁷ e tem mostrado não afetar os níveis de SHBG, durante um ano de observação⁸.

Isto está de acordo com estudos prévios com uso de 5mg/dia de acetato de nomegestrol, via oral, por seis meses⁹.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de um único implante de Silástico contendo acetato de nomegestrol, na função tireoidiana em mulheres.

Material e Métodos

Após aconselhamento, dezoito voluntárias assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo. Todas as mulheres eram saudáveis, não tinham nenhuma doença sistêmica e nenhum sinal ou sintoma de qualquer condição que pudesse contra-indicar o uso de contracepção hormonal. Todas as mulheres usaram contraceptivo não hormonal durante, pelo menos, seis meses antes da inserção do implante. Todas as mulheres foram investigadas antes do início do tratamento. A média de idade das pacientes que participaram do estudo foi de $23,0 \pm 0,9$ anos. A altura média foi $158,1 \pm 1,2$ cm. O peso médio foi $54,7 \pm 1,5$ kg. A média de paridade das pacientes foi $0,9 \pm 0,2$ (Tabela 1). Todos os valores são mostrados como média $\pm$ erro padrão (EP). Todas as mulheres foram avaliadas durante dois anos. Ao final de um ano, as cápsulas foram removidas e novas

(1) Maternidade Climério de Oliveira, Universidade Federal da Bahia, Rua do Limoeiro, nº 1, 40.055-150, Salvador, Bahia, Brasil

(2) Department of Obstetrics and Gynecology, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sweden

Correspondência:

Ione C. Barbosa, Maternidade Climério de Oliveira, Rua do Limoeiro, nº 01, Nazaré - Salvador, Bahia, Brasil. Tel/Fax. (071) 242-4014.

cápsulas foram inseridas em quinze mulheres que queriam continuar no estudo. Três mulheres não completaram o primeiro ano do estudo.

Os implantes foram manufaturados com tubos de dimetilpolisiloxano fabricado para uso médico (Silástico), número de catálogo 602-265, da Dow Corning (Midland, Michigan). Os implantes foram confeccionados com segmentos de tubo medindo 39 mm de comprimento total (35 mm preenchidos) e 2,4 mm no diâmetro. Os tubos de Silástico foram preenchidos com 55mg ($\pm 10\%$) de acetato de nomegestrol (3,20-oxo-6-metil-17- α -acetoxi-19-norpregna-4, 6-dieno; Theramex, França) cristalino e finamente pulverizado e selados em ambas as extremidades com adesivo de Silástico, de padrão médico tipo A. Foi feita esterilização em autoclave, com comprovada eficácia em estudos anteriores com implante de Silástico¹⁰. Em estudo piloto, implantes foram analisados antes e depois da esterilização em autoclave e foi confirmado que nenhuma alteração ocorreu no esteróide contido no implante, durante este processo.

A técnica de inserção do implante subcutâneo na região glútea, e subsequente remoção, foi previamente descrita⁷.

Amostras de sangue venoso foram colhidas antes da inserção do implante, entre 8h e 8h30min. Amostras de sangue foram colhidas para análises hormonais 3, 6, 12, 18 e 24 meses após a inserção do implante. O sangue foi coletado em tubos de vacutainer, e o soro obtido após centrifugação e mantido congelado a -20°C até serem analisados.

Dosagens Hormonais

Tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) foram determinados por radioimunoensaio (RIA) de fase sólida, usando-se kits comerciais da Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA. A sensibilidade foi 8,0 ng/dl e 0,3 $\mu\text{g/dl}$ e o coeficiente de variação entre ensaios de 3,4% e 6,1%, respectivamente. Os valores normais foram de 90-210 ng/dl para T_3 e 4,5-12,5 ng/dl para T_4 .

Hormônio estimulante da tireóide (TSH) e T_3 uptake foram mensurados por RIA de fase sólida, usando-se kits comerciais da Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA. O coeficiente de variação entre ensaios foi 4,8% e 3,8%, respectivamente. Os valores normais são 0-4 $\mu\text{UI/l}$ e 25-37%, respectivamente.

T_4 livre e T_3 livre foram mensurados por RIA de fase sólida, usando-se kits comerciais da Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA. A sensibilidade foi $<0,01\text{ng/dl}$ e 0,2 pg/ml; e o coeficiente de variação entre ensaios de 8% e 3,8%, respectivamente. Os valores normais são 0,8-2,0 ng/dl para T_4 livre e 1,4-4,4 pg/ml para T_3 livre.

Análise Estatística

Para comparação estatística, foi utilizado o Student's t teste para grupos pareados. Os valores estão mostrados como médias $\pm$ EP.

Resultados

Não houve diferença significativa nos níveis séricos de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) durante dois anos de uso de Uniplant (Figura 1). Nenhuma diferença significativa foi observada nos níveis de TSH, durante 24 meses com uso de Uniplant (Figura 2). Nenhuma diferença significativa foi observada no T_3 livre durante 24 meses com uso do Uniplant. Um decréscimo significativo foi observado no T_4 livre ($p < 0,05$) apenas no terceiro mês de uso do Uniplant (Figura 3). Um decréscimo significativo também foi observado no T_3 uptake ($p < 0,05$), apenas no vigésimo quarto mês de uso do Uniplant (Figura 4). Todos os níveis estavam dentro dos limites normais. Todas as mulheres eram eutireoidianas durante o período de observação.

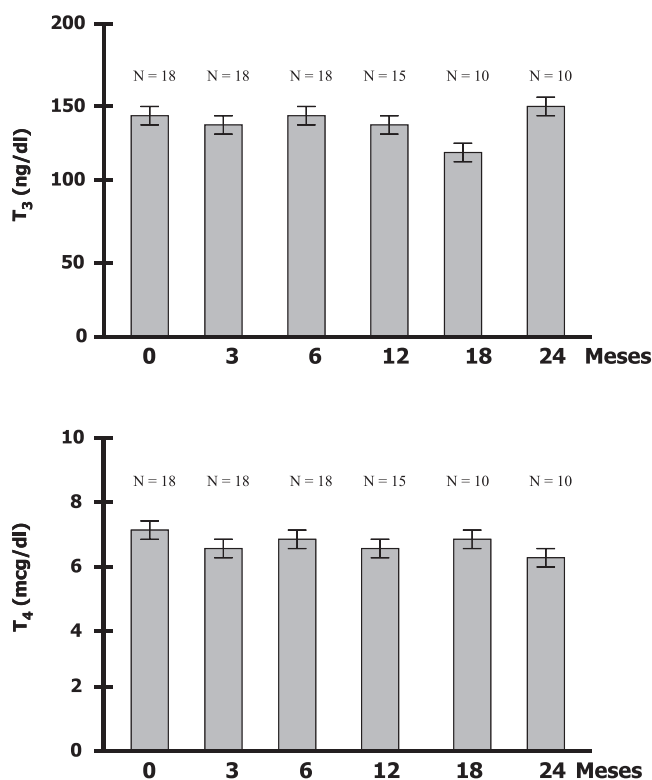


Figura 1 - Níveis séricos de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) em mulheres antes e 3,6,12,18 e 24 meses após o uso do Uniplant. (média $\pm$ EP)

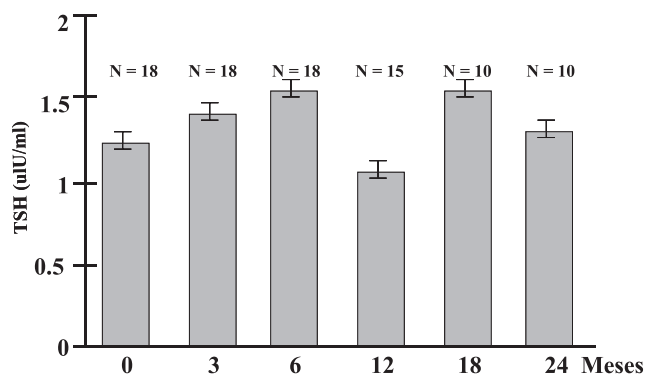


Figura 2 - Níveis séricos de hormônio estimulante da tireóide (TSH) em mulheres antes e 3,6,12,18 e 24 meses de uso do Uniplant (média $\pm$ EP)

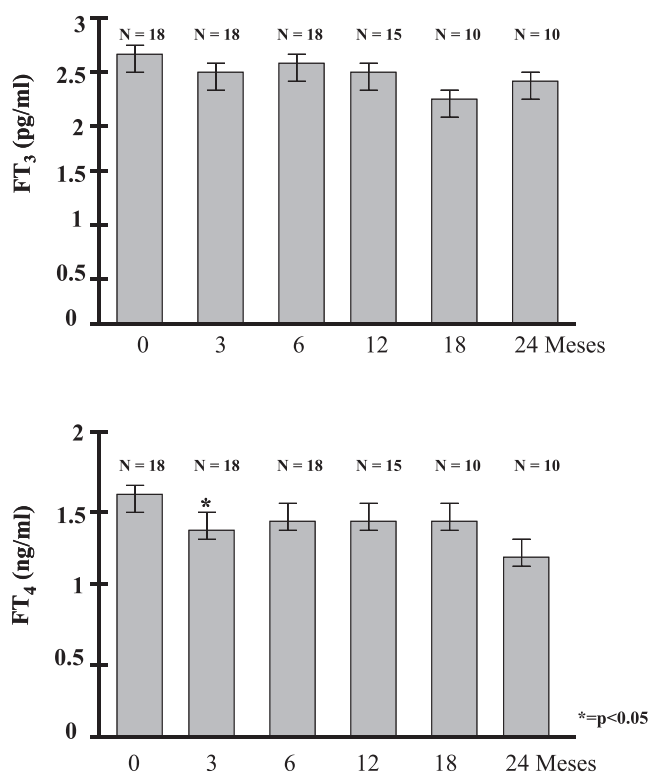


Figura 3 - Níveis séricos de T₃ e T₄ livre em mulheres antes e 3,6,12,18 e 24 meses de uso do Uniplant (média $\pm$ EP)

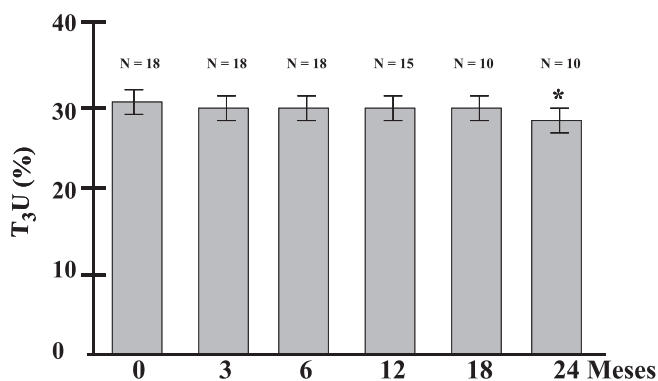


Figura 4 - Teste de T₃ uptake em mulheres antes e 3,6,12,18 e 24 meses do uso de Uniplant (média $\pm$ EP)

Discussão

Pouco se sabe a respeito dos efeitos hormonais e metabólicos da terapia progestínica isolada. Tem sido demonstrado que implantes de levonorgestrel levam a um significativo decréscimo de SHBG [3] tiroxina⁶ e significativo aumento de T₃ uptake⁶. Basdevant et al. demonstraram os efeitos do acetato de nomegestrol (5mg/dia) nos níveis plasmáticos dos hormônios esteróides sexuais, SHBG, globulina ligada ao cortisol (CBG), metabolismo dos carboidratos e lipídios séricos⁹. Eles relataram decréscimo significativo das triglicerídeos no terceiro mês, e também decréscimo significativo dos níveis de apoproteína A₁, estradiol e progesterona, durante seis meses de estudo. Todos os outros parâmetros estudados permaneceram sem mudanças. Não há referência disponível, até o presente momento, sobre efeitos de longa ação do acetato de nomegestrol na função ovariana, andrógenos e outros parâmetros. Este estudo mostra que Uniplant não afeta a função tireoidiana durante dois anos de uso. Entretanto, um decréscimo transitório nos níveis de T₄ livre foi observado apenas no terceiro mês, sem efeito clínico demonstrável. T₃ e T₄ estão presentes na circulação ou livres ou ligados a TBG, TBPA ou albumina mas, de acordo com a hipótese do hormônio livre, apenas as frações livres são fisiologicamente ativas. Neste estudo, T₃ livre e T₄ livre foram mensurados para alcançar a melhor estimativa da função tireoidiana, e apenas uma mudança isolada transitória no T₄ livre foi observada. Todas as mudanças observadas neste estudo foram transitórias e todos os níveis estavam dentro dos limites normais. Todas as pacientes permaneceram eutiroidianas e isto conclui que a função tireoidiana é inalterada durante dois anos de uso do Uniplant.

ABSTRACT

Objectives: This study was undertaken to assess tri-iodothyronine (T₃), thyroxine (T₄), thyroid stimulating hormone (TSH), T₃ uptake, free T₃ and free T₄ in nomegestrol acetate implant (Uniplant) users.

Methods: A total of eighteen volunteers of reproductive age who wanted to avoid conception were enrolled in the study. All subjects were investigated before starting treatment. Blood samples were drawn at 3,6,12,18 and 24 months of Uniplant use. All subjects had used non-hormonal contraceptives for at least 6 months prior to insertion of the implant.

Results: The results observed in this study showed that there was no significant difference in tri-iodothyronine (T₃), thyroxine (T₄) and thyroid stimulating hormone (TSH) during two years of Uniplant use. No significant difference was found in free T₃ levels during two years of Uniplant use. A significant decrease was observed in T₃ uptake ($p<0.05$) in month 24 and free T₄ ($p<0.05$) in month 3 of Uniplant use. All changes

observed in this study were inconsistent and all levels were within normal range.

UNITERMS: Nomegestrol Acetate Implant; Thyroxine; Thyroid Function

Agradecimentos

Ao suporte financeiro dado pela Fundação Rockefeller, pelo programa do South-to-South e pelo programa do planejamento familiar da Universidade de Uppsala, Suécia.

Referências Bibliográficas

1. **Van Kammem R, Thijssen JHH, Rademaker B, Schwartz.** The influence of hormonal contraceptives on Sex hormone binding globulin capacity. *Contraception*. 1974; 11:53.
2. **Cekan SZ, Jia M, Landgren BM, Diczfalusy E.** The interaction between Sex hormone binding globulin and levonorgestrel released from vaginal rings in women. *Contraception*. 1985; 31:431-9.
3. **Olsson SE, Odland V, Johansson EDB.** Androgen levels in women using Norplant implants. *Contraception*. 1986;34:157-67.
4. **Dowling JT, Appleton WG, Nicoloff JT.** Thyroxine turnover during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1967; 27:1749.
5. **Rudorff KH, Herrmann J, Dietrich T, Kruskemper HL.** Effect of estrogen upon thyroid metabolism. *Med Klin*. 1978; 73:1109-13.
6. **Olsson SE, Wide L, Odland V.** Aspects of thyroid function during use of Norplant implants. *Contraception*. 1986;36(6):583-7.
7. **Coutinho EM.** One year contraception with a single subdermal implant containing nomegestrol acetate (Uniplant). *Contraception*. 1993;47:97-105.
8. **Barbosa IC, Coutinho EM, Hirsch C, Ladipo AO, Olsson SE, Ulmsten U.** Effects of a single contraceptive Silastic implant containing nomegestrol acetate on ovarian function and cervical mucus production during two years. *Fertil Steril*. 1995.
9. **Basdevant A, Pelissier C, Conrad J, Degrelle H, Guyene TT, Thomas JL.** Effects of nomegestrol acetate (5mg/d) on hormonal metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women. *Contraception*. 1991;44(6): 599-602.
10. **Coutinho EM.** Clinical experience with implant contraception. *Contraception*. 1978;18:411-27.

Recebido em: 22/07/2003

Aprovado em: 30/09/2003

Efeito de um Fitoestrogênio sobre Sintomas do Climatério Pós-Menopáusico: Ensaio Clínico Duplo Cego Comparado a Placebo.

Phytoestrogen Effects In Climacteric Symptoms: Double Blind, Randomized Trial, Compared To Placebo.

Maria Celeste Osório Wender, Luciana Campos, Luiza Schvatzman,
Betina Kruter, Lidiana Knobel, Fernando M Freitas

RESUMO

Objetivos e Métodos: Apesar de a terapia de reposição hormonal (TRH) ter seus benefícios reconhecidos, terapias alternativas para o tratamento do climatério sintomático têm surgido. Entre tais terapias estão os fitoestrogênios, substâncias de origem vegetal com ação estrogênica. No presente estudo, um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, 40 mulheres pós-menopáusicas receberam placebo ou cápsulas com fitoestrogênio por 3 meses. Foram realizadas avaliações sintomáticas mensais, além de avaliações hormonal (GH, FSH, E2 e IGF1) e cito-hormonal no início e ao final do estudo.

Resultados: Não houve diferença significativa dos parâmetros analisados entre os grupos estudados.

Conclusões: Este estudo não demonstrou efeitos benéficos dos fitoestrogênios. Outros estudos são necessários para que seja estabelecida posologia ideal e sejam reavaliados os parâmetros estudados, bem como para que sejam demonstrados os possíveis efeitos adversos dos fitoestrogênios.

UNITERMOS: fitoestrogênio, menopausa, fogachos

Introdução

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem, entre os seus benefícios, prevenção e tratamento de osteoporose^{1,2}, alívio dos sintomas vasomotores^{2,4}, tratamento da atrofia dos tecidos do trato reprodutivo⁵⁻⁷, prevenção de câncer de cólon e reto² e provavelmente outros efeitos, como prevenção da Doença de Alzheimer⁸. Contudo, há um relevante questionamento dos riscos da TRH, principalmente em relação ao aumento do risco relativo de câncer de mama após 5 anos de uso². Como resultado, apesar dos relatados benefícios, muitos médicos e pacientes acabam optando pela não realização da reposição hormonal. Além disso, algumas mulheres têm contra-indicação formal à referida terapia. Há, então, um interesse crescente em tratamentos alternativos para o climatério sintomático.

Os fitoestrogênios podem ser uma opção de origem vegetal com um possível efeito benéfico semelhante ao da TRH. A base dessa afirmação é a observação, em estudos

epidemiológicos com mulheres asiáticas, de uma incidência de fogachos significativamente menor que a incidência observada em mulheres americanas e européias, o que foi atribuído ao grande consumo de fitoestrogênios⁹⁻¹¹.

Grupo complexo de moléculas derivadas de plantas, os fitoestrogênios apresentam concentração variada em diversos alimentos ou suplementos alimentares. Seus efeitos na fisiologia humana foram pouco estudados até o presente bem como seu mecanismo de ação e seus potenciais efeitos adversos.

Existem relatos do efeito estrogênico das plantas desde 1923 e os fitoestrogênios foram identificados em humanos em 1982¹¹. A soja contém uma grande quantidade de fitoestrogênios, sendo esses componentes encontrados em mais de 300 plantas. Há evidências em animais e humanos documentando seus efeitos estrogênicos e antiestrogênicos⁹⁻¹³. Isoflavonas, lignanos e coumestanos são os mais conhecidos, embora muito pouco tenham sido estudados⁹.

Compostos não esteróides estrutural ou funcionalmente semelhantes ao estradiol, a maioria dos fitoestrogênios tem uma fraca função estrogênica, mas pode exercer um efeito biológico mais potente se ingerido em grandes quantidades. Fitoestrogênios já foram identificados nas seguintes secreções de animais e também na espécie humana: bile, urina, sêmen, sangue e fezes. Estas substâncias contêm um anel do tipo 2-phenilnaftalina, portanto uma estrutura química seme-

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Endereço para correspondência:
Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 1125.
CEP 90035. Bairro Rio Branco. Porto Alegre, RS.

lhante ao estrogênio e também apresentam ligação com o receptor estrogênico¹⁴. Os fitoestrogênios podem exercer atividades agonistas como antagonistas, dependendo de vários fatores, incluindo suas concentrações, concentrações dos estrogênios endógenos, e algumas características individuais, como o estado menopausal^{15,16}. A atividade antiestrogênica dos fitoestrogênios pode ser parcialmente explicada pela sua competição com o 17 β -estradiol pelos receptores de estrogênio. Este comportamento parcial agonista / antagonista é comum em vários estrogênios fracos e entre os SERMS (moduladores seletivos do receptor estrogênico)¹⁶.

Estudou-se, no presente, uma combinação de pólen, perga, e geléia real que contém fitoesteróis, linhantes e flavonóides. A concentração é de 5,6 mg de flavonóides por cápsula.

A eficácia deste fitoestrogênio ainda não foi avaliada em mulheres climatéricas na América Latina.

Objetivo

O objetivo do estudo foi verificar a eficácia deste fitoestrogênio no tratamento dos sintomas climatéricos de mulheres pós-menopáusicas. Secundariamente, verificou-se o efeito sobre citologia vaginal, FSH, estradiol, GH (hormônio de crescimento) e IGF1 (*insulin growth factor 1*).

Casística e Metodologia

Desenho:

O estudo foi um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pacientes:

40 mulheres pós-menopáusicas (entre 48-60 anos de idade) que consultaram no Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, apresentando sintomas climatéricos (a queixa de fogachos era um fator de inclusão), sem estarem usando qualquer tipo de reposição hormonal (TRH) nos três meses que antecederam sua consulta foram randomizadas em dois grupos de tratamento: 20 receberam fitoestrogênio (3 cápsulas de 5,6mg de isoflavona nos 10 dias iniciais e 2 de 5,6mg cápsulas diárias a seguir) e 20 receberam placebo na quantidade correspondente durante 3 meses. As cápsulas tinham aparência idêntica, e estavam acondicionadas em vidros numerados de 1 a 40. O código dos números permaneceu de posse de um pesquisador não envolvido com o atendimento das pacientes.

Após a consulta de rotina do Ambulatório de Climatério, as pacientes que foram selecionadas para o estudo, assinaram

o termo de consentimento informado, e responderam a um questionário padronizado de sintomatologia (índice de Kupperman, anexo a seguir). A condição hormonal do epitélio vaginal era determinada através do índice de maturação celular (cito-hormonal), coletado na primeira consulta. Foi coletada amostra sanguínea para determinação de estradiol, FSH, GH e IGF1.

As pacientes retornaram mensalmente ao Ambulatório, quando respondiam ao questionário do índice de Kupperman, além de algumas perguntas referentes à sexualidade (secura vaginal, dispareunia, libido e satisfação sexual, recebendo escores de 1= ausente, 2= leve, 3=moderado e 4=intenso). Para que recebessem o tratamento para o mês seguinte, as pacientes eram orientadas a retornar às consultas portando o vidro de medicamentos utilizado. Ao final de três meses as dosagens hormonais foram coletadas novamente bem como novo exame cito-hormonal.

Resultados

A idade média das pacientes era de $55,5 \pm 5,3$ anos no grupo fitoestrogênio e $52,4 \pm 4$ anos no grupo placebo ($p < 0,05$). Apesar das idades diferirem nos dois grupos, o tempo pós-menopausa foi semelhante. As pacientes tinham em média $5 \pm 5,6$ anos pós-menopausa no grupo fitoestrogênio e $5,2 \pm 3,5$ no grupo placebo. As características basais das pacientes estão na Tabela 1.

Tabela 1- Características das pacientes ao início do estudo. Teste t de Fisher.

	Fitoestrogênio	Placebo	
Idade (anos)	$55,5 \pm 5,4$	$52,4 \pm 4,0$	$P < 0,05$
Anos pós-menopausa	$5 \pm 5,7$	$5,3 \pm 3,5$	NS
Índice de Kupperman	$20,4 \pm 6,3$	$21,5 \pm 7,7$	NS

Os valores médios iniciais do Índice de Kupperman eram semelhantes nos dois grupos, caracterizando as amostras como homogêneas em relação à sintomatologia ($20,42 \pm 6,3$ e $21,5 \pm 7,7$ respectivamente nos grupos fitoestrogênio e placebo). Houve redução significativa nos valores do índice de Kupperman nos dois grupos, não havendo diferença e variação no número de fogachos entre os tratamentos. Os valores do Índice de Kupperman e as questões de sexualidade no início do estudo e ao final de cada mês de tratamento estão representados na Figura 1, 2 e 3.

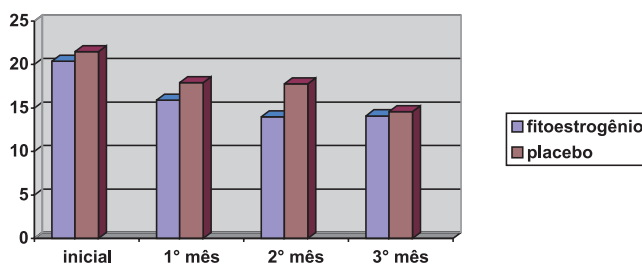


Figura 1 - Valores médios do índice de Kupperman ($p < 0,001$ pela ANOVA para medidas repetidas, sem diferença entre os grupos).

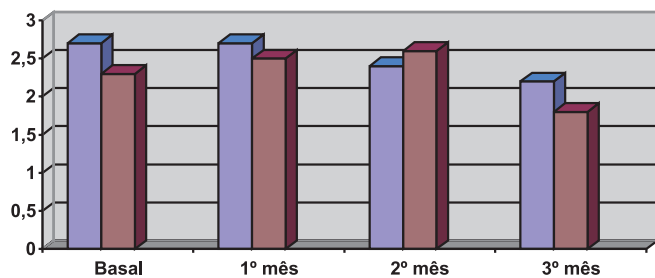


Figura 2 a

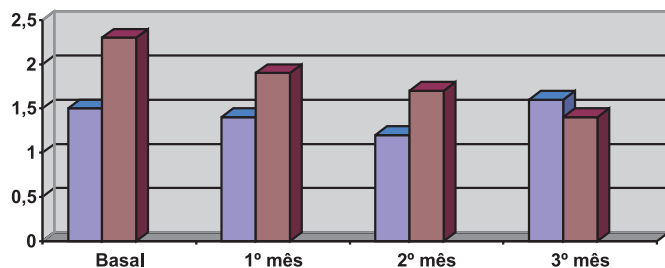


Figura 2 b

Figuras 2a e 2b - Valores médios de seca vaginal (2a) e dispareunia (2b) ($p > 0,05$ pela ANOVA)

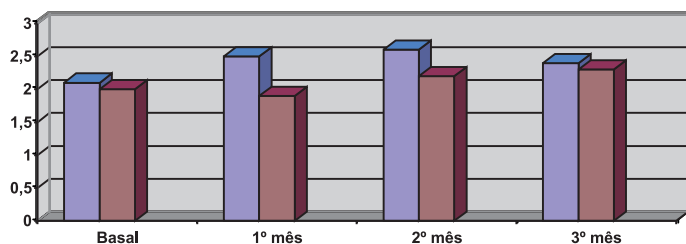


Figura 3 a

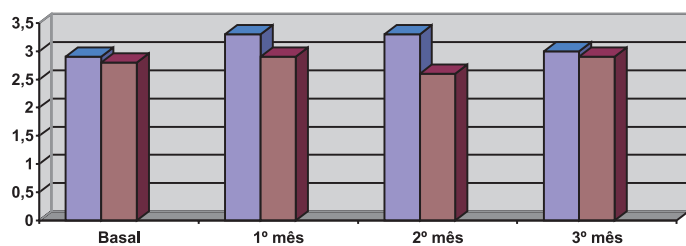


Figura 3 b

Figuras 3a e 3b - Valores médios de libido (3a) e satisfação sexual (3b) ($p > 0,05$ pela ANOVA)

O número mediano de fogachos diários ao início do estudo e ao final de cada mês de tratamento está na Tabela 2. Foi verificada uma redução significativa no número de fogachos em ambos os grupos, sem diferença entre os dois tratamentos.

Tabela 2 - Valores medianos e percentis 25 e 75 do número de fogachos diários ($p = 0,053$ ANOVA para medidas repetidas).

Grupo	Basal	1º mês	2º mês	3º mês
Fitoestrogênio	3 (2-6)	2 (1,25-4,75)	2 (1-4)	1 (0-5)
Placebo	4 (3-10)	5 (2-9,5)	4,5 (3-8)	3 (2-6)

Os valores iniciais de estradiol, FSH, GH e IGF1 não diferiam significativamente entre os dois grupos. Não houve alteração em nenhum destes parâmetros ao longo do tempo nos dois grupos (Tabela 3).

Tabela 3 - Valores médios $\pm$ DP do estradiol, FSH e IGF-1, e medianos e percentis 25 e 75 do GH, nos tempos inicial e após 3 meses de tratamentos.

	Fitoestrogênio		Placebo	
	Inicial	3º mês	Inicial	3º mês
E2 (pg/ml) #	30,1 $\pm$ 12,4	26,5 $\pm$ 7,1	26,8 $\pm$ 10,2	26,6 $\pm$ 6,8
FSH (mUI/ml) #	73,7 $\pm$ 33,6	70,5 $\pm$ 29,4	83,4 $\pm$ 37,5	86,1 $\pm$ 34,7
IGF-1#	128,5 $\pm$ 51,9	162 $\pm$ 70,1	161,9 $\pm$ 61,1	200,2 $\pm$ 80,1
GH*	0,18(0,6-38)	0,26(13-91)	0,30(0,11-0,66)	0,47(0,16-1,10)

$p > 0,05$ pelo teste t de Fisher

* $p > 0,05$ pelo teste de Mann-Whitney

A avaliação da citologia vaginal foi realizada através da análise citológica das células coletadas da parede vaginal lateral ao início do estudo e após três meses dos tratamentos. Não foi constatada modificação nos percentuais de células profundas, intermediárias ou superficiais ao longo do período de estudo. Portanto, não é possível afirmar um efeito estrogênico com o uso deste fitoestrogênio nesta dosagem sobre as células vaginais.

Discussão

O papel das isoflavonas no manejo dos sintomas climatéricos, nas doenças relacionadas à menopausa e no processo de envelhecimento ainda é incerto. Existem alguns trabalhos sugerindo que os fitoestrogênios têm uma série de efeitos fisiológicos, atuando em sintomas da menopausa, em níveis de lipídios e lipoproteínas, na função vascular, no metabolismo ósseo e no comportamento de alguns tumores^{13,16}, embora não existam conclusões definitivas a respeito.

A baixa taxa de fogachos nas mulheres asiáticas em comparação às mulheres ocidentais costuma ser atribuída a dieta tradicional destes países, rica em fitoestrogênios^{4,6,8,11}. Estudos epidemiológicos indicam que menos de 25% das japonesas e 18% das chinesas referem fogachos em comparação a 85% das americanas e 70-80% das européias^{9,10,11,16}. Um estudo tentou quantificar os efeitos estrogênicos da ingestão de soja¹⁷, randomizando as pacientes para substituir um terço da composição calórica da sua dieta por alimentos a base de soja, ou manterem sua dieta habitual por quatro semanas. Neste

ensaio foram avaliados: citologia vaginal, medidas séricas de LH, FSH, SHBG e estradiol. Todas as variáveis medidas tiveram resultados semelhantes nos dois grupos, sem diferenças significativas.

Entretanto, os ensaios clínicos randomizados com fitoestrogênios apresentam resultados discrepantes, devido principalmente à heterogeneidade dos tipos e doses de fitoestrogênio empregados^{14,18,19,20}. Essa diversidade pode ser notada em metátese¹⁹ reunindo treze ensaios clínicos randomizados que compararam o efeito dos fitoestrogênios sobre os sintomas climatéricos, em que foram utilizados grãos da soja ou preparado de soja com a proteína, isoflavona concentrada em tabletes com dosagens diversas (derivada de soja ou do red clover), entre outros.

Os resultados do presente estudo apontam para uma impossibilidade de distinção entre o efeito placebo e o efeito real do fitoestrogênio nesta dosagem sobre os *fogachos*, uma vez que ocorreu uma redução significativa da sintomatologia climatérica semelhante nos dois grupos. O mesmo resultado foi observado em outros estudos como o de Quella²⁰, que utilizou 150mg de fitoestrogênio comparado a placebo por 4 semanas, com posterior cross-over, em mulheres com história prévia de câncer de mama. Outro trabalho¹⁴ avaliando a suplementação de 60g proteína de soja em pó (76 mg de isoflavonas) ou placebo no tratamento de 104 pacientes na menopausa com fogachos severos, encontrou, igualmente, uma diminuição dos fogachos nos dois grupos, sendo que no grupo tratado houve uma diminuição maior e estatisticamente significativa, embora a diferença também tenha sido pequena (em torno de 12%).

Seguindo a linha de avaliação sintomática, um projeto avaliou a eficácia da suplementação de soja (50 mg de isoflavonas) em mulheres pós-menopausas com fogachos por 12 semanas. Nos dois grupos houve redução significativa na severidade dos fogachos e entre os grupos. Apesar de a suplementação de soja diminuir estatisticamente a severidade nos fogachos, a maior diferença entre os grupos ficou em torno de 15%²¹.

Han *et al*¹⁹ compararam a isoflavona ou placebo durante 4 meses, e verificaram alívio significativo dos sintomas climatéricos, com uma dose diária de 100 mg de isoflavona (7 a 8 vezes superior a dose utilizada neste trabalho).

Os valores de GH e de IGF1 permaneceram sem modificações durante este ensaio clínico, efeito que ainda não havia sido testado com outros fitoestrogênios.

Conforme anteriormente demonstrado, não houve diferença significativa sobre os valores de LH, FSH ou de estradiol durante o tratamento com o fitoestrogênio na dosagem avaliada, o que também não foi verificado por Baird *et al*¹⁷. De forma diversa, em um estudo não controlado, com suplementação dietética com produtos a base de soja, houve alteração estatisticamente significativa na medida sérica do FSH durante a ingestão de soja¹⁴.

Alguns autores verificaram que os fitoestrogênios podem produzir efeitos estrogênicos leves além da já citada redução dos fogachos^{19,21,22} como alterações na maturação da citologia vaginal^{14,23} o que não foi reproduzido em outros tra-

balhos^{9,17}, assim como no nosso. Há uma variação muito grande na metodologia empregada nessas pesquisas e não existe uma correlação clara entre as alterações na citologia vaginal e fogachos.

Ainda não existe consenso em relação à potência biológica dos fitoestrogênios. Contudo, há dados para afirmar que, ainda que esses possuam potência significativamente menor que os estrogênios naturais, podem ser capazes de gerar respostas estrogênicas. É necessário, todavia, que se estabeleça dose ideal com novos estudos, em termos de benefícios sintomáticos, além de ser fundamental o estabelecimento da segurança do uso desses compostos.

ABSTRACT

Objectives and Methods: Despite the conventional hormone replacement therapy (HRT) has its benefits recognized, new alternative therapies for symptomatic climacteric period are arising. Among these new therapies are the phytoestrogens, plant derivate substances, that have estrogenic effects. In this double-blind, randomized clinic trial, 40 women received placebo or phytoestrogens for 3 months. Their symptoms were monthly inquired and their hormonal profile and cyto-hormonal evaluation were done at the beginning of the study and at the end of it.

Results: The results did not show any significant difference between the two groups. Other trials are necessary to evaluate the ideal dosages and the possible phytoestrogens adverse effects.

UNITERMS: phytoestrogens, menopause, hot flushes.

Referências Bibliográficas

1. **NHI** Consensus Development Panel on osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001, Feb. 14; 285 (6): 785-95.
2. **Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators.** Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the WHI Randomized Controlled Trial, JAMA, 2002; 288, n3: 321-333.
3. **Campbell S, Whitehead M.** Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. Clin Obstet Gynaecol 1977;4:31-47.
4. **Steingold KA.** Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:627-632.
5. **Rud T.** The effects of oestrogens and gestagens on the urethral pressure profile in urinary continent and stress

- incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1980;59:265-70.
6. **Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P.** Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991;13:99-107.
 7. **Mettler L, Olsen PG.** Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas* 1991;14:23-31.
 8. **Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B et al.** Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:429-32.
 9. **Ginsburg J, Prevelic G.** Lack of Significant Hormonal Effects and Controlled Trials of Phytoestrogens. *The Lancet*. 2000; 355:163-4
 10. **Tham D M, Gardner C D, Haskell WL** Potential Health Benefits of Dietary Phytoestrogens: A Review of the Clinical, Epidemiological and Mechanistic Evidence. *J Clin Endocrin Metab*. 1998; 83:7 p. 2223-35
 11. **Murkies A L, Wilcox G, Davis SR** Phytoestrogens. *J Clin Endocrin Metab*. 1998; 83:2 p297-303
 12. **Campbell S, Whitehead M.** Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:31-47.
 13. **Adlercreutz H, Mazur W.** Phytoestrogens and western diseases. *Ann Med* 1997;29:95-120.
 14. **Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Farini E, De Aloysio D .** The Effect of Dietary Soy Supplementation on Hot Flushes. *Obstet Gynecol*. 1998; 91:(1)6-10.
 15. **Zava DT, Duwe G.** Estrogenic and antiproliferative properties and other flavonoids in human breast cancer cells in vivo. *Nutr Cancer* 1997;27:31-40.
 16. **Knight DC, Eden JA.** A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996;87:897-904
 17. **Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinberg CR et al.** Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1685-90.
 18. **Albetazzi P, Purdie DW.** The nature of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002, 42. p173-185.
 19. **Han KK, Soares JM, Haidar MA, Lima GR, Baracat E C.** Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 389-94.
 20. **Quella S, Loprinzi C, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, Lavasseur BI et al.** Evaluation of Soy Phytoestrogens for Treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* . 2000; 18:5 p 1068-74
 21. **Scambia G, Mango D, Signorelli PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D et al.** Clinical Effects of a Standardized Soy Extract in Postmenopausal Women: A Pilot Study. *Menopause*. 2000; 7:2 p 105-111.
 22. **Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G.** Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *Br Med J* 1990;301:905-6.
 23. **Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G et al.** Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1:124-9.
 24. **Consensus opinion:** The Role of the Isoflavones in Menopausal Health: Consensus Opinion of the North American Society. 2000; 7:4 p 215-229.

Conflitos de interesses: não relatado

Recebido em: 30/07/2003

Aprovado em: 30/10/2003

A Importância do Lavado Folicular na Captação Oocitária em Procedimentos de Fertilização In Vitro

The importance of follicular flushing at oocyte retrieval in *in vitro* fertilization procedures

Zelma Bernardes Costa, Waldemar Naves do Amaral, Gustavo da Costa Machado, Lílían Fileti, Luiz Augusto Antônio Batista, Walter Pereira Borges.

RESUMO

Objetivo: Avaliar se o lavado folicular poderia aumentar de forma significativa o número de oócitos coletados, quando comparado com a aspiração direta do fluido folicular.

Metodologia: Neste estudo prospectivo, não randomizado, foram avaliados 44 procedimentos de aspiração folicular transvaginal guiada por ultra-sonografia, procedendo-se inicialmente à aspiração direta do folículo seguida de lavado folicular por duas vezes; realizados no período de agosto de 2001 a abril de 2002, na clínica Fértil. Registrou-se o número de oócitos obtidos na 1ª aspiração (aspiração direta do líquido folicular), no 1º e no 2º lavado. Foram considerados apenas os folículos maiores de 14 mm, com um total de 545 folículos aspirados.

Resultados: Foram obtidos da aspiração direta do folículo 277 oócitos (70,48% do total), do primeiro lavado folicular 74 oócitos (18,83%) e do segundo lavado 42 (10,69%). A avaliação estatística utilizada foi o teste de Wilcoxon (Z), que avalia amostras pareadas. Houve aumento significativo do número de oócitos recuperados quando comparado o 1º lavado folicular com a aspiração direta do folículo ($p=0,000$) e quando comparado o 2º lavado tanto com a aspiração direta ($p=0,000$) como também com o 1º lavado ($p=0,000$). Avaliando os resultados segundo a causa de infertilidade, observou-se um aumento significativo na recuperação oocitária com o lavado folicular, apenas naquelas pacientes portadoras de fator tubário e com fator masculino. Considerando o esquema de indução utilizado, somente a associação Cetrotide/Fostimon não demonstrou aumento na recuperação dos oócitos com o lavado do folículo.

Conclusão: Apesar de vários estudos da literatura não acordarem com tais resultados, este estudo demonstrou que o lavado folicular aumenta de forma significativa o número de oócitos recuperados quando comparado com a aspiração direta. O lavado por duas vezes apresentou ser ainda mais importante nesta recuperação. Entendemos que mais trabalhos prospectivos, randomizados, com um grande número de casos deverão ser realizados a fim de se definir sua real importância em programas de FIV.

UNITERMOS: folículo ovariano; lavado folicular; recuperação oocitária.

Introdução

O lavado do folículo em adição à aspiração direta do fluido folicular, durante a captação oocitária em procedimentos de Fertilização "In Vitro", é uma técnica que pode ser realizada em Reprodução Assistida. A racionalidade é que o lavado poderia oferecer a vantagem de um maior número de oócitos coletados e portanto um maior potencial de gravidez.

O objetivo deste trabalho foi de avaliar se o lavado folicular poderia aumentar de forma significativa o número de oócitos coletados, quando comparado com a aspiração direta do fluido folicular.

Material e Métodos

Foram avaliadas 44 pacientes submetidas à fertilização In Vitro com aspiração folicular transvaginal seguida de lavado folicular por duas vezes, no período de agosto de 2001 a abril de 2002, na clínica Fértil. As indicações foram fator masculino, fator tubário, endometriose e idade avançada (> 38 anos). Todas as pacientes foram induzidas com análogos do GnRH associado à gonadotrofinas.

A aspiração folicular foi realizada utilizando-se ultra-sonografia transvaginal (sonda de 5 MHz) com guia de coleta, seguida de transfixação da cúpula vaginal e parênquima ovariano; sendo procedida a primeira aspiração folicular em meio de cultivo Dulbecco. Após a mesma, realizou-se o primeiro lavado folicular seguido do segundo lavado, ambos com o mesmo meio de cultivo. O material foi encaminhado imediatamente para o la-

Clínica Fértil Diagnósticos
Correspondência: Zelma Bernardes Costa – Rua 1123 nº 385 Setor Marista – Goiânia – Goiás – Brasil. CEP: 74175-070. Telefone: (062) 545-1718. Fax: (062) 54517133. E-mail: zelma.fertile@bol.com.br

boratório (acoplado ao centro cirúrgico) onde, em câmara de fluxo laminar, identificou-se os oócitos em lupa Nikon com aumento de 10 a 40 vezes. O ultra-sonografista que realizou a punção foi o mesmo para todos os casos, assim como os responsáveis técnicos pelo laboratório de reprodução assistida (RA).

A origem de cada oócito foi estabelecida de acordo se este era obtido da primeira aspiração (aspiração direta de todo o líquido folicular), ou do primeiro lavado ou após o segundo lavado, do mesmo folículo. Considerou-se apenas os folículos maiores de 14mm, os quais totalizaram 545 folículos aspirados.

Os resultados foram analisados estatisticamente utilizando-se o teste de Wilcoxon (Z), com nível fixado em 95% de confiança.

Resultados

Do total de 545 folículos aspirados (> 14 mm) foram recuperados 393 oócitos (taxa de recuperação de 72,11%). Pela aspiração folicular inicial (direta) captou-se 277 oócitos (70,48% do total). Após o primeiro lavado, 74 oócitos foram recuperados (18,83% do total), e após o segundo lavado, 42 oócitos foram obtidos, perfazendo 10,69% do total recuperado (Tabela 1).

Tabela 1 – Número de oócitos recuperados quanto à aspiração folicular

Aspiração	Número de Oócitos Recuperados	
	Absoluto	%
Direta	277	70,48
1º lavado	74	18,83
2º lavado	42	10,69
Total	393	100,0

Folículos (n = 545)

Observou-se um aumento significativo (p=0,000) no número de oócitos recuperados quando se realizou o 1º lavado em relação a aspiração direta. E, com a realização do 2º lavado, houve também aumento significativo (p=0,000) no número de oócitos recuperados quando comparado, não só com a aspiração direta, mas também com o 1º lavado. (Figura 1)

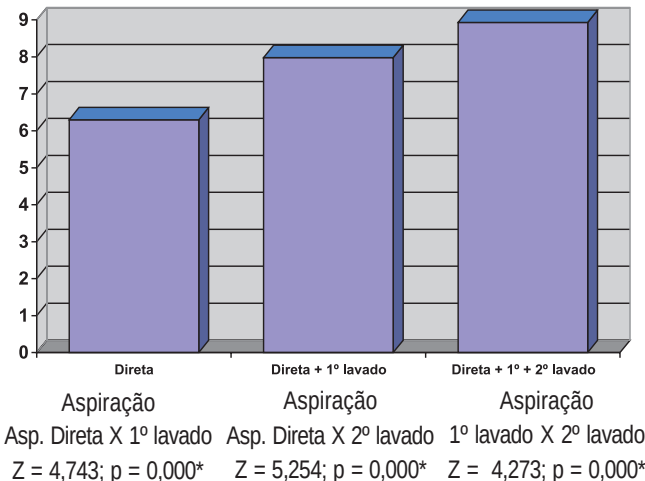


Figura 1 – Média de oócitos recuperados quanto à aspiração folicular

Relacionando isoladamente a causa da infertilidade com a recuperação oocitária, observou-se nos casos de fator masculino e fator tubário, um aumento significativo no número de oócitos recuperados quando se realiza o 1º e o 2º lavado. Para as pacientes portadoras de endometriose e idade avançada não houve aumento significativo. (Tabela 2)

Tabela 2 – Média de oócitos recuperados quanto à aspiração folicular e causa da infertilidade

Causa da Infertilidade	Parâmetros de oócitos recuperados					
	Aspiração direta		1º lavado		2º lavado	
	Media	DP	Media	DP	Media	DP
Tubário	8,78	5,74	1,89	2,32	1,11	1,27
Fator Masculino	6,11	3,47	1,70	1,68	1,04	1,13
Endometriose	7,00	2,83	1,50	2,12	2,00	2,83
Idade	3,00	2,83	1,50	2,38	0,00	0,00

Em relação ao esquema de indução, apenas aquelas pacientes que utilizaram o análogo Cetrotide associado com o Fostimon não apresentaram aumento significativo (p=0,180) do número de oócitos recuperados no 1º e 2º lavado. A associação Cetrotide/Gonal não foi possível de ser avaliada estatisticamente, pois apenas 1 (uma) paciente foi submetida a este esquema de indução. (Tabela 3)

Tabela 3 – Média de oócitos recuperados quanto à aspiração folicular e esquema de indução

Esquema de Indução	Parâmetros de oócitos					
	Aspiração direta		1º lavado		2º lavado	
	Media	DP	Media	DP	Media	DP
Cetrotide/Fostimon	4,00	4,24	1,50	2,12	0,00	0,00
Neodecapeptil/Puregon	7,20	4,18	1,60	0,97	1,20	1,03
Reliser/Fostimon	7,13	5,77	1,38	1,30	0,75	1,04
Reliser/Gonal	6,60	4,93	2,20	2,86	0,40	0,55
Neodecapeptil/Fostimon	5,50	2,88	1,83	1,94	0,67	1,30
Cetrotide/Puregon	3,60	1,95	0,40	0,89	1,20	2,17

Discussão

Kingsland et al.¹, em 1991, comparando dois grupos de pacientes submetidos e não submetidos (apenas aspiração direta) a lavado folicular, demonstraram não haver diferença significativa no número de oócitos recrutados, na taxa de fertilização e na taxa de gravidez entre os dois grupos.

Em 1992, o King’s College publicou em estudo prospectivo comparando o número de oócitos captados por aspiração direta e por lavado folicular registrando um aumento da captação oocitária em 20,00% quando se realiza o lavado do folículo. Entretanto a maioria, 17,00%, é recuperada com o lavado folicular por até três vezes².

Tam SL et al.³ (1992) comparando grupo submetido somente à aspiração direta do folículo e grupo submetido a

lavado follicular por até seis vezes, não encontra diferença significativa no número de oócitos recuperados, na taxa de fertilização e nas taxas de gravidez; e ainda demonstra, no segundo grupo um aumento significativo no tempo de aspiração follicular e na dose de medicação anestésica requerida para o procedimento.

Em maio de 2001, o *Australian New Zeland Journal Obstetric Gynaecology* publica um levantamento retrospectivo de 2378 casos de aspiração follicular, cujos dados demonstram nenhuma diferença significativa nos resultados das técnicas de Reprodução Assistida - RA (do número de oócitos coletados até às taxas de gravidez) se a aspiração do folículo é acompanhado ou não pelo lavado follicular. Este estudo conclui que, se o princípio básico é simplificar todo ato cirúrgico, o lavado follicular não deveria ser rotina em serviços de RA⁴.

Portanto, todos os trabalhos prospectivos randomizados comparando o número de oócitos recuperados, taxas de fertilização e taxas de gravidez entre aquelas pacientes submetidas à somente aspiração direta do folículo e aquelas submetidas ao lavado follicular após a aspiração direta, demonstraram não haver qualquer vantagem na realização do lavado follicular.

Este estudo demonstrou um aumento significativo no número de oócitos recuperados quando se realiza o lavado follicular. E ainda, foi demonstrado que o lavado follicular por duas vezes apresenta importância na recuperação oocitária significativamente maior quando comparado com apenas um lavado. Portanto, entendemos que mais trabalhos prospectivos, randomizados, comparando um grande número de casos, deverão ser realizados antes de se considerar o lavado follicular rotineiro como uma conduta supérflua e desnecessária em técnicas de RA.

ABSTRACT

Objective: To evaluate if the follicular flushing could increase of significant form the number of oocyte retrieval, when compared with the direct aspiration of the follicular fluid.

Methodology: In this prospective non randomized study, 44 procedures of transvaginal follicular aspiration guided by ultrasonography had been evaluated, proceeding themselves to the direct aspiration of follicle followed by follicular flushing for two times; carried through in the period from August 2001 to April 2002, in Fértil clinic. The number of oocytes recovered in the first aspiration (direct aspiration of the follicular fluid), and in the first and second follicular flushing was registered separately. Only the follicles bigger than 14 mm had been considered, with a total of 545 aspirated follicles.

Results: 277 oocytes had been recovered from the direct follicular aspiration (70.48% of the total), from the first follicular flushing 74 oocytes (18,83%), and from the second flushing, 42 (10,69%). The statistic method used was the Wilcoxon (Z) test. It had significant increase in the number of retrieved oocytes when compared the first follicular flushing with the direct aspiration of the follicle ($p=0,000$). The same results

were registered when compared the second follicular flushing with the direct aspiration of the follicle ($p=0,000$) and with the first follicular flushing ($p=0,000$). Evaluating the results according to infertility cause, observed a significant increase in the oocyte recovery with follicular flushing, only in those patients with tubal factor and masculine infertility. Considering the ovulation induction, only the association Cetrotide/Fostimon did not demonstrate increase in the numbers of oocyte retrieved from follicular flushing.

Conclusion: Despite of some studies of literature do not agree with these results, this study demonstrated that the follicular flushing increases in a significant form the number of oocytes recovered when compared with the direct aspiration. The flushing for two times demonstrated even more presented to be important in this recovery. We understand that others prospective randomized studies, with a great number of cases will have to be carried through in order to define its real importance in IVF programs.

UNITERMS: ovarian follicle; follicular flushing; oocyte retrieval.

Referências Bibliográficas

1. Kingsland CR, Taylor CT, Aziz N, Bickerton N. Is follicular flushing necessary for oocyte retrieval? A randomized trial. *Hum Reprod* 1991; 6:382-3.
2. Waterstone JJ, Parsons JH. A prospective study to investigate the value of flushing follicles during transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration. *Fertil Steril* 1992; 57:221-3.
3. Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. *Fertil Steril* 1992; 58:356-60.
4. Knight DC, Tyler JP, Driscoll GL. Follicular flushing at oocyte retrieval: a reappraisal. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2001; 41:210-3.

Conflitos de interesses: não relatado

Recebido em: 22/09/2003

Aprovado em 31/10/2003

Epidemiologia Clínica do Climatério

Clinical epidemiology of climacteric

Sebastião Freitas de Medeiros, Vivaldo Naves de Oliveira, Marcia Marly Winck Yamamoto

RESUMO

Cultura, raça, hábitos e aspectos socioeconômicos exercem forte influência na sintomatologia observada durante o climatério. Os sintomas vasomotores, marcantes nas mulheres ocidentais, têm pouca relevância nas orientais e em algumas culturas indígenas. Revê-se, neste estudo, a prevalência dos fogachos, as modificações urogenitais, cardiovasculares, osteomusculares e psicocognitivas de populações bem distintas na Europa, Américas, África, Ásia e Oceania. Ainda que tenham sido menos estudadas, condições desfavoráveis na visão, audição e sistemas mastigatório e imunológico são também estimadas. Identifica-se a necessidade de estudos epidemiológicos mais abrangentes acerca das manifestações e repercussões do climatério em nosso país.

UNITERMOS: Epidemiologia; Climatério; Menopausa; Prevalência; Sintomas.

Introdução

As mulheres viviam em média 25 anos na época do Império Romano, não chegavam à menopausa na Idade Média, morrendo precocemente por complicações obstétricas ou como vítimas de epidemias. No século XIV, a vida média feminina era de 30 anos e apenas 5% chegavam aos 75 anos. A mortalidade mais precoce, estava relacionada principalmente a doenças infecciosas. No início do século XX uma mulher nascida nos Estados Unidos tinha uma expectativa de vida de 48 anos. O aumento na longevidade do ser humano, graças à melhoria da assistência à saúde e a fatores sócioeconômico-culturais mais favoráveis, resultou em ganho de aproximadamente 30 anos de vida no último século. Por outro lado, a média de idade da menopausa tem se mantido mais ou menos constante. Nos países desenvolvidos a expectativa de vida das mulheres está em torno de 79 anos¹ e, no Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, em torno de 72 anos².

Cerca de 20 milhões de mulheres estão no climatério nos Estados Unidos, esperando-se que este número aumente para 40 milhões até 2010 e alcance 60 milhões em 2020. No Brasil, cerca de 28% do universo feminino, aproximadamente 24,3 milhões, têm mais de 40 anos, sendo que destas, 6,4%

estão acima de 64 anos². Em Mato Grosso, cerca de 270 mil mulheres estão em idade acima de 40 anos (22% da população feminina); 140 mil acima de 50 anos e 43 mil com 65 anos ou mais. Em Cuiabá, o número de mulheres com idade acima de 40 anos foi estimado pelo Censo Demográfico 2000 em 46 mil mulheres, representando 18% da população feminina².

Ainda que o término da função ovariana seja geneticamente predeterminado, tem-se mostrado que alguns fatores ambientais, biológicos e sociodemográficos (tabagismo, obesidade, paridade, idade da menarca, uso de contraceptivos hormonais) podem afetar a função ovariana e influenciar a idade de ocorrência da menopausa. É possível, também, que haja alguma variação na idade da menopausa entre países, existindo informações de que nos países mais desenvolvidos ocorra em torno de 51 anos e, em países em desenvolvimento, em torno de 48 anos. No Brasil, a menopausa ocorre em média aos 48,5 anos. Em um estudo limitado a uma população carente de Cuiabá a menopausa ocorreu aos 48,7 anos³. Na Tabela 1, pode-se observar a idade média em que ocorre a menopausa em diferentes países.

Fatores Relacionados à Sintomatologia do Climatério

Os sintomas, e as respostas às medidas terapêuticas, variam com as atitudes culturais. Enquanto que após a menopausa em algumas sociedades a mulher é considerada sem as obrigações reprodutiva e doméstica, em outras a mulher é tida nesta fase como improdutiva e marginalizada. Na maioria das sociedades ocidentais, onde a frequência destes sintomas é elevada, a ênfase está na coragem física, na simpatia e na juventude. Em muitas culturas orientais, nas quais a mulher

Ambulatórios de Climatério e Reprodução Humana
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Ciências Médicas e Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal de Mato Grosso
Endereço para correspondência:
Sebastião Freitas de Medeiros
Rua Marechal Deodoro, 1055/1302
Centro, 78005-101, Cuiabá/MT
E-mail: sdemed@terra.com.br
Tel.: (65) 322-7342 e 615-7330

tem maior “status” na pós-menopausa, existe alterações positivas com a maturidade. Na casta Rajput da Índia, por exemplo, as mulheres pré-menopáusicas são escondidas e separadas dos homens e com o advento da menopausa elas são liberadas, adquirindo uma posição social mais elevada; talvez por isso estas mulheres não apresentem sintomas relevantes neste período⁴.

No aparecimento dos sintomas influenciam também fatores psicológicos e atitudes próprias de cada mulher em relação ao “seu” climatério. Conceitos e práticas sociais atuam psicologicamente no comportamento e valorização dos sintomas. Se os conceitos de fim da vida útil, e de imprestável sexualmente, forem incorporados, a mulher passará por um período de crise, exibindo depressão, angústia e sensação de abandono. Em contrapartida, se a mulher vivencia novas experiências com o advento dos netos, maior liberdade para novos planos, menores responsabilidades sociais e, como em determinadas culturas, maior liberdade sexual pelo fim do risco da gravidez, este período pode não trazer desvantagens importantes para a qualidade de vida. Ambiente, hábitos e dieta também têm papel relevante na sintomatologia. Em relação aos sintomas vasomotores, há evidências que a dieta rica em fitoestrogênios atenua-os nas asiáticas e o clima quente exacerba-os nos árabes e latinos⁴. Queixas sexuais e psíquicas também sofrem influência cultural.

Epidemiologia dos Sintomas Vasomotores

Sintomas vasomotores podem ocorrer em mulheres na peri ou pós-menopausa e durante o tratamento com drogas anti-estrogênicas. No entanto sua percepção é individual e relacionada a fatores como raça, tradições sociais e culturais da população. Para exemplificar, enquanto em algumas tribos do México, e em mulheres japonesas, a prevalência dos sintomas vasomotores é baixa, estes sintomas têm alta prevalência entre as mulheres norte-americanas, européias e latinoamericanas^{4,5}. Logo, a prevalência dos sintomas vasomotores varia amplamente entre países ou entre regiões de um mesmo país (Tabela 2).

Ainda que seja manifestação clínica freqüente, a intensidade e a duração dos fogachos são variáveis. Podem ocorrer na freqüência de uma vez ao mês, até várias vezes ao dia; podem durar de três a seis minutos ou serem fugazes, com duração de trinta segundos ou menos; em ocasiões de exceção, pode prolongar-se por até trinta minutos. Na maioria das mulheres, os fogachos ocorrem com maior freqüência e intensidade nos dois primeiros anos que seguem a menopausa, sendo que a prevalência varia entre 58% e 93%. Embora seja possível desaparecerem nos primeiros meses após a menopausa, podem persistir por cinco anos ou mais em 25% a 35% das mulheres⁶. Frequentemente são mais intensos e prevalentes em climas quentes e à noite, às vezes perturbando a qualidade do sono, gerando instabilidade psíquica, fadiga, irritabilidade e diminuição do poder de concentração e memória⁶.

Epidemiologia dos Sintomas Psicocognitivos

Existem indicadores de que alterações nas funções cognitivas, concentração e memória, são freqüentes em torno da menopausa. Como o sistema colinérgico está diretamente envolvido na maioria das funções cognitivas, a possível associação entre estrogênio e doença de Alzheimer (DA) baseia-se nas informações de que este esteróide afeta os neurônios desse sistema. A prevalência e a incidência da DA aumenta exponencialmente com a idade, estimando-se que tenha início aos 65 anos e que, a partir daí, a prevalência duplique a cada cinco anos, alcançando 20% ao redor dos 90 anos⁷.

Estima-se que 33% das mulheres sofrerão pelo menos um episódio de depressão maior durante a vida, com prevalência de 9% no climatério⁸. No entanto, existem discordâncias acerca de haver aumento da incidência de depressão nesta fase. Enquanto alguns estudos epidemiológicos na população geral não foram capazes de mostrar aumento destes episódios em mulheres climatéricas, outros documentaram maior incidência da depressão exatamente neste período. Ainda que a menopausa não seja reconhecida como causa importante de desestabilização do tono afetivo da mulher, alguns estudos mostram que mudanças no humor podem ser observadas em mais de 10% da população climatérica⁹.

Epidemiologia das Manifestações Urogenitais

Ainda que menos atenção seja dada ao envelhecimento urogenital, as mudanças atróficas da vulva e vagina somadas à do trato urinário baixo são as manifestações que mais afetam a mulher após a menopausa. Nos países ocidentais, cerca de 8% da população manifesta alguma alteração urogenital. Nos Estados Unidos, 20 milhões de mulheres com problemas de atrofia urogenital têm prejuízo na qualidade da vida social. Linde¹⁰ encontrou 29% de problemas causados pela atrofia urogenital nas mulheres com mais de 55 anos em estudo multicêntrico conduzido em seis países europeus¹⁰.

Com o prolongamento do hipoestrogenismo as alterações genitais constituem o segundo maior grupo de manifestações clínicas do climatério. Geralmente têm início a partir dos 55 anos, com freqüência que varia de 15 a 38% das mulheres. Os sintomas vulvovaginais são usualmente de natureza progressiva e podem resultar em anos de sofrimento, com significativo impacto negativo na qualidade de vida. A atrofia da pele e das mucosas genitais ocorre ao mesmo tempo em que se reduz a massa muscular e o coxim adiposo vulvar. Entre as mulheres com 75 anos de idade ou mais, problemas vaginais como ressecamento, dispareunia e corrimento são relatados por duas entre três mulheres. Com o aumento da expectativa de vida observado hoje, e atividade sexual mais comum entre pessoas idosas, observa-se aumento também das queixas relacionadas à atrofia genital. Mesmo nas mulheres idosas sexualmente inativas, tanto irritação como sensação de queimação vaginal são queixas espontâneas comuns como consequência da atrofia genital.

Na Suécia, Berg *et al*¹¹ encontraram apenas 2% de ressecamento e desconforto vaginal numa população semelhante de mulheres com idade de 60 a 62 anos¹¹ e Molander¹² encontrou cerca de 11% de prurido, dor e corrimento vaginal em mulheres entre 65 e 80 anos¹². Stenberg *et al*¹³ encontraram queixa de ressecamento em 43%, ardor vaginal em 10% e dispareunia em 41% em mulheres de 61 anos com vida sexual ativa¹³. Na mulher europeia, de 55 a 75 anos, Barlow *et al*¹⁴ encontraram incidência de dispareunia em torno de 6,7%¹⁴. No Chile, cerca de 45% das mulheres climatéricas, com idade média de 50 anos, apresentam dispareunia¹⁵ e, no Brasil, Pelegrin¹⁶ encontrou 31% de dispareunia. Em mulheres de baixa renda em Cuiabá encontrou-se queixas de ressecamento vaginal em 29%.

Os sintomas urinários mais freqüentes observados no climatério são polaciúria, disúria, urgência e incontinência urinária de esforço. Na verdade, a incontinência e as infecções do trato urinário são as alterações mais comuns na mulher após a menopausa. De modo geral, a prevalência de incontinência urinária varia de 11% a 73%; os relatos estão resumidos na Tabela 3. Nas pacientes mais idosas institucionalizadas observa-se uma prevalência de incontinência urinária da ordem de 40% a 55%. Por outro lado, é de 10% a 20% entre as não-institucionalizadas¹⁷.

A prevalência da infecção do trato urinário baixo aumenta com a idade, sendo 5% entre 45 a 54 anos, 10% entre 55 a 64 anos e 15% acima de 65 anos de idade. Recentemente Barlow *et al*¹⁴, estudando o envelhecimento genital em mulheres europeias, encontraram prevalência de infecção do trato urinário em 12,5% nas italianas, 10,2% nas francesas, 5,3% nas dinamarquesas, 5,4% nas holandesas, 5,4% nas alemãs, 4,5% nas inglesas¹⁴. Nestes países as infecções do trato urinário baixo são causas freqüentes de internação das mulheres climatéricas em casas de repouso. Em estudo observacional, em Cuiabá, as queixas de incontinência urinária e polaciúria foram relatadas por 21% e 19% das mulheres, respectivamente.

Epidemiologia das Manifestações Cardiovasculares

A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de morte para mulheres em todo mundo, superando câncer, doenças cerebrovasculares, doenças pulmonares, doenças infecciosas, acidentes, suicídios e diabetes mellitus. A pressão sistólica eleva-se com a idade, sendo maior o aumento na mulher após a menopausa. Antes de 50 anos, a doença cardíaca coronariana (DCC) incide três vezes mais nos homens do que nas mulheres. Com o avançar da idade este predomínio masculino diminui, sendo que aos 75 anos a incidência iguala-se nos dois sexos. Na mulher, a DCC tem prevalência de 36% entre 55 a 64 anos e de 55% acima de 75 anos¹⁸. No Brasil, a DCC responde por cerca de 34% dos óbitos entre as mulheres com mais de 50 anos. Nas mulheres tabagistas, a incidência chega até a 60% em idades acima de 54 anos. No conjunto, o risco de DCV na mulher branca norte americana ao longo da vida é de 46%, sendo de 31% a chance de morrer desta condi-

ção, responsabilizando-se, portanto, naquele país por 500 mil óbitos femininos a cada ano. Expandindo a observação para o mundo todo, cerca de um terço das mortes femininas por DCV são prematuras, ocorrendo antes dos 65 anos de idade¹⁸.

Em alguns outros países industrializados, a DCV é responsável por quase metade dos decessos. Na Suécia, a DCV ainda é, também, a principal causa de morte entre as mulheres acima de 55 anos de idade, apesar deste número ter diminuído nos últimos anos¹⁹. A França apresenta a menor taxa de mortalidade por DCV na Europa, onde são observados 21 casos para 100 mil pessoas¹⁹. Apesar de observar-se redução na mortalidade feminina por doença coronariana de aproximadamente 20% entre 1979 e 1989 nos países desenvolvidos, o número absoluto de mulheres que falece por esta condição continua a crescer devido ao progressivo aumento na expectativa de vida e crescimento do número de mulheres com mais de cinquenta anos de idade. Estudos epidemiológicos mostram que o risco relativo de isquemia cardíaca aumenta cerca de duas vezes na menopausa²⁰. A reposição estrogênica parece reduzir o risco de DCV em aproximadamente 50%. É calorosa a discussão atual acerca das prevenções primária e secundária com a reposição estrogênica e/ou estroprogestogênica neste sistema.

Epidemiologia das Alterações Osteomusculares

A osteoporose, a mais comum das doenças ósseas metabólicas, afeta muitas mulheres no final da vida, sendo considerada epidemia mundial paralela ao aumento da longevidade da população feminina. Estima-se que cerca de 25% - 30% das mulheres de todo planeta evoluam com osteoporose. É mais rara nos países africanos, freqüente na Índia e comum na Europa e USA. Segundo a "Reunião de Consenso", realizada nos USA em 1993, a osteoporose afetava cerca de 25 milhões de pessoas naquele país naquele ano, predispondo a 1,3 milhões de casos de fraturas por ano. Na mulher branca, com mais de 50 anos, a prevalência de osteoporose varia entre 13% e 18% e o risco de fratura por osteoporose varia de 11% a 18%. Nos EUA cerca de 85% das fraturas de quadril ocorrem entre as mulheres e sua incidência aumenta exponencialmente com a idade, indo de 9:100 mil mulheres/ano entre 35 e 44 anos, para 3317:100 mil mulheres/ano nas mulheres com mais de 85 anos. Esta incidência resulta em 1,3 milhão de fraturas/ano, sendo que 33% das mulheres brancas e 25% das afro-americanas terão fratura de quadril e 25% das brancas de coluna, ao longo da vida²¹.

Na Itália, estudo efetuado em quatro centros diferentes encontrou osteopenia em 5% das mulheres entre 45 e 59 anos e em 27% naquelas com mais de 65 anos²². Nos USA, nesta faixa etária, há osteopenia em 34% - 50% das mulheres e em mais de 90% daquelas com mais de 70 anos de idade²³. No Brasil, a incidência da osteoporose não está estabelecida. Segundo dados fornecidos pelo IBGE em 1994, estimando a população brasileira em 150 milhões de pessoas, 7,1% estão acima de 60 anos de idade (10,5 milhões)²⁴. Com base nesses dados, estima-se que a população de mulheres osteoporóticas

acima de 60 anos esteja hoje ao redor de 2,7 – 3,6 milhões de indivíduos, prevalência de 15% – 20%. As fraturas de quadril e coluna (5% da população feminina acima de 60 anos) estariam na casa dos 135 - 180 mil casos anuais. Em Mato Grosso, a população feminina atual é de 1,2 milhões, sendo 268 mil acima de 40 anos e 68 mil acima de 60 anos, estimando-se 3.400 casos de fraturas a cada ano². A prevalência de fraturas osteoporóticas na população feminina, por país e características da população, é mostrada na Tabela 4.

Com o envelhecimento ocorre redução da massa muscular esquelética e substituição do músculo pelo tecido adiposo. Uma das características do envelhecimento da mulher é o declínio progressivo da força muscular pela combinação do próprio envelhecimento e sedentarismo. Parece que no climatério a mulher que pratica atividades esportivas com regularidade e faz reposição estrogênica tem maior força muscular. De fato, redução na força dos quadríceps, do aperto de mão e dinâmica da perna é encontrada na pós-menopausa, sendo passível de ser evitada com a reposição hormonal²⁵. No momento atual não há relatos epidemiológicos acerca dos fatores que possam influenciar de modo positivo ou negativo a perda da função muscular. Hábitos de vida, raça, dieta e aspectos socioeconômicos podem estar envolvidos.

Epidemiologia das Manifestações Clínicas em Outros Sistemas

A diminuição do estrogênio endógeno pode ainda determinar repercussões negativas em inúmeros órgãos e tecidos do organismo feminino. Menor destaque tem sido dado aos possíveis efeitos do hipoestrogenismo nos sistemas auditivo, oftalmológico, odontológico e imunológico. A perda da audição constitui-se em uma das principais queixas entre a população idosa, onde 27% dos indivíduos acima de 65 anos apresenta algum sintoma relacionado à perda auditiva. Na verdade, não se sabe se o hipoestrogenismo contribui para a piora da audição. Cruickshanks *et al*²⁶ relataram uma prevalência de 46% de alterações auditivas na idade de 48 a 92 anos, independente do sexo²⁶.

Todo o sistema da visão tem sido aceito como alvo dos esteróides sexuais femininos, tendo-se observado deterioração da acuidade visual com o início do climatério e recuperação com a terapia de reposição hormonal. Tem-se observado que as mulheres na pós-menopausa apresentam ceratoconjuntivite sicca com maior frequência no climatério do que a observada durante o menacme, obtendo-se resultados conflitantes, às vezes favoráveis ou desfavoráveis com a reposição hormonal nesta condição. Ainda que os estudos epidemiológicos sejam escassos, nas integrantes do *Women's Health Study*, 69% daquelas com diagnóstico de ceratoconjuntivite eram menopausadas²⁷. Em relação ao glaucoma, sabe-se que a pressão intraocular é maior entre mulheres após a menopausa do que em homens da mesma idade ou mulheres antes da menopausa²⁸. Em adição, a terapia de reposição hormonal parece diminuir a pressão intraocular. Num estudo efetuado em Roterdã, incluindo 3078 mulheres acima de 55 anos de idade, Hulsman *et al*²⁹ relataram maior risco de glaucoma nas mulheres que tiveram a menopau-

sa antes dos 45 anos (OR 2,6) e diminuição deste risco por meio da terapia de reposição hormonal (OR 0,54)²⁹. A catarata é a doença ocular mais prevalente na idosa, tendo relação direta com a idade apenas nas mulheres. O *Braver Dam Eye Study* sugere que a terapia de reposição hormonal possa reduzir o risco de alguns tipos de catarata³⁰. Outro estudo observacional, transversal, incluindo mulheres australianas entre 49-97 anos, mediana da idade de 65 anos, mostrou evidências de que as usuárias de terapia hormonal têm proteção contra o aparecimento de catarata cortical (OR 0,4) e risco maior para a forma catarata subcapsular posterior (OR 4,3)³¹.

O aumento da perda óssea sistêmica pode ser marcador de risco para perda dentária, uma vez que a mandíbula é rica em osso trabecular de maior metabolismo que o osso cortical. A mandíbula quando acometida pela osteoporose facilita a perda de dentes, estimando-se que a mulher, ao redor dos 65 anos de idade, já tenha perdido, em média, 12 dentes permanentes. Além dos maxilares, as gengivas têm receptores com alta afinidade para estrogênios e progesterona, mostrando que a cavidade oral, sendo alvo de ação destes hormônios, possa ter maior prevalência de edentulismo e doença periodontal após a menopausa³². Desconforto na cavidade oral foi relatado em 6% de mulheres na pré-menopausa³³ e entre 18% a 90% das menopausadas³³. Além disso, dor, sensação de queimação e secura da boca são queixas frequentes entre as mulheres menopausadas. Na população geral a dor e sensação de queimação são relatadas em 0,7% a 4,5% e nas mulheres climatéricas em 8,2%³⁴. A secura da boca é relatada em cerca de 20% das menopausadas³⁵. A suplementação de estrogênio após a menopausa pode proteger contra gengivites, mas os resultados são contraditórios em relação à dor, queimação e secura bucal³⁶.

A capacidade de defesa do organismo diminui com a idade, havendo diminuição da espessura da pele e fragilização da função de barreira de pele e mucosas e resultando em menor produção de muco e diminuição na secreção de anticorpos. Soma-se ainda o aumento na produção de auto anticorpos e a incapacidade de controle térmico. A própria menopausa altera vários marcadores séricos dos processos inflamatórios³⁷. O hipoestrogenismo resulta em menor resistência a infecções. Há evidências de que os esteróides gonadais possuem efeitos sobre as respostas imunes celular e humoral. Enquanto os androgênios e progestogênios deprimem a resposta imune, os estrogênios podem ampliá-la. Os receptores para ligantes neuroendócrinos são distribuídos de maneira heterogênea nas células imunes e a produção de citocinas associa-se às concentrações séricas dos hormônios sexuais³⁸. Experimentalmente, a gonadectomia em animais estimula a resposta imune celular e a reposição dos hormônios sexuais pode atenuá-la. Em humanos, os anticoncepcionais hormonais deprimem a atividade das células natural Killer (NK) e os estrogênios estimulam a produção de anticorpos³⁹. No climatério a diminuição da função ovariana está associada a maior produção de citocinas pró-inflamatórias, diminuição das células NK e aumento dos linfócitos B e T, a TRH diminui a produção de linfocinas pró-inflamatórias e resgata o perfil dos linfócitos à condição observada na pré-menopausa⁴⁰. Estudos epidemiológicos, no desenho caso-controle, mostram que a TRH promove o aumento dos linfócitos B, proliferação dos linfócitos

T, redução da interleucina, fator de necrose tumoral α e interleucina 6 e elevação no fator estimulador da colonização de macrófagos⁴¹. Ensaios clínicos recentes demonstram que a reposição estrogênica deprime as reações de hipersensibilidade e estimula

a produção de linfócitos e proteína C-reativa^{42,43}. A TRH/TRE tem se mostrado capaz de atenuar o desconforto da síndrome do túnel do carpo da síndrome de Sjögren e a atividade da artrite reumatóide em quase 60% das usuárias⁴⁴.

Tabela 1 – Idade da menopausa em diferentes países, segundo o desenho do estudo e autor.

País	Idade da Menopausa Média / Mediana	Desenho do Estudo	Autor(es) Referência
Índia	44,0	Coorte	J B Wyon et al / Popul Index, 32:328, 1966.
Venezuela	46,0	Transversal	A Oscar / Rev Ginecol Venezuela, 57:125, 1997.
Brasil	46,7	Transversal	L C Paiva et al / Rev Bras Ginec Obstet, 18:625, 1996.
Paquistão	47,0	Transversal	S Wasti et al / Maturitas, 16:161, 1993.
México	47,0	Caso controle	G F Latorre et al / Int J Gynaecol Obstet, 53:159, 1996.
Brasil	47,8	Transversal	H W Halbe et al / Rev Ginecol Obstet, 1:182, 1990.
E. Árabes	48,0	Transversal	D E Rizk / Maturitas, 29:197, 1998.
Quênia	48,2	Transversal	J Noreh et al / East Afr Med J, 74:634, 1997.
Brasil	48,7	Transversal	V N de Oliveira et al / Reprod Clim, 16:207, 2001.
Taiwan	49,5	Transversal	S N Chow et al / J Formos Med Assoc, 96:806, 1997.
Israel	49,5	Retrospectivo	G A Hauser et al / Gynaecologia 38:47, 1963.
Bélgica	49,6	Transversal	P C Brande, P H Leher / Maturitas, 1:121, 1978.
Japão	50,0	Transversal	S Kono et al / Maturitas, 12:43, 1990.
Itália	50,2	Caso Controle	F Parazzini et al / Maturitas, 15:141-9, 1992.
Austrália	50,4	Transversal	R J Walsh / Med J Aust, 2:181, 1978
Nova Zelândia	50,7	Transversal	P R J Burch et al. / NZ J Med, 66:6, 1967.
Finlândia	51,0	Transversal	R Luoto et al / Am J Epidemiol, 139:64, 1994.
Países Sul Asiáticos	51,0	Transversal	M J Boulet et al / Maturitas, 19:157, 1994.
EUA	51,4	Transversal	S M McKinlay et al / Ann Intern Med, 103:350, 1985

Tabela 2 – Prevalência dos sintomas vasomotores no climatério relatada por estudos observacionais, segundo características da população, país e autor*.

País	População/Idade (anos)	Prevalência %	Autor/Referência
México	52 Mayas / 55 $\pm$ 8,9	0,0	MC Martin et al / Am J Obstet Gynecol, 168:1839, 1993
Tailândia	2375 / 45-59	6,0	S Chompootweep et al / Maturitas, 17:63, 1993
Japão	1738 / 45-55	12,0	M Lock et al / Maturitas, 10:317, 1988
China	427 / >40	18,0	GWK Tang / Maturitas, 19:177, 1994
Suécia	1469 / 61-62	27,0	G Berg et al / Maturitas 10:193, 1982
Nigéria	563 / 48	30,0	FE Okonofua et al, Int J Obstet Gynecol, 31:341, 1990
Filipinas	1015 / >40	31,0	J Ramosa – Jalbuena / Phillipine J Obstet Gynecol, 4:75, 1994
Austrália	453 / 48-59	32,0	JR Guthrie et al / Obstet Gynecol 88:437, 1996
Austrália	2000 / 45-55	35,0	L Dennerstein et al / Med J Aust, 159:232, 1993
Siri Lanka	403 / >40	40,0	C Cgoonaratna et al / Ceylon Med J 44:63, 1999
Holanda	10598 / 39-60	41,0	A. Oldenhave et al / Am J Obstet Gynecol, 168:772, 1993
USA	241 WHS	42,9	C Longscope et al / Menopause, 3:77, 1996
Suécia	2591 / 57 $\pm$ 2,9	44,0	A Li et al / Hum Reprod 17:1379, 2002
E. Árabes	742 / 40-59	45,0	DE Rizk et al / Maturitas, 29:197, 1998
Chile	287 / 50	46,0	JE Blumel et al / Rev Chil Obstet Ginecol, 62:412, 1997
Gana	152 / 48	56,5	EY Kwawukume et al / In J Obstet Gynecol, 40:151, 1993
R. Tcheca	799 / 55-61	58,0	Nedstrand et al / Maturitas 23:85, 1996
Suécia	638 / 40-66	60,0	A Hagstad et al / Acta Obstet Gynecol Scand (S) 134:59, 1986
Suécia	5990 / 46-62	63,0	E Stadberg et al / Acta Obstet Gynecol Scand, 76:442, 1997
Brasil	1319 / >40	74,0	HW Halbe et al / Rev Ginecol Obstet 1: 182, 1990
Turquia	1500 / 41-70	74,0	CS Neslihan et al / Maturitas 30:37, 1998
USA	266 / 40-60	79,0	K Lee, D Taylor / Menopause, 3:37, 1996

*Os estudos incluem mulheres na pré e pós-menopausa.

Tabela 3 – Prevalência de incontinência urinária aos esforços em mulheres climatéricas relatada por estudos observacionais, segundo características da população, país e autor*.

País	População/Idade (anos)	Prevalência %	Autor/Referência
Inglaterra**	1990 / 55-75	7,4	DH Barlow et al / Maturitas, 27:239, 1997
Suécia	638 / 40-66	11,0	A Hagsted et al / Acta Obstet Gynecol Scand, 134 (s):59, 1986
Inglaterra	3934 / >45	12,0	MM Thomas et al / Br J Med 281:1243, 1980
Holanda	4206 / 65-84	17,0	A Molander et al / Maturitas, 12:51, 1990
Austrália	1897 / 45-55	18,0	M Sherburn et al / Obstet Gynecol, 98:628, 2001
Suécia	515 / 45	22,0	U Hording et al / Scand J Urol Nephrol, 20:183, 1986
Suécia	382 / 24-65	23,5	EC Samuelsson et al / Am J Obstet Gynecol, 183:568, 2000
Holanda	1213 / 45-64	25,7	H Rekers et al / Maturitas, 15:101, 1992
Japão	3026 / 41-67	26,3	T Ushiroyama et al / Maturitas 33:127, 1999
Espanha	723 / >60	28,7	S Palacios et al / Climaterio Y Menopausia, 2:102, 1993
Suécia	902 / 61	29,0	CS Iosif, Z Bekassi / Acta Obstet Gynecol Scand, 63:257, 1984.
E. Árabes	742 / 40-59	30,5	DE Rizk et al / Maturitas, 29:197, 1998
Suécia	1800 / 50-59	34,0	G Samsioe et al / Maturitas, 29:197, 1998
USA	1150 / 60	38,0	AC Diokno et al / J Urol, 136:1022, 1986
USA	605 / 89	40,0	NM Resnick et al / N Engl J Med, 320:1, 1989
Brasil	229 / 35-81	41,0	T Guarisi et al / Rev Bras Ginecol Obstet, 19:589, 1997
Inglaterra	528 / > 45	51,5	JWG Yarnell et al / J Epidemiol Comm Health, 35:71, 1981
USA	2763 / <80	55,2	D Grady et al / Obstet Gynecol, 97:116, 2001
USA	2732 / 66,7 7	56,0	JS Brown et al / Obstet Gynecol, 94:66, 1999
Holanda	5213 / 39-60	63,0	A Oldenhav et al / Am J Obstet Gynecol, 168:772, 1993
Suécia	1076 / 61	73,0	A Stenberg et al / Maturitas, 24:31, 1996

* Os estudos incluem mulheres na pré e pós-menopausa.

**Inclui também amostras da Suécia e Holanda.

Tabela 4 – Prevalência de fraturas decorrentes de osteoporose segundo o tipo, o país e as características da população.

País	Local Fratura (%)		População	Autor/Referência
	Coluna	Fêmur		
USA	10	NR*	350<80 anos	KM Davies et al / Osteoporosis Int, 6:160, 1996.
USA	45	NR	380 anos, brancas	KM Davies et al / Osteoporosis Int, 6:160, 1996.
USA	25	33	Branças, todas idades	LJ Melton et al / J Bone Mineral Res, 12:16, 1997.
USA	17	NR	>50 anos, brancas	JÁ Kanis et al / J Bone Mineral Res, 9:37, 1994.
Inglaterra	24	NR	Menopausadas	PA Ballard et al / Osteoporosis Int, 8:535, 1998.
Alemanha	7,5 – 10	NR	Menopausadas	JD Ringe / Orgyn, 4:18, 1996.
Itália	18 – 28	NR	Menopausadas	M Varena et al / Osteoporosis Int, 9:236, 1999.
Espanha	17	NR	50 – 60 anos	C Gomez et al / Osteoporosis Int, 6 (s 1):154, 1996.
Espanha	35	NR	61 – 70 anos	C Gomez et al / Osteoporosis Int, 6 (s 1):154, 1996.
México	18	5	54 anos	J Tamayo / Osteoporosis Int 6 (s1):126, 1996.
Porto Rico	12	9	58 anos	L Haddock / J Sci Health Puerto Rico, 16:241, 1997.
Austrália	5	NR	Menopausadas	G Phillipov et al / Osteoporosis Int, 8:552, 1998.
China	10	NR	50 – 59 anos	CS Ho et al / Maturitas, 23:171, 1999.
China	45	NR	60 – 69 anos	CS Ho et al / Maturitas, 23:171, 1999.
China	>50	NR	70 anos	CS Ho et al / Maturitas, 23:171, 1999.

*NR = não relatada.

ABSTRACT

Culture, race, habits, and socioeconomic aspects strongly influence the symptoms seen at menopause. The vasomotor symptoms, common in occidental cultures, have little relevance in oriental and certain Indian women. The prevalence of hot flushes, urogenital, cardiovascular, osteomuscular, and psicocognitive symptoms is revised in very different populations from Europe, South and North America, Africa, Asia and Oceania. Even though abnormal conditions in the vision, hearing, oral, and immune systems have deserved less attention, they are also considered. It is identified the need for additional large-scale epidemiologic studies in our country.

UNITERMS: Epidemiology; Climacteric; Menopause; Prevalence; Symptoms.

Referências Bibliográficas

1. **Hammond CB.** Menopause and hormone replacement therapy: an overview. *Obstet Gynecol* 1996;87:2-15.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) – Censo demográfico do Brasil 2000.
3. **De Oliveira VN, Fontes CJF, De Medeiros, SF.** Correlação entre a idade da menopausa e a idade da menarca em mulheres climatéricas do Distrito Centro-Oeste de Cuiabá-MT. *Reprod Clim* 2001;16:207-10.
4. **Obermeyer CM.** Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7:184-92.
5. **Baracat EC, Simões RD, Bortoletto CCR, Júnior DA, Fernandes LS, Haidar MA, et al** Síndrome do climatério: avaliação de fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Ginecol Obstet Atual* 1994; 9:44-7.
6. **McKinlay SM, Jefferys M.** The menopausal syndrome. *Br J Prev Soc Med* 1974; 28:108-15.
7. **Sano M, Jacobs DM, Mayeux R.** The epidemiology of Alzheimer's disease and the role of estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and memory decline in older women. In: *Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects.* Rogerio A Lobo, Philadelphia; editor Lippincott Williams & Wilkins, 1999; por 263-8.
8. **Landau C, Milan FB.** Assessment and treatment of depression during the menopause: a preliminary report. *Menopause* 1996;3:201-7.
9. **Matthews KA.** Myths and realities of the menopause. *Psychosom Med*, 54:1-9, 1992.
10. **Linde MA.** European survey of the perceived impact urogenital ageing on quality of life. In: Barlow DH, editor. *Towards better recognition of urogenital ageing.* London (UK); RSM Press 1995; 38:15-20.
11. **Berg G, Gottquall M, Hammar, Lindgren R.** Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linköping Sweden; 1988.
12. **Molander U, Mulsom I, Ekelund P, Mellstrom D.** An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women. *Maturitas* 1990;12:51-60.
13. **Stenberg A, Heimer G, Ulmesten U, Cnattingius S.** Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas* 1996; 24:31-6.
14. **Barlow DH, Samsioe G, Van Geelen JM.** A study of European women, experience of the problems of urogenital ageing and its management. *Maturitas* 1997; 27:239-47.
15. **Blumel JE, Brandt AA, Tacla X.** Perfil sintomático de la mujer climaterica. Experiencia clínica. *Rev Med Chile* 1992; 120:1017-21.
16. **Pelegri GCL, Novakzyc AA, Winck CHL, Piovesam CM.** Avaliação dos sintomas clínicos das pacientes climatéricas atendidas no HESM em relação ao uso de terapia de reposição hormonal e índice de massa corpórea. *Reprod Clim* 1997; 12(suppl1):12-36.
17. **Ouslander JG, Kane RL, Abrass IB.** Urinary incontinence in elderly nursing home patients. *J Am Med Assoc* 1982; 248:1194-8.
18. **Eaker E, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnart, JP Winston, M.** Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88:1999-2009.
19. **Schenck-Gustafsson K.** Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management. *Eur Heart* 1996; 17:2-8.
20. **Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al.** Post menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1991; 325:756-62.
21. **Melton LJ – III.** How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10:175-7.
22. **Agnusdei D, Calcagno V, Christiansen C, Crepaldi G, Gennari C, Martini L, et al.** Prevalence of osteoporosis and prediction of osteoporosis risk in Italian peri-and postmenopausal women: the detection of osteoporosis risk (DOOR) study. *Curr Therap Res* 1996; 57:110-22.
23. **Looker AC, Orwall ES, Hohnston CC Jr.** Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1761-8.
24. **National Consensus Proposal.** Osteoporosis 1995 – Basic diagnosis and therapeutic elements for a National Consensus Proposal. *São Paulo Med J* 1995; 113 (s 4):10-2.
25. **Greeves JP, Cable NT, Reilly T, Kingsland C.** Changes in muscle strength in women following the menopause: a

- longitudinal assessment of the efficacy of hormone replacement therapy. *Clin Sci* 1999;97:79-84.
26. **Cruickshanks KJ, Tweed TS, Klein Blek, Klein R, Nondahl DM.** Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver Dam, Wisconsin. The epidemiology of hearing loss study. *Am J Epidemiol* 1998; 148:879-86.
 27. **Metka M, Enzelsberger LT, Knogler W, Schurz B, Aichmar H.** Ophthalmic complaints as a climacteric symptom. *Maturitas* 1991;14:3-8.
 28. **Qureshi IA.** Ocular hypertensive effect of menopause with and without systemic hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:266-9.
 29. **Hulsman CAA, Westendorp ICD, Ramrattan RS, Wolfs RCW, Witteman JCK, Vingerling JR, et al.** Is open-angle glaucoma associated with early menopause? The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:138-44.
 30. **Klein BEK, Klein R, Ritter L.** Is there evidence of an estrogen effect on age-related lens opacities? *Arch Ophthalmol* 1994; 12:85-91.
 31. **Cumming RG, Mitchell P.** Hormone replacement therapy, reproductive factors, and cataract. The Blue Mountains Eye Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:242-9.
 32. **Sooriyamoorthy M, Gower DB.** Hormonal influences on the gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989;16:201-8.
 33. **Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC.** Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol Endod* 1989;67:535-40.
 34. **Ferguson MM, Carter J, Boyle P, Hart DM, Lindsay R.** Oral complaints related to climacteric symptoms in oophorectomized women. *J Royal Soc Med* 1981;74:492-8.
 35. **Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, Lindquist C, Meurman JH.** Oral symptoms at menopause-the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:276-80.
 36. **Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, et al.** Periodontal status of women taking estrogen supplementation. *J Periodontol* 1993;64:957-62.
 37. **Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Travy RP, et al.** Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril* 2002;77:128-35.
 38. **Verthelyi D, Klinman DM.** Sex hormone levels correlate with the activity of cytokine-secreting cells in vivo. *Immunology* 2000;100:384-90.
 39. **Grossman CJ.** Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocrine Rev* 1984; 5:435-55.
 40. **Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Yasui T, Takiji T, Yamada M, et al.** Effect of hormone replacement therapy on post-menopausal changes of lymphocytes and T cells subsets. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:376-82.
 41. **Porter VR, Greendale GA, Schockin M, Zhu X, Effrons RB.** Immune effects of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Exp Gerontol* 2001; 36:213-26.
 42. **Manyonda IT, Pereira RS, Makinde V, Brincat M, Varba, RT.** Effect of 17 b-estradiol on lymphocyte, subpopulations, delayed cutaneous hypersensitivity responses and mixed lymphocyte reactions in post-menopausal women. *Maturitas* 1992;14:201-10.
 43. **Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Ohmoto Y, Takeji T, Yasin T et al.** Postmenopausal changes in serum cytokine levels and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:309-14.
 44. **Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD.** A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:112-6.

Conflito de interesses: não relatado

Recebido em: 30/07/2002

Aprovado em: 24/10/2002

Terapia de reposição hormonal e eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa

Cardiovascular events and hormone replacement therapy in postmenopausal women

Oswaldo Luis Bracco¹, Márcia Jeha Kayath¹ e César Eduardo Fernandes²

Resumo

Recentemente, novos dados sobre o uso da terapia estrogênica para prevenção de eventos cardiovasculares foram publicados. Assim, o objetivo deste artigo é rever os dados atuais sobre o uso da terapia de reposição estrogênica isolada (TRE) e associada com progesterona ou progestogênios (TRH) na prevenção de eventos cardiovasculares em mulheres na pós menopausa

UNITERMOS: Reposição Hormonal; Estrogênio; Doença Cardiovascular; Prevenção primária; Prevenção secundária

Introdução

A terapia de reposição hormonal (TRH) pode suprimir sintomas da síndrome do climatério¹, melhorar a qualidade de vida em mulheres com sintomas vasomotores² e prevenir a perda de massa óssea em mulheres na pós-menopausa³.

Mulheres na pós-menopausa apresentam risco duas vezes maior de insuficiência coronariana em comparação com mulheres na pré-menopausa e a doença cardiovascular é a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa^{4,5}. O estrógeno endógeno, produzido durante a menacme, teria efeito cardio-protetor⁶.

Recentemente, novos dados sobre o uso da terapia estrogênica para prevenção de eventos cardiovasculares foram publicados. Assim, o objetivo deste artigo é rever os dados atuais sobre o uso da terapia de reposição estrogênica isolada (TRE) e associada com progesterona ou progestogênios (TRH) na prevenção de eventos cardiovasculares em mulheres na pós menopausa. Para tanto, parece-nos apropriado rever a influências da reposição hormonal na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares (DCV).

Prevenção Primária das Doenças Cardiovasculares

Existem muitos estudos observacionais sugerindo a existência da prevenção primária das DCV com o emprego da reposição hormonal. Talvez o mais importante seja o *Nurse's Health Study*, publicado pela primeira vez em 1985⁷ e atuali-

zado em 2000⁸. Este estudo teve início em 1976 com 121.700 enfermeiras entre 30 e 55 anos que completaram um questionário enviado pelo correio sobre o uso de reposição hormonal e sobre sua história médica. Nesta última publicação, havia 70.533 mulheres pós-menopáusicas seguidas por tempo superior a 20 anos. Foram identificados 953 infartos do miocárdio não fatal e 305 mortes de origem coronariana. Pode-se com base nestes dados calcular que o uso atual de TRH esteve associado com risco relativo (RR) de eventos coronarianos de 0,61 (IC95% 0,52-0,71) ajustado para idade e para os fatores de risco cardiovasculares comuns. Observou-se, no entanto, que a magnitude da redução de risco era mais intensa nos primeiros anos de reposição e tendia a redução com uso prolongado dos hormônios. No primeiro ano da TRH o RR foi de 0,4 e com 10 anos ou mais de terapia foi de 0,7.

De outra parte, o estudo *The Women's Health Initiative* (WHI)⁹, mostrou resultados opostos da TRH sobre o risco cardiovascular. O WHI é um estudo clínico prospectivo, randomizado, placebo-controlado que se propôs a estudar os efeitos de algumas intervenções terapêuticas sobre a incidência das doenças mais prevalentes em mulheres pós-menopáusicas, incluindo em um de seus braços pesquisados a TRH. Neste particular, foram avaliadas mais de 27.000 mulheres americanas no período de pós-menopausa, com o objetivo primário de avaliar conjuntamente os efeitos da TRH sobre o risco cardiovascular e de câncer de mama. Alguns objetivos secundários também foram considerados: acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, câncer colo-retal e fraturas osteoporóticas. As pacientes do estudo foram divididas, consoante a presença de útero em dois grupos: pacientes histerectomizadas e com útero intacto. Com o primeiro grupo objetivou-se comparar, contra placebo, os efeitos da administração isolada, por via oral (VO), de estrogênios conjugados eqüinos (ECE), na dose de 0,625 mg por dia. Este grupo continua sendo estudado com mais de 10.000 mulheres e os resultados preliminares encontram-se dentro dos limites de segurança pré-estabelecidos pelo

¹ Pesquisador(a) Clínico(a) da Eli Lilly do Brasil

² Diretor de Ensino do Centro de Referência de Saúde da Mulher da Secretaria do Estado de São Paulo - Hospital Pérola Byington e Diretor Clínico do ISBEM - Instituto de Saúde e Bem Estar da Mulher, São Paulo

Comitê de Monitorização e Segurança do Estudo (*Data and Safety Monitoring Board - DSMB*). Os seus resultados ainda não foram liberados para publicação. Nas pacientes não hysterectomizadas, procurou-se comparar com placebo os efeitos do regime combinado contínuo (administração concomitante e diária de estrogênios e progestogênios) por VO de ECE e acetato de medroxiprogesterona (AMP) nas respectivas doses de 0,625 e 2,5 mg por dia. Este grupo, com mais de 16.000 mulheres, teve o seu acompanhamento interrompido após 5,2 anos de seguimento (tempo médio de duração previsto para o estudo – 8,5 anos), pois a incidência de câncer invasivo de mama ultrapassou os limites de segurança pré-estabelecidos pelo DSMB.

A análise dos dados no grupo de pacientes com útero intacto mostrou um incremento no risco relativo para as DCV, 1,29 (1,02-1,63), com risco absoluto de 7 casos para 10.000 mulheres ano; para o câncer de mama, 1,26 (1,00-1,59), com risco absoluto de 8 casos para 10.000 mulheres ano; para os acidentes vasculares cerebrais (AVC), 1,41 (1,07-1,85), com risco absoluto de 8 casos para 10.000 mulheres ano e para tromboembolismo pulmonar, 2,13 (1,39-3,25), com risco absoluto de 8 casos para 10.000 mulheres ano. Em contrapartida, mostrou uma redução do risco relativo para câncer colorretal, 0,63 (0,43-0,92), com risco absoluto de menos 6 casos para 10.000 mulheres ano e fraturas do colo de fêmur, 0,66 (0,45-0,98), com risco absoluto de menos 5 casos para 10.000 mulheres ano.

Estes resultados preliminares do estudo causam grande preocupação em pacientes e médicos, ainda que devam se limitar ao regime estudado, aos hormônios empregados e às pacientes com o perfil clínico verificado e da faixa etária estudada (média de idade de 63,2 anos). Não se podem extrapolar os seus resultados para outras variantes de regimes terapêuticos (terapêutica isolada com qualquer tipo de estrogênio empregado, TRH combinada contínua com outras combinações de hormônios que não foram avaliadas no estudo, TRH combinada sequencial com quaisquer estrogênios e progestogênios, menores doses de hormônios em qualquer regime terapêutico e outras vias de administração). Igualmente, não podem ser extrapolados para pacientes que iniciam a TRH no período perimenopáusico ou no período pós-menopáusico imediato.

Estes achados, conflitantes com o acervo de evidências acumuladas com os estudos observacionais anteriores sobre as influências da TRH nos fatores de risco endógeno e na evolução das placas ateroscleróticas em primatas não humanos¹⁰ têm feito com que algumas instituições normativas como a “*The American Heart Association (AHA)*” recomendem que o início da TRH em mulheres na pós-menopausa deva levar em conta benefícios em outros sistemas e a decisão da paciente⁷. Igualmente, recomenda que a prevenção primária não seja indicada a estas pacientes até a publicação dos resultados oriundos de estudos clínicos⁷.

Prevenção Secundária de Eventos Cardiovasculares

A publicação do estudo HERS (*Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study*)¹¹ e do estudo ERA (*The*

Estrogen Replacement Atherosclerosis Trial)¹² lançaram dúvidas sobre possíveis benefícios da TRH na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa⁶.

O estudo HERS (randomizado, duplo-cego, placebo controlado) avaliou a ação de estrogênios equinos conjugados e da progesterona, via oral, na incidência de infarto agudo não fatal do miocárdio e da doença cardiovascular em mulheres na pós-menopausa com doença coronariana prévia (prevenção secundária). Foram avaliadas 2763 mulheres com idade média de 67 anos (todas com menos de 80 anos), não hysterectomizadas.

As pacientes foram randomizadas em dois grupos, placebo (1383 mulheres) e estrogênios equinos 0,625 mg mais medroxiprogesterona 2,5 mg por dia (1380 mulheres). Não havia diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos em relação à idade, raça, nível de escolaridade, fatores de risco para doença cardiovascular, quadro clínico cardiovascular, uso de aspirina, beta bloqueadores, medicações para controle lipídico, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores de enzima de conversão, diuréticos e multivitaminas.

Os resultados encontrados em relação à avaliação de objetivos primários (morte por doença cardiovascular e infartos não fatais) demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Além disso, observou-se um aumento do risco cardiovascular em 50% no grupo em TRH durante o primeiro ano de tratamento, provavelmente por efeitos pró-iskêmicos que ocorrem agudamente. Este aumento do risco cardiovascular não foi observado do segundo ao quarto ano do estudo, provavelmente pela diminuição da aterosclerose (devido melhora do perfil lipídico), suplantando os efeitos pró-iskêmicos. Alguns autores sugerem que os resultados do estudo HERS demonstram que as pacientes com coronariopatia aterosclerótica complicada estariam mais propensas a ruptura e trombose da placa de ateromas provavelmente por uma ação ainda não definida do estrogênio sobre a placa⁶. A conclusão do estudo foi de que o uso diário de estrogênios conjugados 0,625 mg e medroxiprogesterona 2,5 mg não reduziu o risco para infarto agudo não fatal do miocárdio e morte por doença cardiovascular em mulheres pós-menopausadas com média de idade de 66,7 anos.

Desta forma, os autores sugerem que não se deve iniciar o uso deste tratamento com o propósito de prevenção secundária de doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa portadoras de cardiopatia isquêmica prévia¹¹. A continuação do estudo HERS por quase 7 anos (chamado HERS II) demonstrou que a TRH não diminuiu o risco destas pacientes para eventos cardiovasculares¹², sendo um dado adicional de suporte, para a recomendação de que a TRH em regime combinado contínuo, com os hormônios e as doses empregadas neste estudo não seja utilizada com o propósito de reduzir o risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca coronariana estabelecida¹².

O estudo ERA avaliou 309 pacientes portadoras de coronariopatia randomicamente designadas para receber estrogênios conjugados 0,625 mg/dia, estrogênios conjugados 0,625 mg mais acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg por dia ou

placebo. Todas as mulheres estavam na menopausa há pelo menos 5 anos, tinham mais de 55 anos de idade e foram acompanhadas por 3 anos. Os resultados demonstraram uma melhora do perfil lipídico das mulheres em TRE/TRH em relação ao placebo. Nenhum tratamento reduziu a progressão da aterosclerose coronariana como demonstrado pela comparação da angiografia prévia e após tratamento. O número de eventos cardiovasculares também não foi estatisticamente distinto entre os três grupos¹³.

Os resultados destes três estudos prospectivos e randomizados na prevenção cardiovascular secundária em mulheres com cardiopatia prévia colocam dúvidas sobre os benefícios cardiovasculares da TRH. Segundo o *International Menopause Society Expert Workshop*, os resultados de estudos prospectivos parecem sugerir que, em mulheres idosas com coronariopatia prévia, a TRH não reduz o risco de doença cardíaca coronariana¹⁴. Da mesma maneira, a AHA orienta que a TRH não é indicada para prevenção secundária da doença cardíaca coronariana⁷.

Deve-se considerar que apenas os estrogênios equinos conjugados e a medroxiprogesterona em doses denominadas convencionais foram avaliados com o rigor metodológico dos ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo. Novos estudos precisam ser realizados, com vistas ao risco cardiovascular, testando estes mesmos hormônios em doses menores e outros hormônios, com suas diferentes doses, diferentes regimes terapêuticos e diferentes vias de administração para que se avalie os efeitos destas doses e formulações em mulheres pós-menopáusicas.

Os Efeitos da TRH e a Predição de seus Efeitos sobre o Risco Cardiovascular

Os estrogênios reduzem o colesterol total, o LDL-colesterol, a lipoproteína(a) e aumentam o HDL-colesterol. Quando administrados por via oral, aumentam os triglicérides^{7,11,15,16}. Ademais existem benefícios advindos de seus efeitos vasodilatadores por sua ação endotelial. Em contrapartida, observa-se um incremento da proteína C-reativa que se tem demonstrado ser um marcador independente de risco cardiovascular^{7,17,18}. Especula-se que o aumento de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa em uso de TRE/TRH observados nos ensaios clínicos referidos (HERS, ERA e WHI) provavelmente seria decorrente de efeitos pró-isquêmicos que ocorrem agudamente e que não se relacionam com efeito benéfico tardio sobre o perfil lipídico¹¹.

Haveria um marcador para avaliar previamente que pacientes seriam beneficiadas pela TRH na pós-menopausa com a diminuição do risco cardiovascular? Psaty e colegas¹⁹ avaliaram a hipótese de que variantes genéticas (mutações) envolvidas com a trombogênese modificariam a associação entre uso de TRH e incidência de infarto agudo do miocárdio. A variante pró-trombina 20210 G → A está relacionada ao risco de fenômeno tromboembólico e tem sido descrito associação entre esta variante genética e maior risco de doença

coronariana. Não é estabelecido se a TRH aumenta o risco coronariano em mulheres portadora desta variante pró-trombina. Assim, foram avaliadas retrospectivamente 232 mulheres na pós-menopausa, estratificadas pela presença de hipertensão arterial, que apresentaram seu primeiro infarto do miocárdio num período de 4 anos. Este grupo foi comparado com um grupo controle, pareado e também estratificado pela presença de hipertensão arterial. Os autores demonstraram que a variante genética pró-trombina 20210 G → A constitui-se em fator de risco para infarto agudo do miocárdio entre mulheres com hipertensão. Além disso, observou-se uma correlação estatisticamente significativa entre usuárias de TRH e a variante genética da pró-trombina sobre o risco de infarto agudo do miocárdio entre as mulheres hipertensas. Pacientes hipertensas com a variante de pró-trombina apresentaram um risco 11 vezes maior de infarto agudo do miocárdio que as pacientes do grupo controle. Esta correlação não foi observada entre as mulheres em TRH sem hipertensão. Apesar das limitações deste estudo, se estes achados forem confirmados em estudos futuros, o *screening* da variante da pró-trombina poderia avaliar melhor os riscos e benefícios associados à TRH de mulheres na pós menopausa.

Efeitos da Adição da Progesterona ou de Progestogênicos à Terapêutica de Reposição Estrogênica

Os progestogênicos são empregados em TRH visando a prevenção de anormalidades endometriais em mulheres no período pós-menopáusicas sob terapêutica de reposição estrogênica. Os progestogênicos atuam por mecanismos genômicos e não-genômicos, apresentando, habitualmente, efeitos que se opõem àqueles observados com os estrogênios empregados isoladamente. Assim, sempre se teve preocupação com os efeitos metabólicos dos progestogênicos na TRH e pelas mesmas razões sempre se teve dúvida quanto ao efeito da terapêutica combinada em eventuais comprometimentos dos resultados benéficos esperados com a ação dos estrogênios isolados sobre o risco cardiovascular destas pacientes^{6,20}.

Os estudos observacionais realizados para avaliar a ação cardioprotetora da TRH combinada demonstraram efeitos protetores semelhantes^{20,23}. Adams avaliou o efeito de estradiol isoladamente ou associado à progesterona (28 dias sim, 28 dias não) ou continua em macacas, por 30 meses e concluiu que os animais submetidos a tratamento com hormônios apresentavam metade da aterosclerose observada nos controles²⁴. O grau de aterosclerose não foi distinto entre os dois grupos utilizando estradiol com ou sem progestágeno, sugerindo que a progesterona não atenuou o efeito do estradiol.

Em outro estudo semelhante, Adams²⁵ avaliou macacas recebendo estrógenos equinos conjugados orais (dose equivalente a 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados para humanos), medroxiprogesterona (dose equivalente a 2,5 mg

para humanos) e estrógenos equinos conjugados combinados com medroxiprogesterona. Após 30 meses, observou-se redução na aterosclerose coronariana nos animais recebendo apenas estrógenos em comparação com os animais controle, enquanto nos animais recebendo progestogênio isolado ou em associação com estrogênios não foi observado diferença em relação aos animais controle.

Constata-se pelo exposto que não existe uniformidade nos resultados obtidos de estudos observacionais e de experimentação animal quanto aos efeitos da TRH combinada em comparação à reposição estrogênica isolada.

TRH após Infarto Agudo do Miocárdio

A correlação entre eventos cardiovasculares e a TRH, demonstrada pelo estudo HERS em mulheres portadoras de doença cardiovascular coronariana aumentou o interesse em avaliar a ação dos estrogênios em mulheres na pós-menopausa após um evento cardiovascular. Alexander e colegas²⁶ avaliaram 1857 mulheres menopausadas acometidas recentemente por infarto do miocárdio (7-21 dias) tratadas com aspirina e warfarina. O objetivo era determinar o melhor momento de introdução da TRH e o impacto desta terapia neste grupo de pacientes. As pacientes receberam TRH ou TRE de acordo com a indicação do médico assistente e foram avaliadas por 2 anos. As pacientes que iniciaram o uso de TRH após infarto apresentaram incidência estatisticamente maior da tríade morte/ infarto/ ou angina instável que as pacientes que nunca utilizaram TRH ou que já a utilizavam TRH e mantiveram-na após o primeiro infarto. Estes resultados permitem concluir que o início da TRH após um episódio de infarto do miocárdio não propicia redução do risco subsequente de um novo evento coronariano e, pelo contrário, aumenta a possibilidade de eventos cardiovasculares em mulheres na pós menopausa²⁶.

Igualmente, o estudo *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST) demonstrou que mulheres na pós-menopausa, após acidente vascular cerebral isquêmico ou isquemia cerebral transitória que iniciaram terapia com 17 beta-estradiol 1mg/dia não apresentaram redução da mortalidade ou da recorrência da doença cerebrovascular em relação àquelas que iniciaram placebo, após observação de 3 anos²⁷.

De outra parte, com base no banco de dados do NRMIS (*National Registry of Myocardial Infarction-3*), entre abril de 1998 e janeiro de 2000, identificou-se entre os 1.674 hospitais americanos participantes deste projeto, 114.724 mulheres pós-menopáusicas com idade igual ou superior a 55 anos com infarto do miocárdio confirmado, nas quais procurou-se avaliar retrospectivamente a utilização prévia da TRH como eventual preditora de sobrevida após o evento coronariano. A análise dos dados revelou, após ajuste para a história médica e para as características clínicas, que para as pacientes submetidas a tratamento hospitalar houve uma chance (*odd ratio*) de 0,41 (IC95% 0,36-0,43) de mortalidade. Os autores concluíram que a redução do risco de mortalidade após o infarto do

miocárdio, poderia resultar do efeito terapêutico da TRH na pós-menopausa, do viés de seleção que pode haver nestas circunstâncias ou da combinação de ambos /28/.

A ilação que se pode fazer com base nestes estudos é que a TRH parece não se constituir medida eficaz de prevenção cardiovascular em mulheres na pós-menopausa quando a doença cardiovascular ou vasculocerebral encontram-se estabelecidas. Várias medidas farmacológicas, entre outras, o emprego da aspirina, dos beta-bloqueadores, das estatinas ou dos inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ser utilizadas nesta situação clínica. Por outro lado, especula-se a respeito dos benefícios da TRH na prevenção primária, quando oportunamente iniciada (na peri ou na pós-menopausa imediata). Não se sabe, por outro lado, se o uso prévio da TRH pode implicar em menor mortalidade em pacientes que apresentam infarto do miocárdio.

SERM e as Doenças Cardiovasculares

O raloxifeno, um SERM de segunda geração, tem efeitos benéficos sobre marcadores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. O raloxifeno reduz os níveis plasmáticos do colesterol total, do LDL-colesterol, do fibrinogênio e da proteína C-reativa^{16,17}. Semelhante à TRH, o raloxifeno também diminui os níveis de Lp(a) e de homocisteína¹⁶. No estudo MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial*), desenhado para avaliação da eficácia do raloxifeno na redução de fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa, não se observou um aumento do número de eventos cardiovasculares no primeiro ano de terapêutica e ao longo dos quatro anos de duração do estudo^{29,30,31}. Observou-se de outra parte, uma redução de 40% da incidência de eventos cardiovasculares e em 60% da incidência de eventos vasculocerebrais nas usuárias de raloxifeno em comparação às usuárias de placebo, quando se analisou, após 4 anos de tratamento, o grupo de pacientes participantes do estudo que eram portadoras de elevado risco cardiovascular³¹.

O estudo RUTH (*Raloxifene Use for The Heart Study*), é um estudo multinacional, duplo-cego, randomizado desenhado para avaliar a eficácia do raloxifeno na redução do risco de eventos cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. O estudo, em andamento desde 1998, com 10100 mulheres com alto risco cardiovascular em uso de raloxifeno comparando-se com o placebo^{32,33}. Resultados deste estudo estarão disponíveis em 2005, quando se avaliará a indicação do uso de raloxifeno para a prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares.

Conclusão

A doença cardíaca coronária é complexa e multifatorial. A análise de cada um dos marcadores de risco cardiovascular conhecidos não consegue, individualmente, atestar ou refutar

benefícios de uma determinada intervenção terapêutica. Existe uma profunda inter-relação entre as diferentes variáveis metabólicas que interferem com o risco cardiovascular e destas, com o tônus vascular e com o sistema de coagulação e fibrinólise. As doenças cardiovasculares resultam essencialmente da interação da predisposição genética com os fatores ambientais. Entre estes, as alterações no estilo de vida, incluindo a dieta, o sedentarismo e o tabagismo, entre outros fatores ambientais modificáveis, podem influenciar o risco para as DCV.

A menopausa e mais particularmente o estado de deficiência estrogênica que a acompanha, parece influir na incidência da aterosclerose e das doenças cardiovasculares entre as mulheres. A TRH por outra parte, tem, no presente momento, o seu papel bastante questionado, mormente com relação aos seus efeitos de prevenção secundária, sendo, por muitos, proscrita nesta situação. A prevenção primária é motivo ainda de grandes dúvidas oscilando entre opiniões que acreditam em sua eficácia, quando precocemente indicada e opiniões que a consideram ineficaz. Até o momento, desconhece-se a eficácia de outras doses ou preparações estrogênicas sobre o risco cardiovascular de mulheres na pós-menopausa. Existem também dados sobre a possível eficácia dos SERMs, em especial do raloxifeno, na redução do risco cardiovascular.

ABSTRACT

Recently, new studies have been published about estrogen reposition therapy and cardiovascular events. In this paper, we reviewed data about estrogen isolated and estrogen combined with progesterone in prevention of cardiovascular events in postmenopausal women

UNITERMS: Hormonal replacement; estrogen; cardiovascular disease; primary prevention; secondary prevention

Referências Bibliográficas

1. **Genazzani AR, and Gambacciani M.** Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. *Maturitas* 32: 11-17, 1999.
2. **Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA.** Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. Results from the Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study (HERS) Trial. *JAMA* 287: 591-597, 2002.
3. **American Association of Clinical Endocrinologists.** 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. Osteoporosis Task Force. *Endocrine Practice* 7(4): 293-312, 2001.
4. **Stampfer MJ and Colditz GA.** Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 20:47-56, 1991.
5. **Bush TL.** The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann New York Acad Sci* 592: 263-271, 1990.
6. **Mikkola TS and Clarkson TB.** Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovascular Research* 53: 605-619, 2002.
7. **Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Smith Jr SC, Taubert Ka, Wenger NK.** AHA Science Advisory. Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104: 499-503, 2001.
8. **Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ.** A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000 Dec 19;133(12):933-41.
9. **Writing Group for the WHI Investigators.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002, 288(3):321-33.
10. **Williams JK, Anthony MS, Honore EK, Herrington DM, Morgan TM, Register TC, Clarkson TB.** Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995, 15(7):827-36.
11. **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* 280(7): 605-613, 1998.
12. **Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N for the HERS Research Group.** Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 288(1): 49-57, 2002.
13. **Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D.** Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *NEJM* 343: 522-529, 2000.
14. **Genazzani AR.** Controversial issues in climacteric medicine (I) Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop, 13-16 October 2000, Royal Society of Medicine, London, UK. *Maturitas* 38: 263-271, 2001.

15. **PEPI Trial Writing Group.** Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Am Med Assoc* 273: 199-208, 1995.
16. **Wash BW, Kuller LH, Wild RA, et al.** Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 279: 1445-1451, 1998.
17. **Wash BW, Paul S, Wild RA, et al.** The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 214-218, 2000.
18. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *NEJM* 342(12): 836-843, 2000.
19. **Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, LaCroix AZ, Rosendaal FR.** Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 285: 906-913, 2001.
20. **Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ.** A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 133: 933-941, 2000.
21. **Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al.** Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *NEJM* 335: 453-461, 1996.
22. **Falkeborn M, Persson I, Adami HO et al.** The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 821-828, 1992.
23. **B** The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 154: 1333-1339, 1994.
24. **Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB et al.** Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 10: 1051-1057, 1990.
25. **Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK.** Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 217-221, 1997.
26. **Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, Harrington RA, Peterson ED, Kopecky S, Langer A, O'Gara P, O'Connor CM, Daly RN, Calliff RM, Khan S, Fuster V.** Initiation of hormone replacement therapy after myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol* 38: 1-7, 2001.
27. **Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI.** A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *NEJM* 345: 1243-1249, 2001.
28. **Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto, JG, Grady D.** Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 6;104(19):2300-4, 2001.
29. **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR.** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 282(7): 637-645, 1999.
30. **Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC.** The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 281(23): 2189-2197, 1999.
31. **Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hossowski K, Rautaharju P, Harper KD for the MORE investigators.** Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-years results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 287(7): 847-857, 2002.
32. **Barret-Connor E, Wenger NK, Grady D, Mosca L, Collins P, Kornitzer M, Cox Da, Moscarelli E, Anderson PW.** Coronary heart disease in women, randomized clinical trial, HERS and RUTH. *Maturitas* 31: 1-7, 1998.
33. **Mosca L, Barret-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Moscarelli E, Paul S, Wright TJ, Helterbrand JD, Anderson PW.** Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Study. *Am J Cardiol* 88: 392-395, 2001.

Conflitos de interesses: não relatado

Recebido em 04/11/2002

Aprovado em 20/02/2003

Resultados Perinatais de Crianças Nascidos por Fertilização Assistida

Perinatal evolution in children born after assisted fertilization

Luis Bahamondes e João Luiz Pinto e Silva

RESUMO

Há aproximadamente 25 anos começou o nascimento de crianças por técnicas de reprodução assistida (RA). A fertilização *in vitro* (FIV), a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), a transferência de embriões congelados, difundiram-se e aperfeiçoaram-se em todo o mundo, multiplicando-se em alternativas e aprimorando resultados. Embora o número de nascimentos assim produzido seja grande e em progressão ascendente, o tempo de sua ocorrência, registros inadequados e insuficientes de uma boa parte dos casos e a falta de estudos desenhados de modo adequado para conclusões sobre essas conseqüências, são insuficientes para conclusões seguras e definitivas. Aparentemente, não há riscos de malformações em crianças nascidas por FIV, e outros problemas detectados nas séries revisadas, parecem associar-se à maior freqüência de gravidezes múltiplas e mesmo às características próprias das mulheres ou casais submetidos a estes procedimentos. As dificuldades perinatais, como o uso de unidades de cuidados intensivos, parecem associar-se a prematuridade e a gemelaridade. As crianças geradas por ICSI e as geradas provenientes de transferência de embriões congelados, não têm tempo suficiente de seguimento, para que se pudesse concluir sobre a associação destas patologias. No estado da arte atual não há como estabelecer conclusões definitivas a respeito. Discutem-se as evidências da associação de gemelaridade como responsável por parte dos problemas, e as possibilidades de se modificar este panorama.

UNITERMOS: Reprodução assistida; Resultados perinatais; Malformações

Introdução

Desde o nascimento de Louise Brown em 1978, por fertilização extracorpórea ou fertilização *in vitro* (FIV), as técnicas de reprodução assistida (RA) têm sido utilizadas de forma crescente em todo o mundo. Em seguida a este primeiro nascimento, nos últimos 25 anos milhões de crianças nasceram por FIV, ou mais recentemente, por injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Esta última técnica utilizada com sucesso para casais que até há poucos anos eram considerados totalmente estéreis devido a presença de azoospermia, situação clínica em que a única possibilidade de solução se resumia a inseminação artificial com espermatozoides de outro homem.

Apesar da expansão universal das técnicas de RA, o número de crianças nascidas desta forma em todo o mundo ainda é pequeno, além do que embora em muitos países, prin-

cipalmente do mundo desenvolvido, há registros nacionais de sua utilização e nascimentos resultantes, em outros países, especialmente do mundo em desenvolvimento, este tipo de registro ou são incompletos, inexatos ou em muitas situações não existem.

Uma das preocupações existentes a curto e longo prazo é a de avaliar crianças nascidas mediante a aplicação de algum procedimento de RA, principalmente quando se trata de casos nascidos mediante a técnica de ICSI, uma vez que o único espermatozoide utilizado para fertilizar o óvulo é obtido do líquido seminal nos casos de oligozoospermia, das vesículas seminais nos de agenesia ou obstrução dos deferentes, e diretamente do parênquima testicular nos de azoospermia secretória. Nessas situações não é possível conhecer a qualidade da célula masculina e, de fato, o que se busca é a transferência de material genético para o interior do óvulo com fins reprodutivos. A manipulação utilizada para obter esse material poderia afetar eventualmente a integridade desse patrimônio, o que justifica maiores preocupações com o seguimento dessas crianças.

Gravidezes com Procedimentos de Fertilização *in vitro*

Sem dúvida a maior quantidade de informação disponível é a relacionada com gravidezes obtidas mediante pro-

Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP
Endereço para correspondência
Dr. Luis Bahamondes
Caixa Postal 6181
13084-971, Campinas, SP
Tel. 019-32892856
Fax: 019-32892440
E-mail: bahamond@caism.unicamp.br

cedimentos de fertilização *in vitro* (FIV) uma vez que estas técnicas foram introduzidas há mais tempo e há mais resultados disponíveis. De qualquer forma comparando o número de crianças nascidas por meios naturais e após aplicação de procedimentos artificiais podemos observar que o número, em termos de população, é muito pequeno para conclusões mais consistentes. Um dos aspectos mais estudados dentro deste tema é a relação entre a ocorrência de malformações congênitas, maiores ou menores, desenvolvimento psicomotor e FIV.

Um dos estudos mais ambiciosos conhecidos foi realizado na França com o seguimento de 370 crianças nascidas entre 1981 e 1988 em um único centro, acompanhadas até entre 6 e 13 anos de idade. Este estudo não mostrou diferenças no desenvolvimento corporal, psicomotor, rendimento escolar, problemas médicos ou cirúrgicos nem malformações quando comparados com a população geral. O único fato observado digno de registro foi que 58% dos pais de crianças entre 6 e 10 anos e 34% dos pais de crianças maiores não haviam informado seus filhos sobre a forma como foi obtida a gravidez¹.

Em estudo publicado em 1987 na Austrália e Nova Zelândia com série de 1694 recém nascidos, encontrou-se que houve risco relativo maior para malformações com uma incidência de 2,2% (IC 1,5-2,9%) e sendo que duas malformações maiores foram mais incidentes, a espinha bífida e a transposição de grandes vasos². A espinha bífida foi encontrada em 6 crianças quando o esperado era 1,2, e a transposição de grandes vasos em 4 crianças quando o esperado era 0,6. O autor chamou a atenção, já em 1987, que este achado poderia ser devido a uma casualidade, a transferência de vários embriões poderia ser a causa do maior número de malformações que o esperado.

Um dos maiores estudos encontrado na literatura foi realizado na França com 7024 gravidezes e 6879 crianças nascidas por FIV³. Mais de um quarto dos nascimentos foram múltiplos (26,8%), 29,3% prematuros e 36,2% pequenos para a idade gestacional. O número de malformações (2,8%) foi similar ao da população geral (2,1%), a mortalidade perinatal e neonatal foram maiores que a nacional observada no país.

Resultados similares foram obtidos na Dinamarca⁴ onde o número de malformações foi igual entre crianças de FIV e controles, assim como a mortalidade perinatal. Entretanto, a taxa média de prematuridade foi de 23,8% sendo 7,3% para nascimentos únicos – semelhante a grande maioria dos países desenvolvidos – 41,2% para gêmeos e 93,5% para trigêmeos. Baixo peso ao nascer (BPN) (< 2.500g) foi observado em 7% dos nascimentos únicos, em 42,2% dos gêmeos e 87,1% dos triplos. Todas estas taxas de BPN foram significativamente maiores que as observadas na população geral. Muito similares também foram os achados observados na Suécia que avaliaram crianças nascidas entre 1982-1995, com a única diferença que o número de malformações, entre mais de 5 mil crianças avaliadas comparativamente com mais de 1,5 milhões da população geral, mostrou uma taxa de 5,4%, com RR de 1,39 (IC 1,25-1,54) e além do que as taxas de defeitos do tubo neural e atresia de esôfago foram maiores que nos controles⁵.

Neste mesmo país quando se estendeu a revisão desde 1982 até 1997 e o número de crianças se ampliou a mais de 9 mil⁶ o RR de malformações congênitas continuou maior que o esperado (1,47), excesso que desapareceu quando as taxas foram controladas pelas variáveis confundidoras tais como: ano de nascimento, idade materna, paridade e tempo de esterilidade. Apesar de que houve maior número de malformações do tubo neural e esofágico, este achado já havia sido descrito previamente em gêmeos monozigotos, assim como a ocorrência da síndrome de múltiplas malformações denominada VACTERL, e que pode ser devida a distúrbios precoces do desenvolvimento embrionário⁷. De qualquer modo não se deve esquecer que a maior taxa de gêmeos monozigotos é atribuída intrinsecamente ao procedimento de FIV.

Achados muito parecidos foram encontrados no norte de Finlândia⁸ com maior mortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer, morbidade neonatal e hospitalização quando as crianças nascidas por FIV foram comparadas com controles similares. Isto tem sido atribuído pelos autores a maior número de gravidezes múltiplas. Além disso, a taxa de malformações cardíacas foi quase 4 vezes maior que nos controles. Não há uma explicação clara disponível para estes achados uma vez que estas malformações obedecem a fatores múltiplos, genéticos e ambientais, e menos de 10% correspondem a aberrações cromossômicas e mutações de um gene único⁹.

Embora muitos dos problemas como baixo peso ao nascer, prematuridade, morbidade e mortalidade neonatal terem sido atribuídos ao maior número de gravidezes múltiplas e não ao procedimento de fertilização, esta interpretação não é totalmente correta. Um estudo em Israel¹⁰ avaliou 104 casais de gêmeos nascidos por FIV comparados com 193 gêmeos gerados naturalmente. Os autores observaram que entre os nascidos por FIV houve maior número de nascidos antes das 34 semanas, maior número de casos com restrição de crescimento intra-uterino e mais casos de morte fetal. O peso médio ao nascer do par de gêmeos foi menor no grupo de FIV, mais neonatos pesaram <1500 g, mais tiveram Score de Apgar <7 aos 5 minutos, mais foram admitidos em UTI neonatal e mais morreram entre os segundos gêmeos.

Um estudo prévio atribuiu a noção de que gravidezes gêmeas com placentas monócóricas são de pior prognóstico que aquelas com placentas dicóricas¹¹. Como as gravidezes gêmeas de FIV são, em geral desenvolvidas com placentas dicóricas, a interpretação seria que estes recém natos teriam melhor prognóstico. Os dados de Daniel et al¹⁰ não apóiam esta suposição e estes autores concluíram que nestes casos, os gêmeos estão expostos a um duplo risco, por um lado por serem gêmeos e por outro por haverem sido gerados por FIV.

Entre outros problemas a preocupar estão as seqüelas neurológicas em crianças nascidas por FIV. O maior estudo conhecido foi realizado na Suécia¹², com 5680 crianças nascidas por FIV comparadas cada uma com dois controles e, 2060 crianças que eram o segundo gêmeo comparadas também com dois controles que eram segundo gêmeo não gerado por FIV.

As crianças nascidas por FIV precisaram de maior uso de serviços de reabilitação que os controles (OR 1,7, IC 95%

1,3-2,2). O problema neurológico mais comum foi a paralisia cerebral onde as crianças de FIV tiveram um risco relativo de 3,7 (2,0-6,6) e a suspeita de atraso no desenvolvimento foi de 4,0 (1,9-8,3). Nas crianças de gravidezes gêmeas não houve risco aumentado em relação aos controles. Contudo, aquelas que foram PIG e prematuras tiveram maiores problemas que as nascidas a termo.

Em informe onde se juntaram dados de 27.403 recém nascidos por FIV de Austrália, França, Estados Unidos e Escandinávia, a taxa global de prevalência para defeitos do tubo neural foi de 1,90 sendo a principal a onfalocele, taxa não maior que a esperada. Não obstante, os dados são conflitantes e devem ser interpretados com cautela, já que há muita diversidade entre os registros¹³. O maior problema com estes resultados é que a indução da ovulação nas mulheres, a prática de procedimentos de FIV e os defeitos do tubo neural, são condições médicas raras, o que pode levar a uma distorção na observação, inclusive por uma monitorização mais precisa ou cuidadosa destas crianças, por serem crianças muito valorizadas pelos seus progenitores e pela equipe médica que realizou o procedimento.

Outro aspecto a analisar tem sido a incidência de hipospádias entre as crianças masculinas nascidas por FIV. Estudo realizado nos Estados Unidos com cinco anos de avaliação mostrou um risco relativo quase cinco vezes maior para os nascidos por FIV que para seus controles (RR 1,5% no grupo de FIV vs 0,3% nos controles). Esta ocorrência tem sido associada ao uso por parte das mulheres de progesterona como suporte da fase lútea depois da transferência de embriões, embora as reais causas permaneçam desconhecidas¹⁴.

Outras manifestações clínicas pouco estudadas têm sido os problemas oculares encontrados em crianças nascidas por FIV, tanto naqueles com capacidade de verbalizar como naquelas ainda sem capacidade de se comunicar. Anteby e colaboradores¹⁵ avaliando 47 crianças nascidas por FIV, encontraram entre as crianças sem capacidade para se comunicar por conta da idade, que 15% tinham visão diminuída e entre as que já se comunicavam encontraram 17% com visão diminuída. Também houve 22% de emetropia, 57% de hipermetropia e 16% de miopia. Das 47 crianças, 12 (26%) apresentaram malformações oculares maiores como enfermidade de Coats, catarata e glaucoma congênitos, hipoplasia da cabeça do nervo óptico, atrofia óptica idiopática, coloboma com microftalmia e retinoblastoma. Apesar destes achados interessantes não foi possível vincular de modo definitivo a FIV com problemas oculares, mas permanece a recomendação de que estas crianças sejam examinadas precocemente, de preferência, logo após o nascimento.

Gravidezes com Procedimentos de Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI)

Esta técnica começou a ser utilizada em 1992 e, conseqüentemente, todos os estudos realizados apresentam um tempo de seguimento muito curto, ainda insuficiente

para observar o desenvolvimento destas crianças, sobretudo no que está relacionado ao seu futuro reprodutivo. Assim podemos dizer, que ainda é precoce tomar qualquer conclusão relacionada a esta técnica no que se refere às crianças especialmente para avaliação de problemas de aparecimento de longo prazo.

Dois estudos seguidos realizados por Bonduelle *et al*¹⁶⁻¹⁸ compararam quase 3.000 crianças nascidas por ICSI com número similar de crianças nascidas por FIV. Houve taxas similares nas duas coortes em relação a gravidezes múltiplas e características maternas. As complicações neonatais, como peso ao nascer, baixo peso e mortalidade foram similares em ambas as coortes. A taxa de malformações também foi similar e não esteve, no grupo de ICSI, relacionada com a origem dos espermatozoides utilizados, tenham sido obtidos do sêmen, epidídimo ou testículo, nem tampouco com a qualidade dos espermatozoides.

O problema deste estudo é que embora tenha mostrado que, aparentemente, ambos procedimentos fossem seguros, não houve comparação com a população geral do país estratificada e controlada por variáveis confundidoras como idade materna, paridade, hábitos de uso de tabaco e álcool, entre outras. Outra crítica possível é que o tempo de dois anos foi muito curto, admitido pelos próprios autores que reconhecem que seria necessário um seguimento a longo prazo, sobretudo para avaliar desenvolvimento sexual, fertilidade e desenvolvimento psicomotor.

Resultados similares sobre desenvolvimento neurológico foram observados em uma coorte pequena de crianças nascidas por ICSI ao comparar com crianças nascidas naturalmente¹⁹. Estas crianças foram seguidas até os 17 meses de idade e não houve diferenças inclusive na taxa de malformações, apesar de que crianças com pais oligozoospermicos apresentaram maior número de malformações, sem que houvesse uma explicação razoável considerando o pequeno número de casos. Só houve maior taxa de nascimento por cesárea no grupo de ICSI e baixo peso ao nascer.

Estudo realizado com 665 crianças nascidas por ICSI na Dinamarca tampouco observou problemas em relação a malformações e os resultados perinatais foram similares a de outros tipos de nascimentos. É importante destacar a possibilidade de viés por não se haver comparado os resultados com outras crianças da população geral²⁰.

Apesar de que os relatos disponíveis não comprovam aumento das malformações, a taxa de hipospádias tem sido relatada maior que a esperada para a população geral^{21,22,6} especialmente nas gravidezes obtidas de homens oligozoospermicos. Uma das possíveis explicações para este tipo de malformação, quando se realiza ICSI, é que como estas gravidezes são obtidas, em geral, de homens com defeitos na espermatogênese e anomalias testiculares, provavelmente carreguem algum defeito genético que condicione a transmissão deste tipo de problema. Especula-se que o mesmo defeito genético pudesse ser o fator que tenha provocado a subfertilidade.

Foram avaliadas as anormalidades cromossômicas entre 447 casais, a homens e mulheres que iriam participar de um

procedimento de ICSI. O número de aberrações encontradas foi superior ao esperado para a população geral e apesar de que as aberrações cromossômicas encontradas tiveram um risco menor de transmissão aos recém nascidos, a surpresa foi o alto número de aberrações encontradas entre as mulheres. Os autores dessas observações sugeriram que não só os homens, mas também suas parceiras, sejam sempre avaliadas do ponto de vista genético, antes de submeter-se a um procedimento de ICSI²³.

Gravidezes com Embriões Congelados

Existem muito poucos estudos que tem avaliado a evolução perinatal de crianças nascidas mediante a utilização de embriões congelados. Um trabalho¹ realizado na França com 82 crianças nascidas entre 1986 e 1994 acompanhou algumas destas crianças até 9 anos de idade, mediante questionários enviados aos pais, respondidos por telefone ou carta, ou pelo pediatra, caso a criança tivesse sido afetada por algum problema.

Para as crianças menores de cinco anos o questionário incluiu perguntas sobre o desenvolvimento psicomotor, e para as crianças maiores, foram incluídas perguntas sobre o rendimento escolar em comparação com os outros de sua classe e idade. Para todos se obtiveram dados sobre peso e altura, e sobre o período perinatal, os dados foram resgatados das histórias clínicas dos hospitais onde se atendeu o parto. Neste grupo houve 8,5% de gravidezes gêmeas, similar a população geral.

A taxa de prematuridade (≤ 36 semanas) foi de 14,7% para gravidezes únicas mas de 85,7% para as gêmeas. A taxa de pequenos para a idade gestacional (PIG) foi de 8% nas gravidezes únicas e de 28,6% nos gêmeos e peso ao nascer menor que 2500 g foi de 64,3% nos gêmeos.

Em relação ao seguimento destas crianças observou-se que a altura e peso foram normais inclusive para aqueles nascidos prematuros ou PIG. Os problemas médicos clínicos detectados incluíram alergia, asma e refluxo gastroesofágico em alguns casos, assim como os problemas cirúrgicos incluíram hérnia e cirurgias para adenóides e amídalas. As malformações foram só duas, nenhuma maior. O desenvolvimento psicológico, psicomotor e escolar ocorreu dentro do esperado, não havendo, inclusive, repetição do grau escolar atendido.

Outro estudo similar foi realizado na Inglaterra com 91 crianças nascidas com embriões congelados e 83 controles nascidos sem reprodução assistida pareados por idade, sexo e classe social. Apesar de que no grupo concebido com embriões congelados houvesse maior taxa de cesárea, menor peso ao nascer e menor idade gestacional, os resultados foram muito similares entre ambos grupos em relação ao desenvolvimento mental avaliado mediante a escala de Griffiths, especial para mensuração do desenvolvimento mental²⁴.

Em relação a incidência de malformações menores encontrou-se 31,9% no grupo de embriões congelados e 21,7%

no grupo de controle sendo os nevus e os hemangiomas as mais incidentes. A incidência de malformações maiores foi de 3,3% e 2,4% respectivamente, sem significação estatística. As principais foram síndrome de Down, síndrome de Beckwith-Wiedemann e hipofosfatemia no grupo de embriões criopreservados, e gastrosquise e hidronefrose entre os controles²⁵.

Apesar de que os dados existentes não tenham mostrado risco aumentado para as crianças nascidas depois da transferência de embriões congelados, os estudos são escassos e com poucos casos avaliados, o que não permite conclusões definitivas. Os estudos com seguimentos pediátricos implicam dificuldades como o emparelhamento adequado de casos e controles. Também estes estudos são complexos, já que em muitos casos podem afetar os direitos de menores e violarem-se normas éticas de privacidade, especialmente quando se desejam avaliar aspectos psicológicos e psicomotores.

Este tipo de estudo também se vê afetado pela eleição de ferramentas padronizadas de avaliação, múltiplos observadores, possibilidade de escolher controles adequados, pobre seguimento e insuficiente poder de tamanho da amostra para se obter resultados válidos.

Assim se pode concluir que não há um estudo adequadamente desenhado e com número suficiente de casos para que permitam conclusões válidas. Recomenda-se que se estabeleça um registro multinacional para obter dados válidos que sirvam a médicos e pacientes para tomar decisões amparadas por evidências científicas.

Utilização de Cuidados Hospitalares para Crianças Nascidas com FIV

Um dos problemas das crianças nascidas por procedimentos de fertilização assistida é que a taxa de prematuridade e de crianças pequenas para a idade gestacional é maior, devido principalmente a um número aumentado de gravidezes de gêmeos e trigêmeos, fato incomum na prática obstétrica anterior ao início destes procedimentos. Isto tem contribuído para que a necessidade de uso de serviços hospitalares tenha crescido entre estes recém nascidos, aumentando o custo dos procedimentos de fertilização assistida pelo uso posterior de unidades de terapia intensiva (UTI) por estes recém nascidos.

Uma das dificuldades em avaliar esta informação, é a falta de registros apropriados para poder seguir todos as crianças nascidas por este tipo de procedimento. A exceção são os países escandinavos, onde há um único número de identificação de cada pessoa na seguridade social, tornando possível melhor avaliar os casos de modo longitudinal e contínuo.

Um estudo realizado na Suécia²⁶ obteve a informação de todos as crianças nascidas mediante FIV entre os anos 1894 e 1997 recolhendo dados das 15 unidades de saúde que realizaram este tipo de procedimento na época. Nesse período houve ao redor de 1,5 milhões de nascimentos e foram identificadas 9.056 crianças nascidas por FIV. Um total de 156 (1,7%) morreram antes de 1998. O estudo avaliou ainda a proporção de infantes hospitalizados a qualquer idade (até

um máximo de 14 anos de idade) comparando os dados dos nascidos por FIV com os nascidos por meio natural, estratificados por ano de nascimento, idade materna, paridade, hábito de fumar, anos de esterilidade, idade gestacional ao parto e peso ao nascer. Os dados analisados observaram que a menor idade materna, a maior paridade e o hábito de fumar, eram variáveis de risco para hospitalização dos infantes nascidos por FIV, independente de que foram originadas gravidezes simples ou dupla, e independente de que fossem nascidos a termo ou não.

As causas de hospitalização das crianças nascidas por FIV foram comparadas com as das geradas naturalmente. As nascidas por FIV tiveram mais internações que os controles devido a paralisia cerebral, epilepsia, dano cerebral, asma depois do primeiro ano de vida, infecções, malformações congênicas e câncer.

Contudo, sobre o risco para câncer, foram comparados com os registros nacionais de câncer, que não evidenciaram que nascer por FIV determinaria risco de desenvolver maior câncer futuro nestas crianças. Achados similares foram observados em Israel²⁷, Austrália²⁸ e Holanda²⁹.

Também foi comparado o tempo de hospitalização entre crianças de FIV com os controles tanto para as gravidezes simples como para as múltiplas e foi observado que as crianças nascidas por FIV tiveram tempo de hospitalização significativamente maior que as outras, resultando, portanto, em um custo significativamente maior para o serviço de saúde.

Estes dados são coincidentes com aqueles que mostram maior demanda por serviços de saúde no primeiro ano de vida nas crianças nascidas por FIV, principalmente como consequência da prematuridade e das gravidezes múltiplas³⁰.

Conclusões

Um dos problemas para comparar séries de casos ou estudos de coorte com estes procedimentos, é a disparidade de definições entre os trabalhos, assim como os grupos utilizados como controles, já que apesar de que alguns trabalhos tenham estratificado por idade e paridade outros não o fizeram. Também, em alguns se eliminaram os casos de aborto e morte fetal in útero, sendo que alguns desses, poderiam corresponder a malformações, e neste aspecto não foi avaliada a idade gestacional, o que poderia determinar distorção nos resultados.

Aparentemente não há risco aumentado de malformações em crianças nascidas por FIV e se poderia concluir que os problemas detectados nas séries revisadas, são resultados das características das mulheres submetidas a estes tipos de procedimentos, e ao fato de que número significativo destas gravidezes foram duplas ou triplas, o que leva a um maior número de crianças nascidas prematuramente, com consequente aumento da morbimortalidade³¹.

Também o aumento da utilização de unidades de cuidado intensivo por parte destes recém nascidos, aparente-

mente deve-se ao fato do aumento da prematuridade ser, em muitos casos, consequência de partos múltiplos, o que aumenta os custos destes tipos de técnicas.

Ao mesmo tempo não se pode negar que o número de nascidos nos últimos 25 anos, mesmo que seja substancial e em contínuo crescimento, é ainda muito pequeno em relação aos nascidos sem assistência reprodutiva, sendo consequentemente necessário e conveniente continuar o seguimento deste tipo de nascimento para apurar conclusões.

Também será necessário esperar a chegada das crianças de hoje à idade reprodutiva, especialmente os nascidos por ICSI, para conhecer melhor se há problemas reprodutivos entre eles. Outrossim o número de nascidos depois de FIV com congelamento de embriões ainda é pequeno, não se pode chegar a conclusões sobre a segurança deste tipo de procedimento.

O que se pode afirmar é que até o momento atual, não há provas concretas das alterações psicomotoras nem psicológicas nestas crianças e em relação as malformações, aparentemente, não há maior número que o esperado na população geral. Contudo, com os novos equipamentos de ultrasonografia, seria recomendável um seguimento mais estreito destas crianças durante a gravidez. A dificuldade é tomar atitudes em relação a problemas pré-natais detectados em países, como ocorre na maioria dos latino-americanos, onde a interrupção da gravidez não é permitida, mesmo quando diante de malformações incompatíveis com a vida.

Entretanto, um estudo recente³² realizado na Austrália mostrou que 8,6% e 9% das crianças nascidas por ICSI e FIV respectivamente apresentaram malformações ao primeiro ano de vida significativamente menor que os 4,2% observados em crianças concebidas naturalmente. Estes estudos são um chamado de atenção para estudos futuros em outros países.

Como o número de gravidezes múltiplas é mais alto que na população geral levando a taxas maiores de prematuridade e baixo peso ao nascer, isto leva a que aumentem sobremaneira os custos sociais, alguns inerentes ao procedimento em si, mesmo outros devido a maior quantidade de internações das mulheres, o que se devem somar os gastos com unidades de cuidado intensivo destas crianças. É necessário diminuir a transferência de múltiplos embriões para reduzir ao máximo da possibilidade de gravidezes múltiplas. Talvez, uma queda mínima nas taxas de sucesso, e evitar transferências múltiplas, por envolver outros e maiores riscos. Há dúvidas que estas perdas representem mais custos adicionais, considerando aquelas originadas dos procedimentos atuais. Provavelmente poderiam ser equivalentes. De qualquer forma, mais estudos serão necessários para poder elucidar estes aspectos da reprodução humana.

ABSTRACT

About 25 years ago the birth of children conceived using assisted reproductive techniques (AR) began. In vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), transfer of frozen embryos became widespread and improved

worldwide, presenting multiple alternatives and better results. Even though delivery rate obtained by these techniques is high and in ascending progression there are inadequate and insufficient registration of many of the cases, and a lack of adequately designed studies to reach definitive conclusions. Apparently, there is no risk of malformation in children born by IVF. Other problems detected in the series reviewed seem to be correlated with the higher frequency of multiple pregnancies and even with the personal characteristics of women or couples undergoing these procedures. Perinatal complications requiring intensive care units seem to be correlated with prematurity and multiple pregnancies. Children conceived by ICSI and by frozen embryo transfer; do not present enough follow-up time to allow definitive conclusions about the association of these pathologies. In the current state-of-the-art of the knowledge, definitive conclusions about these diseases cannot be established. The association between multiple pregnancy is responsible for part of the problems and possible ways of changing the spectrum is debated in the present manuscript.

UNITERMS: Assisted reproduction; Malformations; Perinatal results

Referências Bibliográficas

1. Olivennes F, Schneider Z, Remy V et al. Perinatal outcome and follow-up of 82 children aged 1-9 years old conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 1996;11:1565-8
2. Lancaster P. Congenital malformations after in-vitro fertilization. *Lancet* 1987 ;1392- 3.
3. FIVNAT. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertil Steril* 1995;64:746-56
4. Westergaard HB, Tranberg Johansen AM, Erb K, Nyboe Andersen A. Danish national in-vitro fertilization registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999;14:1896-902
5. Bergh T, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579- 85
6. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001;16:504-9
7. Martínez-Frías ML, Frías JL. VACTERL as primary, polytopic developmental field defects. *Am J Med Genet* 1999;83:13-6
8. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002;17:1391-8
9. Friedman WF, Child JS. Congenital heart disease in the adult. In Fauci AS, - Braunwald E, Isselbacher KJ et al. (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, Singapore, vol. 1, pp.1300-1309.
10. Daniel Y, Ochshorm Y, Gideon F, Geva E, Bar-Am A, Lessing J. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000;74:683-9
11. Minakami H, Homma Y, Matsubara S, Uchida A, Shiraishi H, Sato I. Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies: a cohort study. *J Reprod Med* 1999;44: 595-600
12. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqv K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilization: a population-based study. *Lancet* 2002;359:461-5
13. Van Loon K, Besseghir K, Eshkol A. Neural tube defects after infertility treatment: a review. *Fertil Steril* 1992;58:875-84
14. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol* 1999;161: 1954-7
15. Anteby I, Cohen E, Anteby E, BenEzra D. Ocular manifestations in children born after in vitro fertilization. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1525- 9
16. Bonduelle M, Legein J, Derde MP et al. Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10: 3327-31
17. Bonduelle M, Camus M, De Vos A et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod* 1999;14, (Suppl 1): 243-64
18. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 2002;17:671-94
19. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinkas JG. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet* 2001;357:2080- 4
20. Loft A, Petersen K, Erb K et al. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Hum Reprod* 1999;14: 2143-48
21. Sutcliffe AG, Taylor B, Grudzinkas JG, Thornton S, Lieberman B. Children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998;352:578-9

22. **Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L et al.** Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. Hum Reprod 2000;15: 944-8
23. **Meschede D, Lemcke B, Exeler JR et al.** Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection- prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. Hum Reprod 1998;13:576-82
24. **Sutcliffe AG, D'Souza SW, Cadman J et al.** Outcome in children from cryopreserved embryos. Arch Dis Child 72: 290-293, 1995 a.
25. **Sutcliffe AG, D'Souza SW, Cadman J, Richards B, McKinlay IA, Lieberman B.** Minor congenital anomalies, major congenital malformations and development in children conceived from cryopreserved embryos. Hum Reprod 1995;10:3332-7
26. **Ericson A, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Kallen B.** Hospital care utilization of infants born after IVF. Hum Reprod 2002;17: 929-32
27. **Lerner-Geva L, Toren A, Chetrit A et al.** The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization. Cancer 2000;15:2845-7
28. **Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D.** Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod 2000;15:604-7
29. **Klip H, Burger CW, de Kraker J, van Leeuwen FE, OMEGA project group.** Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod 2001;16: 2451-8
30. **Leslie GL, Gibson FL, McMahon C, Tennant C, Saunders DM.** Infants conceived using in-vitro fertilization do not overutilize health care resources after the neonatal period. Hum Reprod 1998;13:2055- 9
31. **Australian In Vitro Fertilisation Collaborative Group.** High incidence of preterm births and early losses in pregnancy after in vitro fertilisation. BMJ 1985;291:1160-3
32. **Hansen M, Kurinczuk J, Bower C, Webb S.** The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. N Engl J Med 2002;346:725-30

Conflitos de interesses: não relatado

Recebido em: 03/02/2003

Aprovado em: 05/05/2003

Impacto do Climatério na Saúde Bucal Feminina: Repercussões em Saúde Pública

Impact of the Climacteric on Women's Oral Health: Public Health Repercussions

Andréa Tirlone (Bolsista CNPq), José Mendes Aldrighi

RESUMO

O presente artigo objetiva discutir o impacto da redução hormonal no climatério sobre a saúde bucal, especialmente periodontal, uma vez que esta afecção, além de apresentar elevados índices de prevalência e severidade, é uma das maiores responsáveis pelo edentulismo em adultos, provocando grande impacto em Saúde Pública.

UNITERMOS: Saúde Bucal; Climatério; Hormônios.

Introdução

Em 1997, a expectativa de vida nos países desenvolvidos era 74 anos e naqueles em desenvolvimento, 65 anos; para 2025 as projeções indicam 81 e 78 anos, respectivamente¹.

No Brasil tem se constatado incremento significativo da população, sendo que 14,5 milhões de pessoas (9,1% da população) apresentam-se com mais de 68 anos. Admite-se que a cada ano, mais 70 mil idosos são incorporados à população². Esse crescimento e envelhecimento da população, em particular a feminina, é explicado pelas menores taxas de mortalidade em todos os grupos etários¹.

O climatério, período de transição entre a fase reprodutiva e a não-reprodutiva, tem início aos 35/40 anos e término aos 65 anos³. Caracteriza-se pelo decréscimo da população folicular dos ovários, com progressiva redução hormonal, que propicia o aparecimento de sintomas desagradáveis como ondas de calor, vagina seca, depressão e irregularidades menstruais, culminando na ausência total da menstruação. A última menstruação é denominada menopausa e seu diagnóstico é sempre retrospectivo, ou seja, necessita de um período de ausência de menstruação de doze meses; ocorre, geralmente, aos 51,3 anos (*Massachusetts Women's Health Study*, 1992)^{4,5}. Além dos sintomas desagradáveis, a falência total na produção dos hormônios esteróides sexuais predispõe a uma série de agravos à saúde como coronariopatia, acidente vascular cerebral, osteoporose e alterações do humor^{5,6}. Na cavidade bucal, pode-se instalar importantes repercussões, particularmente à saúde gengival, facilitando a eclosão da doença periodontal.

Com o aumento da expectativa de vida das mulheres, admite-se que a população feminina poderá viver um terço de suas vidas após a menopausa. Por isso, todos os profissionais de saúde devem se preocupar em priorizar a promoção de saúde e a prevenção de doenças, procurando sempre atender as necessidades desse segmento populacional de forma integrada e multidisciplinar.

Inter-relação Médico-Odontológica

Ao se considerar a saúde bucal, é fundamental entendê-la como um componente indissociável da saúde geral⁷. Por isso, o diagnóstico odontológico não deve envolver exclusivamente os agravos dentários, mas manifestações locais de doenças sistêmicas⁷⁻⁹. Entretanto, o diagnóstico precoce dessas alterações locais com repercussões sistêmicas é freqüentemente negligenciado pela falta de uma triagem específica, que seja ao mesmo tempo, econômica, não invasiva, sensível e aplicável em qualquer comunidade.

Dentro desse contexto, a intervenção do dentista torna-se particularmente importante, pois ao realizar exames clínicos e radiográficos das arcadas dentárias e ossos maxilares, ele passa a atuar como relevante agente preventivo. De fato, ao se deparar com qualquer condição bucal anormal, o odontólogo deverá encaminhar a mulher ao médico clínico^{8,10}. Entre essas condições, a osteoporose representa o maior exemplo. Trata-se de afecção sistêmica, muito prevalente no climatério¹¹, e que se manifesta por alterações significativas nas arcadas dentárias, facilmente detectáveis durante avaliação rotineira do dentista; assim, nesse exame poderá ser detectado precocemente, em mulheres saudáveis após a menopausa, não só a perda de inserção gengival, mas também aquela sobre a massa óssea nos maxilares¹⁰.

Departamento de Saúde Materno-Infantil, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, Brasil.
Endereço para correspondência:
José Mendes Aldrighi – R. Afonso de Oliveira Santos, 50 – 3º andar – Morumbi – São Paulo / SP – CEP: 05663-030.

Sendo assim, é fundamental que os profissionais de saúde, envolvidos no atendimento à mulher, insiram em seus protocolos questões sobre sintomatologia bucal, objetivando detectar precocemente alterações bucais e, possivelmente, também as sistêmicas.

Implicações Bucais no Climatério

O climatério representa oportunidade ímpar para promoção de saúde quanto a prevenção de doenças^{5,11}. Quanto a saúde bucal, a doença periodontal emerge expressivamente, visto que representa a afecção mais prevalente na dentição humana; na população brasileira acomete quatro em cada cinco indivíduos¹².

A doença periodontal caracteriza-se por ser uma infecção bacteriana crônica, que acomete gengiva, ligamentos periodontais e ossos alveolares; é de curso indolor e agrava-se com a idade. Quando não tratada, afeta um ou mais elementos dentários, redundando na destruição tecidual e, muitas vezes, em perdas dentárias^{13,14}.

As formas clássicas e de maior prevalência da doença periodontal incluem as gengivites e as periodontites. Clinicamente, as primeiras manifestam-se por vermelhidão local, edema e fácil sangramento ao toque, enquanto as segundas por alterações estéticas, decorrentes de deslocamentos na posição dentária, retrações gengivais, retenções alimentares nos dentes, perda de inserção osso-ligamento periodontal e reabsorção óssea, que explica as perdas dentárias¹⁵.

Entre os fatores envolvidos na gênese da doença periodontal sobressai, como causa primária, a formação do biofilme dental¹; outros, podem também estar envolvidos, como doenças sistêmicas, medicamentos (anticoncepcionais e antidepressivos), bruxismo ou briquismo (apertamento dentário), nutrição deficiente, estresse, tabagismo e as alterações hormonais, que ao propiciarem gengivites, exacerbam a doença periodontal pré-existente^{14,16,17,18,19}.

As alterações hormonais no climatério – redução dos estrogênios – promovem retrações gengivais, decorrentes da reabsorção do cálcio ósseo da crista alveolar; como consequência ocorre perda de inserção dentária e até de dentes, provocando graves agravos à saúde geral, tais como ingestão alimentar inadequada, mastigação e fonação deficientes e distúrbios emocionais, visto que a ausência de dentes altera a auto-estima e a qualidade de vida^{17,20}.

A deficiência de estrogênio, por outro lado, pode acarretar, também, osteopenia e osteoporose em todos os ossos, incluindo os maxilares, potencializando o risco de perda dental previamente determinada pelas retrações gengivais^{9,21}.

Recentemente, tem-se notado aumento pelo interesse no estudo da relação entre redução de estrogênio, osteopenia e osteoporose com a doença periodontal e perdas dentárias. Embora a osteoporose não seja um fator etiológico para a periodontite, sabe-se que a perda da massa óssea, por redução do conteúdo mineral da maxila e da mandíbula, favorece a perda de elementos dentários, principalmente nos casos de

mulheres que já apresentavam doença periodontal prévia^{9,14}. Entretanto, pouco se sabe se após a menopausa, a perda óssea bucal relaciona-se àquela do osso sistêmico^{21,22}, bem como se a osteopenia/osteoporose represente um fator de risco para a doença periodontal.

Os estudos sobre reposição de estrogênio na prevenção da reabsorção alveolar residual e perdas dentárias são escassos e contraditórios^{10,16,17,21}.

Alguns mostram que a redução da massa óssea maxilar e mandibular atuam como provável fator desencadeante da doença periodontal e das perdas dentárias após a menopausa^{18,23}.

Estudos revelam que para cada 1% de queda anual da densidade mineral óssea, o risco de perda dentária aumenta quatro vezes e que a terapia de reposição de estrogênio diminui as perdas dentárias após a menopausa, por redução da velocidade de desenvolvimento da osteoporose²⁴.

Em um grande estudo de coorte (denominado *Leisure World Cohort*, 1992) constatou-se que usuárias de reposição estrogênica apresentaram menor risco de perda dentária quando comparadas às não usuárias (RR=0,64) e que o efeito do esteroide é tempo dependente, ou seja, as usuárias por mais de quinze anos reduziram o risco em quase 50% de ficarem desdentadas (RR = 0,49). Ressalta-se que as mulheres envolvidas nesse estudo, além de terem consultado seus dentistas no último ano, apresentavam o hábito de escovação diária de seus dentes ou próteses²³.

Do exposto, depreende-se que a deficiência de estrogênio pode atuar como importante fator de risco para perdas dentárias em mulheres após a menopausa; a reposição do esteroide, por sua vez, pode reduzir o risco.

Por isso, entende-se que os esteróides sexuais incluem-se entre os fatores sistêmicos modificadores da doença periodontal e que, durante os períodos de flutuações hormonais, a mulher pode ser acometida por problemas bucais, uma vez que a atividade hormonal nos tecidos, associada a fatores e/ou irritantes locais como o biofilme bacteriano dental, o tabagismo, entre outros, podem desencadear respostas inflamatórias exacerbadas, tanto na gengiva sadia como naquela previamente inflamada¹⁰.

Deve-se também ser considerado que com o crescente incremento da população no climatério, a doença periodontal passa a assumir importante significado em saúde pública, que certamente irá redundar num aumento de sua prevalência.

Embora não se tenham dados brasileiros apontando o valor investido na reabilitação odontológica para tratamento das perdas de suporte dentário e implicações orgânicas/odontológicas, sabe-se que os custos nos Estados Unidos alcançam US\$ 1,5 bilhões/ano. Por isso, visando decréscimos nos custos é imperioso que se façam investimentos na informação, prevenção e diagnóstico precoce, pois infelizmente somente pequena parcela da população que necessita tratamento, de fato, o recebe^{10,20,25}.

¹ Termo mais recentemente preconizado para substituir a expressão placa bacteriana, traduzindo melhor o conceito de depósitos dentários.

Conclusões

Durante o climatério, é necessário informar às mulheres a procurarem não só orientações médicas, mas também odontológicas, que devem versar sobre escovação, dieta, auto-exame bucal. Consultas aos dentistas devem ser agendadas, visando exames clínicos e radiográficos para acompanhar as condições dos ossos maxilares.

As mulheres deverão ser informadas que a deficiência de estrogênio nesse período propicia maior risco para o desenvolvimento da doença periodontal e, conseqüentemente, perdas dentárias e que o diagnóstico precoce minimiza as perdas dentárias.

Dessa forma, as políticas de saúde para a mulher climatérica devem incluir médicos e odontologistas, que ao atuarem conjuntamente, permitirão alcançar reduções expressivas nos investimentos em saúde pública.

ABSTRACT

This article aims to discuss the impact of the hormonal reduction in the climacteric about the oral health, especially periodontal, once this disease, besides presenting high prevalence index and severity, is one of the largest responsible for the edentulism in adults, causing great impact in Public Health.

UNITERMS: Oral Health; Climacteric; Hormones

Referências Bibliográficas

1. **World Health Organization.** Life in the 21st century – A vision for all. The World Health Report 1998.
2. **Fiocruz.** Epidemiologia do envelhecimento. Súmula 2002; 88:3.
3. **Notelovitz M.** Climacteric Medicine and Science: a societal need. In: Notelovitz M, ed. The Climacteric in Perspective. Lancaster: M.T.P.Press; 1988:19-21.
4. **Mc Kin Lay SJ, Posner JG.** The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14:100-7.
5. **The North American Menopause Society.** Menopause guidebook – Helping women make informed healthcare decisions through perimenopause and beyond. Cleveland: The North American Menopause Society; 2001. 60p.
6. **Aldrighi JM.** Balanço risco/benefício da terapêutica de reposição hormonal: direções para o futuro. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*; 1996. Vol6. nº 6: 734-738.
7. **Williams RC, Offenbacher S.** Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology* 2000, vol. 23, 2000, p. 9-12.
8. **Sonis ST, Fazio RC, Fang L.** História, Avaliação Física e Laboratorial. 2ª Edição. Guanabara Koogan: Rio Janeiro; 1996. p. 3-18.

9. **Harari S, Seixas L.** A saúde bucal da mulher. 2001. <http://www.odontologia.com.br>. [08 Mar de 2001].
10. **Paganini-Hill A.** Estrogen replacement therapy – something to smile about. In: The impact of estrogen deficiency and therapy on women's oral health. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 1998; suppl. 22: p.S4-S8.
11. **Blacker CM, Kleerekoper M.** Osteoporosis. In: Diamond MP, DeCherney AH, editors. *Infertility and Reproductive Medicine*. Clinics of North America; 2001. p. 489-509.
12. **Costella FMM.** Doença Periodontal. 1ª ed. São Paulo: Roca; 1983.
13. **Oppermann R, Gomes SC.** Periodontia em saúde pública. In: tunes UR, Rapp GE. *Atualização em Periodontia e Implantodontia*. São Paulo (SP): Artes Médicas; 1999. 17-28.
14. **The American Academy of Periodontology.** Periodontal care is for everyone. Chicago; 2000. <http://www.perio.org>. [23 jul 2001].
15. **Chiapinotto, GA.** Etiologia e prevenção da doença periodontal. In: Pinto VG. *Saúde bucal coletiva*. 4ª ed. São Paulo: Editora Santos; 2000. p.429-444.
16. **Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ.** Tooth loss and hormone use in postmenopausal women. In: The impact of estrogen deficiency and therapy on women's oral health. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 1998; 19 (suppl. 22): p.S9-S16.
17. **Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Kiel DP.** Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. In: The impact of estrogen deficiency and therapy on women's oral health. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 1998; 19 (suppl. 22): p.S17-S22.
18. **Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M.** Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontology* 2000 2000: 23:94-102.
19. **Leite A, Conti R.** O tabagismo e a boca. *Rev. da APCD* 2001; 55:7-14.
20. **Grossi SG.** Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. In: The impact of estrogen deficiency and therapy on women's oral health. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 1998; 19 (suppl. 22): p.S30-S36.
21. **Medix.** Estrogênio combinado ao cálcio e à vitamina D pode prevenir a perda dentária. *Arch of Intern Med* [serial on line] 24/06/2002 [cited 2003 Mar 18]. Available from: URL: <http://www.medix.com.br>
22. **Genco RJ, Grossi SG.** Is estrogen deficiency a risk factor for periodontal disease? In: The impact of estrogen deficiency and therapy on women's oral health. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 1998; 19 (suppl. 22): p.S23-S29.
23. **Paganini-Hill A.** The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World Cohort. *Arch Intern Med* 1995;155:2325-9.
24. **Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B.** Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip and spine. *Calcif Tissue Int* 1996;59:433-7.
25. **Meyerowitz C.** Geriatric dentistry and prevention: research and public policy (reaction paper). *Adv Dent Res* 1991;5:74-7.

Não há conflitos de interesse.

Recebido em: 19/05/2003

Aprovado em: 20/07/2003

Considerações sobre a gestação na vigência do uso de metformina, em portadoras da síndrome dos ovários policísticos

Considerations about pregnancy following use of metformin in patients with polycystic ovary syndrome

Gustavo Mafaldo Soares¹, George Dantas de Azevedo^{2,*}, Elvira Maria Mafaldo Soares¹,
Reginaldo Antonio de Oliveira Freitas Júnior¹, Ana Cristina Pinheiro Fernandes de Araújo¹,
Técia Maria de Oliveira Maranhão¹

RESUMO

O uso da metformina, um agente hipoglicemiante oral que aumenta a sensibilidade à insulina, tem sido amplamente difundido entre os ginecologistas na abordagem da síndrome dos ovários policísticos (SOP). Enquanto muitos benefícios metabólicos, reprodutivos e clínicos têm sido relatados a partir de *trials* não randomizados, a observação detalhada dos resultados provenientes de estudos controlados se faz necessária. Nosso objetivo nessa revisão descritiva é aprimorar o conhecimento sobre o perfil de segurança do uso da metformina durante a gravidez, baseado em evidências clínicas publicadas na literatura. São analisados também outros aspectos, incluindo os efeitos da metformina sobre as taxas de aborto espontâneo no primeiro trimestre, teratogenicidade e desenvolvimento de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, em mulheres com SOP. Os autores realizaram ampla revisão da literatura disponível sobre o assunto, utilizando a base de dados MEDLINE. Referências de artigos selecionados foram identificadas para relevantes citações adicionais. Os autores esperam assim contribuir para o uso mais criterioso da metformina na SOP, especialmente na situação particular das pacientes que engravidam durante o uso da droga, alertando que as evidências disponíveis apontam para a necessidade da realização de estudos controlados e randomizados, até que conclusões definitivas sobre o assunto possam ser tomadas.

UNITERMOS: Metformina; Ovários policísticos; Teratogênese; Abortamento

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais freqüentes, cursando clinicamente com irregularidade do ciclo menstrual, acompanhada ou não de hirsutismo em graus variados, obesidade e outros sinais e sintomas de atividade androgênica excessiva. Na atualidade, a SOP é compreendida como uma desordem ovariana cujos principais marcadores são a anovulação e o hiperandrogenismo, fato que explica a tendência em considerar o termo “Síndrome de Anovulação Hiperandrogênica”, uma vez que o achado morfológico de ovários policísticos não representa o aspecto clínico mais importante da doença, nem um achado específico da mesma ¹.

Na fisiopatologia da SOP, além das gonadotrofinas hipofisárias atuarem como moduladores da função ovariana,

os conhecimentos recentes relacionam importante papel para os fatores de crescimento similares à insulina (IGFs), uma variedade de outros fatores de crescimento e para a própria insulina².

O tratamento da SOP constitui-se um campo aberto para muitos estudos, uma vez que essa entidade clínica é alvo de controvérsias no que tange à fisiopatologia e métodos de diagnóstico, culminando em dificuldades para instituir-se terapêutica adequada.

A correlação da SOP com a resistência à insulina está bem estabelecida. Trabalhos iniciais de ACHARD e THIERS³, já faziam alusões acerca de hiperandrogenismo e intolerância à glicose. Estudos posteriores estreitaram as relações entre resistência à insulina e SOP, na medida em que observaram secreção aumentada de andrógenos em casos de hiperinsulinemia. Os estados de hiperandrogenismo e resistência à insulina podem ocorrer tanto em mulheres anovulatórias obesas como em não obesas, no entanto, essa associação é muito mais freqüente nos casos de obesidade com distribuição andróide⁴.

Os estudos têm mostrado a ação da insulina na estimulação androgênica ovariana e a sua contribuição à cronicidade dos estudos de hiperandrogenismo, efeitos não só conseqüentes ao aumento dos receptores para LH, mas

Departamentos de ¹Tocoginecologia e ²Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN
Endereço para correspondência*:
Departamento de Morfologia do Centro de Biociências, Campus Universitário, BR 101, Lagoa Nova. Natal-RN. CEP 59078-970. Fone e Fax: 84-211-9207
email:georgedantas@uol.com.br

também à ação direta da insulina na esteroidogênese^{5,6}. A importância da resistência à insulina na SOP pode ser demonstrada através da avaliação dos efeitos decorrentes do emprego de drogas que atuam positivamente na ação da insulina, como a metformina.

Metformina

A metformina tem como ação primária o aumento na absorção periférica da glicose, melhorando a sensibilidade da ação da insulina em seu próprio receptor, podendo ainda promover alguma redução da produção hepática de glicose. Outras ações de diminuir a lipólise no tecido adiposo e incrementar a atividade insulínica no tecido muscular poderiam ser atribuídas também à metformina⁷. Assim, a metformina apresenta um perfil de ação capaz de melhorar a ação da insulina em nível celular, mas sem afetar sua secreção.

Nesse sentido, o emprego da metformina na SOP é realizado com o intuito de reduzir os efeitos deletérios da insulina sobre a função ovariana, atenuando a produção ovariana de androgênios por estímulo da insulina. Ademais, as observações científicas apontam também para a melhoria do perfil lipídico das mulheres que recebem metformina.

Os resultados positivos de VELAZQUEZ *et al*⁸ com o emprego de metformina na SOP se relacionaram à diminuição do índice de massa corporal, à redução dos androgênios circulantes e à ocorrência de casos de gestação no decorrer do tratamento. NESTLER & JAKUBOWICZ⁹ empregaram a metformina em mulheres obesas hiperinsulinêmicas portadoras de SOP e observaram aumento da sensibilidade à insulina e diminuição da hiperinsulinemia, podendo, assim, reduzir a secreção dos andrógenos. Recente meta-análise publicada na literatura atestou que a metformina representa tratamento efetivo para a síndrome anovulatória em portadoras de SOP, devendo ser considerada como agente terapêutico de primeira linha nesses casos¹⁰.

Resultados favoráveis com metformina são relatados por MORIN-PAPUNEN *et al*¹¹, avaliando o emprego dessa droga em mulheres com SOP, tendo concluído que a terapia com metformina é bem tolerada e pode ser utilizada em obesas com SOP e distúrbios menstruais. DIAMANTIKANDARAKIS *et al*¹² analisaram a ação da metformina em mulheres com SOP durante seis meses, e observaram aumento significativo dos níveis da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) e conseqüente diminuição dos níveis de testosterona livre, sendo descritos dois casos de gestações espontâneas durante o tratamento. Para esses autores, os resultados confirmaram que a metformina pode levar à melhoria da resistência à insulina e, conseqüente redução do hiperandrogenismo ovariano.

Duas recentes revisões publicadas na literatura sumarizam as evidências científicas para o uso dos agentes sensibilizadores da ação da insulina, como a metformina, no tratamento da SOP^{13,14}. Apesar de ainda haver controvérsias sobre alguns aspectos relativos ao uso dessas drogas em

pacientes com SOP, os resultados provenientes de diversos estudos, incluindo alguns randomizados e placebo-controlados, são bastante convincentes. Entretanto, alguns pontos do tratamento ainda permanecem pouco esclarecidos, constituindo-se objetos de diversos trabalhos em andamento. Alguns desses questionamentos envolvem a determinação da acurácia diagnóstica dos diversos parâmetros simplificados de avaliação da resistência insulínica, possíveis diferenças na abordagem entre pacientes magras e obesas, indicações para o emprego da metformina, benefício do uso adjuvante da metformina em protocolos de indução de ovulação para fertilização assistida e conduta a ser tomada nas pacientes que engravidam utilizando metformina, no que diz respeito à suspensão ou manutenção do tratamento.

Nesse sentido, o objetivo do presente artigo de revisão é abordar esse último questionamento apontado, analisando as evidências científicas disponíveis acerca dos possíveis benefícios e riscos da manutenção da metformina nas pacientes que engravidam durante seu uso. Com o emprego mais disseminado da metformina pelos ginecologistas e sua freqüente utilização associada com drogas indutoras da ovulação, como o citrato de clomifeno, a condição abordada tem se tornado cada vez mais comum na prática diária dos ginecologistas, necessitando uma abordagem acurada da literatura disponível sobre o assunto, visando ao embasamento da conduta clínica.

Tradicionalmente, o grupo dos agentes hipoglicemiantes orais tem sido rotulado como teratogênico e, como tal, contraindicado durante a gravidez. Apesar de estudos experimentais em modelos animais mostrarem aumento do risco de teratogenicidade com o uso de hipoglicemiantes orais^{15,16}, um volume crescente de evidências tem sugerido haver segurança para o uso da metformina ao longo da gravidez.

Metformina, anovulação e infertilidade

Estudos demonstram que a ovulação espontânea, bem como o retorno da ciclicidade menstrual normal poderão ser observados dentro de 3 a 6 meses do início do tratamento com a metformina^{17,18}, ao realizarem a análise de vários ensaios observando os efeitos da metformina sobre a ovulação, concluíram que ocorre aumento de um episódio ovulatório adicional a cada cinco meses de terapia com metformina, naquelas mulheres que ovulariam naturalmente somente uma vez durante aquele período.

Por ser uma droga que não causa hiperestimulação ovariana, a metformina teria um grande potencial para ser considerada como de primeira linha em protocolos de indução de ovulação, nas portadoras de SOP¹⁹. De fato, estudos demonstram que, quando a metformina foi empregada juntamente com outras drogas indutoras da ovulação, como o citrato de clomifeno, os resultados obtidos foram melhores do que durante o uso isolado daquelas drogas^{14,20,21}.

A metformina tem sido considerada uma opção de tratamento segura, efetiva e racional das anormalidades da SOP.

Com base nestes dados, recentes estudos têm avaliado a eficácia da metformina durante a gestação, em mulheres com diagnóstico prévio de SOP. As questões suscitadas sobre a manutenção da droga após o diagnóstico da gestação referem-se aos benefícios que poderiam advir da continuidade do uso da metformina no que diz respeito a reduções das taxas de abortamento precoce, pré-eclâmpsia e/ou instalação de diabetes gestacional. Por outro lado, são discutidas as possibilidades de ação teratogênica da metformina e se haveria impacto negativo sobre os resultados perinatais.

Metformina e Gravidez

No que se relaciona ao uso concomitante à gravidez, a metformina é classificada no grupo das drogas consideradas como “categoria B”, ou seja, sem evidência de toxicidade ou teratogenicidade animal ou para o feto humano, onde a decisão quanto ao uso estaria na dependência da avaliação criteriosa do balanço entre os riscos e benefícios potenciais¹⁸.

A conduta médica conservadora poderia levar à suspensão do tratamento, uma vez diagnosticada a gravidez, segundo alguns autores^{19,22}. Entretanto, alguns estudos retrospectivos mostraram redução da taxa de perdas gestacionais no primeiro trimestre, com o uso da metformina. Por outro lado, Heard *et al*²¹ não obtiveram resultados semelhantes, relatando taxa de abortamento maior que 30%.

Dessa forma, ainda não está claro qual seria o real efeito da metformina sobre a evolução da gravidez, se melhorando o potencial de desenvolvimento ovular ou embrionário ou melhorando o sítio de implantação. Estes fatos sugerem que a associação de metformina e indução da ovulação, como também a continuidade do emprego da droga durante o primeiro trimestre da gravidez deve ser feita de forma cuidadosa, até que se estabeleça de forma definitiva sua forma de atuação nessa fase gestacional.

Com relação ao uso após o primeiro trimestre gestacional, também existem divergências quanto aos resultados das observações realizadas. Coetzee e Jackson²³ não observaram aumento da morbidade perinatal, apenas maior frequência de icterícia neonatal. No entanto, Hellmuth *et al*²⁴ sugeriram associação do uso da metformina no terceiro trimestre com significativo aumento da mortalidade perinatal e da frequência de pré-eclâmpsia, em gestantes com maior índice de massa corporal e idade mais avançada do que aquelas pertencentes aos grupos que utilizaram insulina ou sulfoniluréia. Nesse sentido, a obesidade poderia representar a causa das complicações observadas no referido estudo.

Efeitos Sobre as Taxas de Abortamento

Estudos de GLUECK *et al*²⁵, envolvendo 41 mulheres com SOP que não faziam uso de metformina, observaram que essas pacientes tiveram 77 gestações, das quais 34 (44%) re-

sultaram em aborto no primeiro trimestre e 42 (55%) tiveram nascidos vivos a termo. Esse mesmo autor realizou estudo piloto com 22 pacientes em uso de metformina na dosagem diária de 1,5 a 2,55 gramas, tendo evidenciado que um total de três pacientes interrompeu o uso imediatamente após o diagnóstico de gravidez, entre a quarta e sexta semana de gestação, ao passo que as 19 restantes continuaram a terapia durante toda a gravidez. Com relação aos resultados obstétricos e perinatais das gestantes que mantiveram o tratamento, os autores relataram 11 (58%) recém-nascidos vivos sem defeitos congênitos, 2 (10,5 %) abortos espontâneos no primeiro trimestre e, ao término das observações, seis pacientes (32%) ainda estavam com a gravidez em curso, todas com 13 semanas ou mais de idade gestacional e sem evidências ultrassonográficas de malformações fetais.

No estudo citado, a metformina reduziu não só os níveis séricos de insulina em jejum, como também diminuiu a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio (agente protrombótico), fatores possivelmente relacionados com a insuficiência placentária na gravidez do primeiro trimestre e, conseqüentemente, com os abortamentos precoces²⁶.

Efeitos Sobre as Taxas de Diabetes Gestacional e Pré-eclâmpsia

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional figuram a obesidade, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia, entidades freqüentemente encontradas em mulheres portadoras de SOP. Nesse sentido, alguns autores apontam maior risco de desenvolvimento de diabetes gestacional em grávidas com antecedente de SOP, dado que não encontra concordância absoluta por parte da maioria dos pesquisadores da área. Adicionalmente, a literatura também é deficiente acerca de informações com relação aos prováveis benefícios da manutenção da metformina na gravidez, sobre a ocorrência de diabetes gestacional.

Analisando resultados de 72 gravidezes ocorridas em pacientes portadoras com SOP que não empregavam a metformina, foi observado que 22 (31%) desenvolveram diabetes gestacional, ao passo que, em 33 gravidezes de pacientes em uso da droga, apenas uma delas (3%) teve o diagnóstico de diabetes durante a gestação²⁷. Nessa casuística, não foram observadas malformações fetais ou hipoglicemia, e nenhuma ocorrência de acidose láctica no grupo de gestantes realizando terapia com metformina.

Com relação à pré-eclâmpsia, observações feitas por Hellmuth *et al*²⁴, analisando 118 gestantes tratadas com metformina, sulfoniluréia ou insulina, evidenciaram que a incidência de pré-eclâmpsia foi significativamente maior no grupo tratado com metformina (32%), comparado a 7% no grupo que usou sulfoniluréia e 10% nas usuárias de insulina. Entretanto, como já destacado acima, o perfil das pacientes nesse estudo pode ter acarretado importantes vieses metodológicos, de forma que conclusões definitivas sobre esse tópico ainda carecem de informações provenientes de estudos controlados.

Efeitos Sobre os Resultados Perinatais

Também existem divergências relativas às observações dos recém-nascidos de mães que utilizaram metformina durante toda a gravidez^{18,24,25}. As frequências de morbidade e mortalidade perinatais não foram diferentes quando se compararam grupos de mães que utilizaram metformina, insulina ou sulfoniluréia. Os dados parecem indicar que os resultados perinatais estão muito mais relacionados às condições maternas, tais como idade, peso, estágio do diabetes e outras intercorrências gestacionais associadas. No estudo da evolução infantil nos primeiros 6 meses de vida, o acompanhamento pediátrico não tem demonstrado evidências de retardo neuropsicomotor.

Conclusões

De acordo com a revisão efetuada, acreditamos que as evidências científicas são ainda insuficientes para apoiar de forma definitiva qualquer uma das tendências em relação ao problema. De fundamental importância será empreender estudos clínicos randomizados e controlados com placebo, visando a determinar o perfil de segurança do uso da metformina na gestação, garantindo a integridade do binômio feto-mãe.

ABSTRACT

Use of metformin, an oral hypoglycaemic agent that increases insulin sensitivity, in polycystic ovary syndrome (PCOS) is becoming increasingly accepted and widespread among gynaecologists. Although a wide range of benefits in metabolic, reproductive, and clinical measures have been reported from non-randomised trials. Therefore, close inspection of results from the adequately controlled studies is needed. Our aim in this descriptive review is to improve clinicians' knowledge of the available published clinical evidence about safety profile of metformin use during pregnancy. We also highlight other issues, including effects of metformin on rates of first trimester spontaneous abortion, number of live births without teratogenicity and development of preeclampsia and gestational diabetes in women with the polycystic ovary syndrome. Systematic review of pertinent studies identified using the bibliographic database MEDLINE was performed. References of selected articles identified were hand-searched for additional relevant citations. We hope that the review will lead to more judicious use of metformin in PCOS and a more structured approach to research. Available evidence on the use of metformin during pregnancy in PCOS patients point that further properly planned randomised controlled trials are required.

UNITERMS: Metformin; Polycystic Ovary; Teratogenesis; Abortion

Referências Bibliográficas

1. **Frank S.** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
2. **Willis D, Frank S.** Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3788-90.
3. **Archard C, Thiers, J.** Le virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolytique (Diabete des femme a barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921; 86: 51.
4. **Speroff L, Glass RH, Kase NG.** Anovulação e o ovário policístico. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade*. São Paulo: Editora Manole Ltda; 1995.p.477-502.
5. **Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ.** Insulin stimulates androgen accumulations of human stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984; 64 (S3): 73-80.
6. **Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ.** The role of hyperinsulinemia on the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50: 197-203.
7. **Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ.** Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperadrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.
8. **Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Decreases in ovarian cytochrome P450c17alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-23.
9. **Lord JM, Flight IH, Norman RJ.** Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003053.
10. **Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK.** Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 691-6.
11. **Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A.** Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocr* 1998; 138: 269-74.
12. **Homburg R.** Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? A note of cautions optimism. *Hum Reprod* 2002; 17: 853-856.
13. **Nestler JE.** Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod* 2002; 17: 1950-1953.
14. **Schardein JL.** *Chemically Induced Birth Defects*. 2nd edn, Merce Dekker, New York, USA, 1993.

15. **Shepard TH.** Catalog of Teratogenic Agents. 8th edn. Johns Hopkins University Press: Baltimore, MD, USA; 1995.
16. **Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D et al.** Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2767-2774.
17. **Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N.** Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1894–901.
18. **Kim LH, Taylor AE, Barbieri RL.** Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility? *Fertil Steril* 2000; 73: 1097-98.
19. **De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A.** Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-285.
20. **Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE.** Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 669-73.
21. **Denno KM, Sadler TW.** Effects of biguanide class oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology* 1994; 49: 260-66.
22. **Coetzee EJ, Jackson WP.** Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 1979; 16: 241-45.
23. **Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L.** Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000; 17: 507-511.
24. **Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P.** Continuig metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46-52.
25. **Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK.** Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during the pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 1589-95.
26. **Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L.** Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-25.

Conflitos de interesses: não relatado

Recebido em: 22/09/2003

Aprovado em: 15/11/2003

Reflexões sobre o climatério com enfoque no corpo, na cultura e na subjetividade

Reflections about the climacteric with focus in the body, in the culture and in the subjectivity

Roselane Gonçalves*, Miriam Aparecida Barbosa Merighi*, José Mendes Aldrighi**

RESUMO

Entendendo como fundamental repensar a subjetividade da mulher enquanto pessoa que tem sua história, suas crenças e seus valores, este texto procura trazer algumas reflexões sobre o climatério com enfoque no corpo, na cultura e na subjetividade. Apresentam-se alguns aspectos históricos da evolução da ciência em busca da compreensão do ser humano como um todo, a partir da fragmentação do seu corpo. Exalta-se a necessidade do profissional, que atua na área da saúde da mulher, de compreender a complexidade do ser humano para um cuidar mais abrangente, menos mecanicista e reducionista resgatando a unidade humana por meio de uma prática que aproxima o saber da sensibilidade, propiciando, assim, o reencontro da ciência com o humano.

UNITERMOS: Climatério. Saúde da mulher. Subjetividade.

Introdução

Fazer reflexões sobre o climatério com enfoque no corpo, na cultura e na subjetividade, requer exercitar o pensar sobre o indivíduo e sua forma de estar num mundo de interações contínuas com os outros e com o espaço que o cerca. Implica em contextualizar a sua existência, procurando compreender as suas manifestações, enquanto corpo que se move num determinado ambiente e enquanto ser que existe e constrói a sua história.

Inevitavelmente o corpo, da forma como descrito pela biologia e pelos fisioanatomistas, possui uma finitude, já que se desgasta estruturalmente. Entretanto, ao se apreciar o corpo com o foco voltado para a sua complexidade, achamo-nos incapazes de dissociá-lo/fragmentá-lo, já que se torna difícil compreender aquilo que o move e o anima.

Cabe salientar que na atualidade deparamo-nos, cada vez mais, com o predomínio do corpo que produz e se move sem dificuldades e limitações, sobre os valores referentes a maturidade, afetividade, experiência. Ou seja, valores não tão mensuráveis, visíveis. Então, refletir sobre o corpo significa iniciar um processo de discussão no que se refere às suas reais potencialidades, já que acreditamos sermos mais do que “um corpo em movimento”. Somos o próprio movimento. Utilizamos o nosso corpo para construir a nossa história por meio das nossas ações/movimento. Sendo assim, é importante estudarmos o corpo/movimento inserido na sua cultura, já que o corpo não possui uma única linguagem, mas, utiliza uma multiplicidade de dialetos que vai concretizar sua vida e suas ações, num determinado momento e lugar.⁽¹⁾

O corpo talvez seja o mais belo traço da memória da vida. Verdadeiro arquivo vivo, inesgotável fonte de desassossego e de prazeres. O corpo de um indivíduo pode revelar diversos traços de sua subjetividade e de sua fisiologia, mas ao mesmo tempo, escondê-los.⁽²⁾

Viver o climatério talvez seja permitir que a crise da meia idade possa ser um motor que impulsiona o ser para a transformação. É reconhecer *Hermes* (Deus grego, irmão de Apolo, o filho mais poderoso de Zeus que, enciumado do irmão mais velho, rouba-lhe o gado e na impossibilidade de o devolver intacto, presenteia o irmão com uma lira, feita com um casco vazio de tartaruga e algumas tripas secas de carneiro, da qual Apolo tira sons divinos e se torna o deus da música. Hermes representa a alma que desperta no meio da vida trazendo seus presentes e propondo novas experiências) como o Deus mensageiro, que traz o novo, a criação. Que na meia-idade, a alma apoiada por essa força recém-nascida e inventiva, possa avançar e reencontrar os sonhos que movem o ser na sua trajetória em busca das suas realizações e re-significações.⁽³⁾

Assim sendo, o fato de termos encontrado na literatura poucas citações sobre esta fase da vida da mulher em um contexto mais amplo, no qual esteja incluída também a reposição de aspectos afetivos que a conduzam a viver com qualidade⁽⁴⁾, motivou-nos a realizar este estudo com o objetivo de refletir sobre a subjetividade da mulher que está vivenciando o climatério.

* Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EE-USP)

** Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP)

Endereço para correspondência

Roselane Gonçalves

Rua João Cardoso dos Santos, nº 274

Vila Industrial - Mogi das Cruzes - S.P.

CEP: 08770-030

e-mail: lanegoncalves@uol.com.br

O Ser Mulher Vivenciando o Climatério

Falar sobre o corpo da mulher que está vivenciando o climatério é algo de muita complexidade, assim como o é a experiência de vida de cada uma delas. Assim sendo, optamos por abordar o *Climatério* por entender que este período representa uma experiência em que todos os fenômenos involutivos do organismo, na maioria das vezes, são considerados como *fisiológicos* e, por isso, *normais*. Os aspectos emocionais e relacionais da mulher ainda estão diluídos neste contexto de normalidade e, aparentemente, não requerem atenção específica.

Etimologicamente o termo climatério procede do grego “KLIMATER” que significa *período crítico*, expressão originada do latim “climaterium”, que identifica qualquer época da vida considerada crítica, por se pensar que o organismo humano sofria periodicamente transformações.⁽⁵⁾

De acordo com o *Council of Affiliated Menopause Societies* (CAMS) – órgão da *Internacional Menopause Society* (IMS), o climatério descreve a fase da vida da mulher que marca a transição da fase reprodutiva para uma outra não reprodutiva. Mais do que um marco temporal, trata-se de um processo que, algumas vezes, mas não necessariamente sempre, se associa com sinais e sintomas específicos, quando então caracteriza a *síndrome climatérica*. De qualquer forma, é consenso entre os autores que a idade cronológica em que a menopausa ocorre é um pobre indicador do início e do fim da transição menopausal. Geralmente pode se dar entre os 48 e 52 anos de idade.^(6;7;8)

Consoante a *North American Menopause Society*, a menopausa é definida como um episódio biológico natural e não uma doença causada pela deficiência de estrogênio. Representa a cessação permanente das menstruações, por um período de doze meses de amenorréia, sendo o resultado da perda da função folicular dos ovários. Pode ocorrer espontaneamente ou ser induzida por meio de uma intervenção médica, por exemplo: ooforectomia bilateral, quimioterapia e radioterapia pélvica.^(6;7)

Analisando por esta ótica, percebe-se que o climatério tem sido descrito com enfoque negativo, priorizando sempre seus aspectos biológicos. Assim sendo, o adentrar na menopausa é visto como uma doença ou início do envelhecimento, processo comum a todos os seres vivos. “É uma ocorrência biológica natural e, portanto, inevitável que pode, muitas vezes, ser considerada como doença tornando-se, então, uma ameaça para o indivíduo pelo desgaste das suas capacidades fisiológicas. É como se os corpos fossem desvalorizados pelas mudanças decorrentes do processo de envelhecimento, que interpretadas dentro da perspectiva da deficiência estrogênica, podem ser revertidas pela reposição do que está faltando, ou por meio da tecnologia que refaz corpos.”⁽⁹⁾

Desta forma, entendemos que a idéia de simplesmente repor aquilo que aos poucos se esgota pode encontrar alicerces no que se apresenta como estático, sem vida. Ampliar o olhar sobre o cuidar destas mulheres e falar em repor sentimentos, aspirações e desejos pode colocar em xeque todo um cabedal

de conhecimentos e alta tecnologia. Significa expor a fragilidade de um modelo assistencial que muitas vezes, propõe a integralidade e a complexidade no cuidado do indivíduo.

Por outro lado, o climatério, descrito de forma mais abrangente, é um fenômeno bio-psicossocial que representa a fase de transição entre a menacme (período compreendido entre a menarca e a menopausa) e a senectude e abrange a transição do estágio reprodutor para o estágio não reprodutor; a diminuição da função estrogênica ovariana; o envelhecimento biológico e a adaptação psicossocial.⁽¹⁰⁾

Esta definição, no entanto, não consegue fugir do enfoque puramente biológico e sinaliza uma época da vida da mulher caracterizada por “perdas” (perda das possibilidades, do vigor, libido, massa óssea, etc.) que sinalizam o envelhecimento.⁽⁴⁾

Desta forma, a medicina propõe auxílio às mulheres prometendo repor essas perdas pela Terapia de Reposição Hormonal (TRH), gerando uma expectativa de que os sinais do envelhecimento podem desaparecer.

Vale lembrar que, muitas vezes, na nossa prática profissional, o cuidar da saúde da mulher acontecia em contextos e situações (de doença) tão variados que nem sempre dávamos conta da fase do ciclo reprodutivo em que ela se encontrava. Cuidávamos de mulheres vítimas de doenças típicas resultantes de alterações hormonais (fraturas por osteoporose, câncer de mama, metrorragias, entre outras) sem perceber a especificidade do momento vivido.

Desta forma, com sensibilidade, ajustando e ampliando o foco do olhar sobre o corpo da mulher que vivencia o climatério, entendemos como imprescindível considerar a sua subjetividade e a cultura na qual encontra-se inserida.

O Corpo, a Cultura e a Subjetividade

Há uma variedade de fatores culturais que envolvem o ser e o viver das pessoas e que precisa ser conhecida e considerada para que se possa compreender os fenômenos por elas vividos.

No âmbito do climatério, entender o significado e a importância dos valores culturais na vida da mulher, bem como o quanto eles podem vir a determinar um comportamento prejudicial à saúde, torna-se fundamental para o profissional que pretende assistir às necessidades dessa mulher no seu contexto ambiental.⁽¹¹⁾

Assim sendo, estudar o climatério pressupõe um repensar da subjetividade da mulher enquanto pessoa que tem sua história, suas crenças e seus valores já que, enquanto profissionais da saúde, nos propomos a elaborar ações, seja no âmbito da promoção, da prevenção ou do tratamento dos agravos à sua saúde, típicos desta fase da vida.

Há algum tempo vimos refletindo sobre a questão do corpo, da cultura e da subjetividade e, neste ir e vir do pensamento resgatamos a idéia fundamental de que a existência de um sujeito pressupõe algo além da existência de um corpo, objetivado, concreto.

Desta forma, passamos a pensar não mais num corpo, mas num sujeito que se manifesta por meio dele e que se nos apresenta não só pelos caracteres físicos/genéticos, mas pelo que traz em si como registros que o identificam como alguém inserido num contexto específico, num dado momento histórico. Da mesma forma que, em certos momentos, o corpo de cada um pode parecer extremamente familiar e concreto, em outros pode também mostrar-se bastante desconhecido e abstrato.

O conceito de *desconhecido* e *abstrato* pode definir o que o observador cuidadoso conclui quando, ao olhar para o objeto-corpo, percebe que está longe de defini-lo, longe de descrevê-lo além daquilo que se lhe apresenta aos olhos, a sua forma externa/física. Então, o corpo-abstrato apresenta-se com suas características separadas do corpo-objeto, ao qual pertence.

Acreditamos ser necessário retomar a noção de que o **corpo-ser**, portador de uma essência, arquivo do vivido/sentido, é moldado pela cultura e responde aos estímulos impostos por ela. Este mesmo corpo assume um padrão no decorrer do tempo, de maneira que podemos notar o corpo da antiguidade, da modernidade, da pós-modernidade. Vale ressaltar que, na virada do século XVIII, quando há um deslocamento do lugar onde se encontra o humano, surge uma nova configuração, na qual o olhar do homem não é mais sobre si, mas sobre uma coisa. O homem objetiva-se a si mesmo, dispõe-se, como objeto, para um sujeito que conhece. Seu corpo aparenta-se enquanto corpo apenas, disposto para a ciência ou para a arte.⁽¹²⁾

Desta forma, mesmo restringindo-se ao estudo do corpo humano, as formas de abordagens são das mais diversas: da medicina à arte, passando pela antropologia e pela moda, há sempre novas maneiras de conhecer o corpo, assim como possibilidades inéditas de estranhá-lo. Então, realizar uma história do corpo é um trabalho considerado tão vasto e arriscado quanto o de escrever uma história da vida.⁽²⁾

Vale lembrar ainda que, no Ocidente, o método analítico foi essencialmente concebido no discurso filosófico de René Descartes (1596-1650). Este método implica sempre no processo de decomposição de algum objeto em seus componentes básicos e na investigação de como os efeitos dependem das respectivas causas.⁽¹³⁾

Revisitando a história encontramos num estudo sobre o corpo, numa abordagem antropológica, que para o homem medieval o cosmos constituía uma unidade orgânica em que cada parte mantinha relação com as demais. O mínimo estava no máximo, a parte continha o todo. A corporalidade medieval era valorizada em si por que continha o espírito e, desta forma, conhecer os mistérios da vida era perscrutar os desígnios de Deus.⁽¹⁴⁾

No entanto, o corpo não era um mero revelador da alma, mas era o lugar simbólico em que se constituía a própria condição humana. Então, para o homem medievo, o estudo anatômico do corpo pressupunha um desrespeito ao espírito, daí a necessidade da visão dualista, proposta pelo método cartesiano, distinguindo o corpo e a alma, para que as dissecções dos cadáveres pudessem ser suportadas. Para Descar-

tes o corpo não passava de um cadáver, o que contrariava a cosmovisão medieval.⁽¹⁴⁾

Graças à cultura da elite, alardeada pelos educadores, higienistas e da igreja, aquela integridade do universo medieval foi sendo contínua e profundamente fracionada para dar lugar à lógica de segregações, ponto fundamental do raciocínio que resultou na nossa ciência, no nosso meio ambiente, na nossa postura corporal.⁽¹⁴⁾

Desta forma, pela visão científica, as partes, organizadas e em função, produzem o todo e, sendo assim, fragmentando-o torna-se possível estudá-lo e construir novos conceitos para explicá-lo. Tudo isto de forma racional e com exímia técnica.

A idéia da manipulação do corpo, do fascinante poder de desvelar seus mistérios, impulsiona a ciência na exploração do “interior” do corpo a partir dos seus fragmentos o que nos reporta ao século XVII, que começa sob o deleite do clima Galileniano e se estende até o século XVIII. Este período, tido como o da idade da Razão ou Iluminismo, traz a visão de mundo que separa o que é conhecimento científico e o que é conhecimento do senso comum.⁽¹⁵⁾

Na obra de Poussine, tela de autoria do francês Nicolas Poussin (1594-1665): “*O Martírio de São Erasmo*”, que retrata a violência e o pavor do destripamento de São Erasmo, sendo assistido por pessoas à sua volta que não apiedam-se, mas ao contrário, demonstram expressão de frieza, de racionalidade técnica e de esvaziamento sentimental, é possível estabelecer relação desta ótica com a revolução iluminista que trouxe a postura científica e metódica que desmonta o corpo em partes para a compreensão do todo.⁽¹²⁾

Adentrando pela cultura dos dois últimos séculos, assiste-se a um fascínio pelo humano que se desmembra. Cria-se a poética do fragmento que vai constituir-se como um instrumento de crítica às certezas e à tirania da perfeição. Ao desmembramento dos corpos sucedia-se minuciosa reconstituição, na busca de um todo perfeito, situado acima da natureza. Como na obra de Géricault: “*Balsa da Medusa*” (tela conservada no Museu de Montpellier) na qual se reúne partes de braços e pernas, dos quais não se sabe sequer se pertencem ao mesmo corpo. Constata-se, portanto, a perda da unidade humana, a perda do misterioso princípio vital: “... *não há mais nada além de pernas e braços... também não há mais nada a fazer*”. Assim, Géricault afirma a impotência, limita a existência.⁽¹²⁾

Seguindo a história, este mesmo autor termina o texto dizendo que a ciência mostrou-se como instrumento para atingir a utopia do corpo, no qual a perfeição é a meta e que, a parábola de Frankenstein configura-se como lição filosófica. A busca pela perfeição corpórea, não como projeto de harmonia, mas como plenitude do ser, incide sobre a crítica da própria idéia de perfeição. O monstro criado significa o alarme contra os desejos racionais, puros e superiores do saber científico, esse mesmo saber que nem sempre hesitou diante das mais pavorosas experiências. E, conclui afirmando que “... *a maior arma do monstro não era a força. Nem o é para nós. Diante das certezas, resta-nos uma outra arma, superior: resta-nos a fragilidade*”.⁽¹²⁾

Desta forma, no final do século XIX e início deste, como reação à fragmentação e dissociação geradas pela síndrome do analisismo, delineia-se o método sintético que focaliza a totalidade, a interconexão e a forma, visando o processo de vinculação e unificação. Ambos os métodos são complementares e não antagônicos. A análise decompositora precisa ser sucedida por uma síntese unificadora. ⁽¹³⁾

Dentro desta linha de raciocínio, podemos apreciar a evolução científica e situar-nos num ponto em que já não ficamos satisfeitos com o domínio da razão. Percebemos que este poder não nos aproximou mais do homem, sujeito da nossa ação. Ao contrário, criou um fosso que só poderá ser transposto por meio do resgate do saber. O saber que aproxima, que incorpora e que permite o reencontro da ciência com o humano. ⁽¹⁵⁾

Salientamos que este mesmo poder de fragmentar e reconstruir o corpo pode ser reconhecido na trajetória da ciência que propõe, via clonagem de seres humanos, a possibilidade da “indústria de órgãos humanos” para transplantes. Outro foco de luz pode ser lançado sobre a banalização do corpo via cirurgia plástica-estética, que se ocupa em refazer partes do corpo, moldar, estilizar.

Mesmo em escolas modernas o tema **corpo**, não ultrapassa o enfoque biológico. Sonega-se a subjetividade, o direito de se inter-relacionar como pessoa, sem se ver reduzido a mero objeto de consumo. ⁽¹⁶⁾

É dentro deste caos que se busca resgatar uma visão de mundo que compreende a aceitação do efêmero, do fragmentário, do descontínuo. Enfatiza-se a impossibilidade de lidar com o caos por meio do pensamento racional. Procura-se o caminho para o sensível, para a subjetividade, para a desordem, para a contradição, para o prazer. Trata-se mais de uma necessidade de reconstrução do que a de construir algo novo. ⁽¹⁵⁾

No que se refere ao climatério, percebe-se que é na dimensão biológica que ocorrem as mudanças concretas no corpo da mulher. É quando ela se percebe diferente e freqüentemente associa esta fase de sua vida ao sentimento de perda. Sua imagem corporal se altera podendo repercutir na sua auto-estima e no seu papel social. ⁽⁴⁾

Estudando o climatério, percebemos que a mulher constrói uma trajetória composta por uma cadeia de eventos que vai desde a rejeição das mudanças corporais, passando pela busca da superação das mesmas até a descoberta de que é capaz de ser *dona do seu tempo*. Constatamos que só é possível compreendê-la quando se reconhece que sua experiência é vivida de forma única e que a vivência do climatério incorpora significados diferentes para cada mulher e por isso esta experiência não pode ser reduzida à explicações fechadas em modelos universais. Trata-se de um acontecimento muito individual para permitir generalizações. ⁽⁴⁾

Ao se analisar o binômio climatério e representações sociais constatamos que as mulheres experimentam sensações negativas sobre esta fase da vida e que as relacionam com sentimentos de mutilação, já que viam a menstruação como um elemento decisivo no significado de “ser mulher”. Assim, quando a menstruação desaparece, as mulheres se

sentem como se houvesse perdido uma parte de si mesmas. Uma parte daquilo que as definia e as identificava. ⁽¹⁷⁾

Importante ressaltar que a vida feminina na transição menopausal não deve se deixar aprisionar no texto da menopausa, que ignora ser esta apenas uma passagem que também representa uma oportunidade para experiências positivas de autonomia na vida da mulher. ⁽¹⁸⁾

Então, a narrativa médica forneceu álibis para algumas das mulheres estudadas, mas não soluções. Seus rótulos apenas deram um nome ao sofrimento, e seus remédios ofereceram a cura, desviando e restringindo a busca de seus significados. No entanto, a assistência à meia idade feminina não pode permanecer com o foco na reposição do que está faltando, mas deve ser repensada incluindo a perspectiva de gênero em saúde e o conceito de equidade. ⁽¹⁸⁾

Salienta-se a necessidade de discussão sobre a identidade feminina que se constrói socialmente pois, se ela está centrada na reprodução e na sexualidade, no climatério esta identidade se quebra. ⁽¹⁷⁾

No que se refere ao cuidar, enfatiza-se, ainda, que para os profissionais de saúde realmente envolvidos nesse sacro santo mister, esta ação transitou do sacrifício à vocação, da arte à ciência e foi tomando forma. Desafortunadamente, esse exercício espiritual de cuidar, que envolve prazer, arte e vocação, tem sido substituído pelo enfoque cientificista, obrigando a todos fazerem reflexões sobre a ação de cuidar, objetivando que se resgate o cuidado afetivo e solidário. ⁽¹⁵⁾

Vale ressaltar que, durante a nossa formação, tanto na área assistencial, quanto na docência aprendemos que as situações da vida da pessoa lhe conferem um modo especial de vivenciar cada experiência. Os componentes socioculturais e econômicos podem determinar modos diferentes de cursar cada fase da vida. Por este motivo, acreditamos que devemos considerar estes fatores, bem como a subjetividade e as experiências do indivíduo, buscando, a partir daí, apreender as suas necessidades.

É imprescindível refletirmos sobre os significados construídos pelos atores sociais; interpretarmos os sinais e sintomas contextualmente e não só como algo orgânico. Atitude esta que poderá ampliar as possibilidades prescritivas além da mera medicalização. ⁽¹⁷⁾

Estes autores chamam a atenção para o fato de que as representações sociais não são de responsabilidade única do setor de saúde mas, a sua autoridade legitimada pode ajudar a desmistificar as idéias e confirmar outras que não subordinem a identidade feminina à mera definição anátomo-fisiológica. ⁽¹⁷⁾

Considerações Finais

As reflexões feitas neste estudo propiciaram oportunidade ímpar para fortalecer em nós a crença na necessidade de ampliarmos o olhar para o sujeito das nossas ações e compreender que a forma como as pessoas agem em relação ao cuidado com o seu corpo vai depender de como elas se vêem.

Ao final da elaboração deste trabalho reafirmamos a escassez de pesquisas sobre o climatério que ultrapassem a análise dos sinais, sintomas e complicações decorrentes do processo de perda da função ovariana e suas conseqüências. No entanto, reconhecemos a importância das pesquisas desta natureza por propiciarem o avanço da ciência no que se refere às tecnologias para a prevenção e tratamento dos agravos à saúde relacionados a esta fase do ciclo reprodutivo feminino.

Compreender a vivência do climatério sob a ótica da mulher que o experiencia torna-se uma oportunidade ímpar para o profissional que atua na área da saúde da mulher pois este deve compreender a complexidade do ser mulher para um cuidar mais abrangente, resgatando a unidade humana por meio de uma prática que aproxima o saber da sensibilidade. Este é o desafio!

Estudar o corpo, a cultura e a subjetividade implica num esforço de tirar as vendas dos olhos já embotados pelo mecanicismo e pelo reducionismo, herdados ao longo de uma trajetória dentro da academia.

É certo que o conhecimento científico é essencial para a evolução do ser humano, para a preservação da vida e para o progresso. No entanto, entender o movimento ritmado dos seres dentro de um universo de múltiplas formas é se capacitar para enxergar a essência, o que existe além das “coisas”. É aproximar a ciência racional do humano/espiritual. É, talvez, ambicionar descobrir, nessa observação sensível, aquilo que vem antes do corpo e que, sem ferir-se pelo envelhecimento nem embotar-se pela cultura, é justamente aquilo que o move, sustenta e sintetiza, ou seja, o espírito.

Estas considerações ajudam-nos a refletir sobre a crise da meia idade feminina com enfoque na subjetividade, no corpo e na cultura e poderão ampliar as discussões sobre uma nova compreensão e visão no que se refere a abordagem do climatério, contribuindo, desta forma, para a qualidade da assistência à mulher nesta fase da vida preenchendo uma lacuna no que se refere ao conhecimento produzido até então.

ABSTRACT

Considering as fundamental to rethink the woman's subjectivity while an individual that has its history, its faiths and its values, this text tries to bring about some reflections about the climacteric with focus in the body, in the culture and in the subjectivity. Some historical aspects of the science evolution in search for the human-being understanding as a whole are presented, starting from the fragmentation of his body. The need of the professional who works in the woman's health field is magnified; need of understanding the complexity of the human kind for supplying a deeper, less mechanical and less shrinking care, thus rescuing the human unity through a practice that approaches the knowledge and the sensibility, propitiating the reunion between the science and the human.

UNITERMS: Climacteric. Women's health. Subjectivity.

Referências Bibliográficas

1. **Siebert RSS.** As relações de saber-poder sobre o corpo. In: Romero E. (org.). *Corpo, mulher e sociedade*. Campinas (SP): Papirus; 1995. (Pt 1), p.15-41.
2. **Sant'anna DB.** *Corpos de passagem: ensaios sobre a subjetividade contemporânea*. São Paulo (SP): Estação liberdade; 2001. p. 13-28.
3. **Dip P.** No meio da vida. *Folha de São Paulo*; 2002, jun 20: *Folha equilíbrio* p. 12.
4. **Lima JV.** Vivenciando a inexorabilidade do tempo e as suas mudanças com perdas e possibilidades: a mulher na fase do climatério.[Tese]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo; 1999.
5. **Biffi EF de A.** O fenômeno menopausa: uma perspectiva de compreensão. [Dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Escola de Enfermagem - Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 1991.
6. **NAMS** (The North American Menopause Society). *Menopause Core Curriculum Study Guide*. Parte A. Introdução. 2003; p.9-14
7. _____. Menopause: The Journal of the NAMS. Vol. 7, n. 1, p. 5-13, 2000.
8. **Neco GPB, Sá MRC, Castilho DW.** Proposta cinesioterápica no tratamento da mulher climatérica. *Femina* 1995; 23 (3): 266-7.
9. **Kublikowski I.** A meia idade feminina em seus significados: o olhar da complexidade. [Tese]. São Paulo (SP): Pontifícia Universidade Católica – São Paulo; 2001.
10. **Halbe HW.** Tratado de Ginecología. In: Halbe HW. *Climatério descompensado*. São Paulo (SP): Roca; 1987. cap. 71, p. 933-58
11. **Daoud IG.** Encontros e desencontros das mulheres climatéricas que buscam assistência em serviço do Sistema Único de Saúde. *R. Enferm. UERJ* 2002, v. 10, n. 1, p. 33-37
12. **Coli J.** O fascínio de Frankenstein. *Folha de São Paulo*; 2002, jun. 2: *Mais*, p. 4 – 11.
13. **Crema R.** Saúde e plenitude: um caminho para o ser. São Paulo (SP): Summus, 1995. cap. 2
14. **Rodrigues JC.** O corpo na História. Rio de Janeiro (RJ): Fiocruz, 1999. cap. 2 e 3, p. 41-61
15. **Urasaki MBM.** A interconexão da sensibilidade e da razão no cuidar [Tese]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina; 2000.
16. **Christo CAL.** A Festa do Corpo. *Folha de São Paulo*; 2002, mai 30: *Opinião A* 3.
17. **Pelcastre-Villafuerte P, Garrido-Latorre F, Leon-Reyes MSP.** Menopausa: representaciones sociales Y prácticas. *Salud Pública México* 2001; 43 (5): 408-414.
18. **Kublikowski I.** A meia idade feminina em seus significados: o loar da complexidade. [Tese]. São Paulo (SP): Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; 2001.

Conflitos de interesses: não relatado

Recebido em: 22/09/2003

Aprovado em: 15/11/2003

Processo Inflamatório Granulomatoso Peritoneal Decorrente de Ovos de *Enterobius Vermicularis*

Simulando Carcinomatose Peritoneal - Relato de Caso

Peritoneal Granulomatous Inflammation Due To *Enterobius* Ova Simulating Peritoneal Carcinomatosis – Case Report

Alessandra Machado de Matos, Daniel Faúndes, Carlos Alberto Petta,
Marcelo Alvarenga, Luiz Cândido de Souza Dias

RESUMO

Os autores descrevem um caso de processo inflamatório granulomatoso peritoneal por ovos de *Enterobius vermicularis* (Oxiurus) como um achado incidental durante laparoscopia por miomatose. A importância deste relato é indicar uma nova hipótese diagnóstica para achado de granuloma peritoneal. Nódulos granulomatosos peritoneais por Enterobíase podem simular diagnósticos como Tuberculose e carcinomatose peritoneais confundindo o diagnóstico.

UNITERMOS: *Enterobius vermicularis*; Granuloma; Sítios ectópicos

Introdução

Enterobius vermicularis é um helminto cuja infestação é bastante freqüente na população humana, predominando nas crianças ^{1,2}. Lesões granulomatosas causadas por *Enterobius vermicularis* em locais ectópicos são raras ³⁻⁶, mas têm sido relatadas com maior freqüência nas últimas décadas ⁷. Os vermes adultos são normalmente encontrados na luz do íleo terminal, ceco, apêndice e parte proximal do colo ascendente ^{8,9}. Após a fecundação, a fêmea grávida migra para o ânus e daí para o períneo e uretra ou vagina ^{3,5,8,9,10}. Acometimento ectópico têm sido na sua quase totalidade encontrado em mulheres, e na maior parte dos casos é resultado da migração de fêmeas da região perianal à vagina, útero e trompa ^{4,5,11}. O local ectópico mais freqüente é o trato genital feminino e depois, o peritônio pélvico ⁷. Casos de granulomas por ovos de *E. vermicularis* também foram assinalados nos pulmões, na mama, no fígado, baço, peritônio, rim, ureter, bexiga, próstata e ovário ^{3,12,13}. Parece não causar apendicite, apesar de existirem controvérsias ².

Na maioria dos relatos de granulomas, apenas ovos foram encontrados, mas podem ocorrer também por vermes e seus fragmentos ¹⁰.

Os ovos são ocasionalmente encontrados na cavidade peritoneal geralmente como um granuloma assintomático ³. O movimento da fêmea através do útero e das trompas decorre da sua própria atividade, mas movimentos retrógrados da musculatura uterina e tubária podem auxiliar nessa infestação ascendente ¹⁰. A passagem de fêmeas através da parede intes-

tinal para produzir granuloma peritoneal é outro mecanismo possível ^{8,9}, mas a ausência de ulceração ou perfuração intestinal torna essa causa improvável, além disso, *E. vermicularis* é raramente encontrado na intimidade da parede intestinal ⁹. O parasito foi encontrado em abscessos ano-retais, fístulas e sítios operatórios. Em todos esses casos é provável que o verme migrou por um defeito pré-existente do tecido. Logo, não há dúvida de que o trato genital é a rota das fêmeas atingirem o peritônio, porque as lesões causadas ou os vermes já foram encontrados na vagina, colo, útero e tubas e as lesões peritoneais são quase todas relatadas em mulheres e também porque somente fêmeas adultas ou ovos foram identificados, nunca machos, os quais não migram da região perianal ^{2,3}.

Os granulomas por *Enterobius vermicularis* são achados geralmente acidentais e não causam problemas clínicos, mas a aparência macroscópica de um granuloma, pode levantar a suspeita de Tuberculose peritoneal ou metástase antes do exame histológico ⁹. Outros diagnósticos diferenciais incluem fibromas e Esquistossomose ⁷.

Documentamos um caso que ilustra a localização ectópica de *Enterobius vermicularis*.

Relato de Caso

MJLS de 46 anos, natural de Rio Grande do Norte, apresentou em ultra-sonografia de controle útero miomatoso com volume de 200 cm³, sendo que o maior mioma de 35mm era subseroso e localizado em parede lateral esquerda margeando o ovário deste lado. Em julho de 2001 foi submetida a videolaparoscopia orientada a realizar miomectomia dos maiores miomas, devido a desejo de preservar o útero. Durante o procedimento foram visualizadas lesões verrucosas de cor branca, endu-

recidas e de 2 mm de diâmetro em média, que forravam quase totalmente o peritônio do fundo de saco de Douglas, em menor intensidade tubas uterinas, peritônio uterino e ovários. Na medida em que o observador se afastava da pelve a concentração destas lesões diminuía, até serem escassas no diafragma direito.

As hipóteses diagnósticas para as lesões eram: 1) metástases de neoplasia ovariana ou intestinal, 2) Tuberculose peritoneal.

Em vista da possibilidade de ser neoplasia, foram tomados os cuidados necessários, realizando coleta de líquido peritoneal do fundo de saco posterior para realizar pesquisa citológica e biópsia das lesões em vários locais diferentes.

A cirurgia foi abortada na expectativa do resultado destes exames, para não prejudicar o tratamento e prognóstico no caso de ser neoplasia.

Logo após a cirurgia a família contou que a paciente possuía antecedentes familiares de Tuberculose, pois dois irmãos haviam apresentado a doença e realizaram tratamento adequado anos atrás. Esta informação fortaleceu a hipótese de se tratar de Tuberculose peritoneal. A citologia do líquido peritoneal foi negativa para células neoplásicas.

O estudo histológico das biópsias mostrou fragmentos de tecido fibro-adiposo contendo numerosos granulomas, constituídos de células epitelióides e células gigantes multinucleadas, do tipo corpo estranho com ovos do parasita no seu interior sugestivos de ovos de *Enterobius vermicularis*. O patologista considerou que os ovos estavam mortos ou inativos. A seguir foram colhidas três amostras de fezes e um swab anal na procura do parasito. Todos foram negativos para qualquer parasito intestinal. A paciente negava prurido anal.

Discussão

Como já foi dito, granulomas são achados acidentais e assintomáticos, em vista disso, apesar da raridade, provavelmente devem ser pouco mais comuns do que supomos, mas seu aspecto macroscópico pode levantar a suspeita de malignidade antes de cuidadoso exame histológico. Logo, torna-se necessário nos familiarizarmos com a condição, a fim de não nos precipitarmos a tomar uma conduta mais agressiva frente aos achados clínicos e laparoscópicos.

ABSTRACT

The authors describe a case of peritoneal granulomatous inflammation by *Enterobius* (*Oxyuris*) ova as an incidental finding during laparoscopy due to myomas. The importance about this report is to indicate a new diagnostic hypothesis for the finding of peritoneal granulomas. Peritoneal granulomatous nodules of *Enterobius* could simulate conditions such as carcinomatosis or tuberculosis and cause confusion in diagnosis.

UNITERMS: *Enterobius Vermicularis*; Ectopic Sites; Granuloma.

Referências Bibliográficas

1. **Garcia LS.** Intestinal Nematodes. In: Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology. 4th ed. Washington DC: ASM Press; 2001;274-95.
2. **McDonald GSA, Hourihane DO'B.** Ectopic *Enterobius vermicularis*. Gut 1972; 13:621-6.
3. **Symmers WStC.** Pathology of Oxyuriasis. With special reference to granulomas due to the presence of *Oxyuris vermicularis* (*Enterobius vermicularis*) and its ova in the tissues. Arch Path 1950; 50:475-516.
4. **Little MD, Cuello CJ, Alessandro AD'.** Granuloma of the liver due to *Enterobius vermicularis*. Am J Trop Med Hyg 1973; 22:567-9.
5. **Khan JS, Steele RJC, Stewart D.** *Enterobius vermicularis*-Infestation of the female genital tract causing generalised peritonitis. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88:681-3.
6. **Chandrasoma PT, Mendis KN.** *Enterobius vermicularis* in ectopic sites. Am J Trop Med Hyg 1977; 26:644-9.
7. **Dalrymple JC, Hunter JC, Ferrier A, Payne W.** Disseminated Intraperitoneal Oxyuris Granulomas. Aust NZ J Obstet Gynaec 1986; 26:90-1.
8. **Beaver PC, Jung RC, Cupp EW.** Clinical Parasitology. 9th ed. Philadelphia: Ed. Lea & Febiger; 1984;302-7.
9. **McMahon JN, Connolly CE, Long SV & Meehan FP.** *Enterobius* granulomas of the uterus, ovary and pelvic peritoneum. Two case reports. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91:289-90.
10. **Sjövall A, Åkerman M.** Peritoneal granulomas in women due to the presence of *Enterobius* (*Oxyuris*) *vermicularis*. Acta Obst et Gynec Scand 1968; 47:361-72.
11. **Moreno E.** Enterobiasis. In: Marcial-Rojas RA. Pathology of Protozoal and Helminthic diseases. 2nd ed. New York: Krieger Publishing Company; 1975;760-8.
12. **Neves DP.** *Enterobius vermicularis*. In: Neves DP. Parasitologia Humana. 8^a edição. São Paulo. Ed. Atheneu, 1995;293-8.
13. **Santos VM, Silva MBO, Bernardes JMG, Lima MA.** Nódulo granulomatoso com *Enterobius vermicularis* em epíplon simulando metástase de câncer de ovário. Relato de caso. Rev Soc Bras Med Trop 2002; 35(2):191-3.

Recebido em: 24/03/2003

Aprovado em: 15/07/2003

Gravidez e Nascimento Resultante de Transferência de Embrião com Um Pró-Núcleo

Após Falhas Consecutivas de FIV

Pregnancy And Birth Following An One Pronucleus Embryo Transfer After Consecutives Ivf Failures

Alessandro Schuffner^{1,2}, Sandra Stockler¹, Adriane Pereira¹,
Sérgio Costa¹, Lidio Centa^{1,2,3}

RESUMO

Este caso relata uma gravidez bem-sucedida e nascimento após a transferência de embrião derivado de óvulo com apenas um pró-núcleo (PN). O casal havia se submetido a quatro ciclos de indução da ovulação com três transferências embrionárias. Esta paciente tinha uma diminuição da reserva ovariana, evidenciados através de um volume ovariano pequeno, FSH elevado e má resposta à estimulação ovariana previamente. Na primeira tentativa em nosso serviço, foi proposto um protocolo curto com microdose do agonista do GnRH. A observação de um único PN no tempo habitual de checagem de fertilização pode não parecer ser um indicador absoluto de incompetência no desenvolvimento. Uma vez que não se tinha outros embriões disponíveis, e sucessivas falhas anteriores, este embrião foi transferido, resultando numa gravidez a termo com nascimento de uma criança saudável do sexo masculino.

UNITERMOS: Fertilização *In Vitro*; ICSI; Pró-Núcleo Único; Nascido Vivo

Introdução

A fertilização normal é determinada na fertilização *in vitro* (FIV) pela presença de dois pró-núcleos (PN) distintos 16-18 h pós-inseminação, associado com a extrusão do segundo corpúsculo polar. A ausência do pró-núcleo indica falha na fertilização. Ocasionalmente somente um PN é visível no oócito no momento da checagem da fertilização, e a ausência do segundo PN pode ser explicada pela ativação partenogenética oocitária, formação prónuclear irregular resultando numa assincronia no aparecimento do PN, ou possivelmente uma fusão do pró-núcleo feminino com o masculino. A cultura *in vitro* desses oócitos 1 PN mostra que embora a maioria seja incapaz de prosseguir no desenvolvimento ainda em estágios iniciais de divisão celular, uma pequena proporção mantém-se dividindo, e são indistinguíveis dos embriões 2 PN e são capazes de formar blastocistos morfológicamente normais¹.

Quando se depara com situações onde não se tem embrião disponível para transferência embrionária pode se lan-

çar mão da possibilidade de transferência de embriões originados de oócitos 1PN, especialmente em pacientes com falhas sucessivas anteriores.

Descrição do Caso

Paciente submetida à videolaparoscopia (01/00) evidenciando endometriose leve e comprometimento tubário, usou agonista do GnRH durante 6 meses, sendo subsequentemente indicado FIV. Em quatro induções da ovulação (11/00; 01/01; 06/01; 09/01) em outro serviço; uma foi cancelada por falha na indução, e nas três outras oportunidades foram feitas transferências embrionárias sem, no entanto, obter sucesso.

Foi encaminhada ao serviço aos 30 anos de idade. Demonstrou volume ovariano reduzido (< 3cm³), FSH 19,0 mUI/mL. Seu marido demonstrou uma concentração de espermatozoides de 48 x 10⁶/mL, com 30% de motilidade progressiva e 15% morfologia normal segundo o critério estrito de Kruger². A estimulação ovariana foi realizada com um protocolo *flare* com microdose (100 µg/dia) de agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH-a; Reliser, Serono) iniciado no terceiro dia do ciclo menstrual e FSH recombinante (rFSH; Puregon, Organon), com uma dose inicial de 450 UI iniciado no quinto dia por 4 dias e depois ajustada de acordo com a resposta da paciente. Quando o folículo dominante atingiu 18 mm, 10.000 IU de gonadotrofina coriônica

¹Androlab – Clínica e Laboratório de Reprodução Humana e Andrologia

²Serviço de Reprodução Humana da UFPR

³Prof. Assistente da disciplina de Reprodução Humana da UFPR

Correspondência:

Alessandro Schuffner

Androlab – Clínica e Laboratório de Reprodução Humana e Andrologia

Rua Bom Jesus, 758

Curitiba – PR, 80035-010

Fone: (41) 352-2544

E-mail: schuffner@androlab.com.br

humana (hCG; Choragon, Ferring) foi prescrito. A aspiração folicular foi realizada 35 horas após, guiada por ecografia transvaginal, e 2 oócitos metáfase II foram recuperados.

Preparação de gametas e o procedimento de ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoide)

Em câmara de fluxo laminar (FLH, Trox, Brasil) os oócitos encontrados no líquido folicular foram colocados em uma placa com halo central (B-53037, Falcon, EUA) contendo 2 mL de HEPES (Irvine Scientific, EUA) na parte externa para lavagem, e mantidos na parte central que contém 1 mL de HEPES 15% SSS (serum synthetic substitute; Irvine) e 1 mL de óleo mineral (M-8410, Sigma Aldrich, EUA) equilibrado (mantido 24 horas a 37°C, 5% CO₂). Posteriormente foram colocados em 500 µL de hialuronidase a 80 UI/mL (tipo VIII, H-3757, Sigma) diluída com HEPES 5% BSA (*bovine serum albumin*; A-4161, Sigma) por 30 segundos e repetidamente pipetados com delicadeza, então foram lavados duas vezes em HEPES 15% SSS e uma vez em HTF (*human tubal fluid*, Irvine) 15% SSS. Colocou-se cada oócito em uma gota 25 µL de HTF 15% SSS da placa plana (430166, Corning, EUA) preparada anteriormente, cobertos com óleo mineral equilibrado e eram mantidos incubados à 37°C em ambiente com 5% CO₂. Após uma hora retirou-se as células do cópulos de cada oócito com auxílio da pipeta Pasteur estirada no fogo, sugando e expelindo cada oócito cuidadosamente para não danificá-los. Nesse momento, procedeu-se a classificação dos oócitos e somente os maduros (metáfase II) foram submetidos à ICSI.

Aproximadamente 6 horas após a captação, os oócitos foram colocados em uma placa de injeção (1006, Falcon, EUA) que continha 2 gotas centrais com 5 µL de polivinilpirrolidone a 10% (PVP, P-5288; Sigma, EUA) e em uma delas colocou-se 2 µL da amostra dos espermatozoides já capacitados e ao redor destas, gotas com 5 µL de meio de injeção (HEPES 10% BSA) onde os oócitos foram colocados e finalmente toda a placa coberta com óleo mineral lavado equilibrado.

O controle fino de movimentos foi conseguido através da preparação do microinjetor (Narishige, IM-6, Nikon Inc., EUA) que estava acoplado às micropipetas de *holding* (Humagen, EUA) e injeção (Humagen) com diâmetro interno de 20-25 µm e 4-5 µm, respectivamente, em conjunto com um microscópio invertido com platina aquecida a 37°C (Nikon, EUA). As micropipetas apresentam ângulo de 35°. Abaixou-se a micropipeta de injeção na gota de PVP e aspirou-se um pouco deste meio para que se pudesse controlar a pressão da agulha durante a injeção. Agora na gota dos espermatozoides, um móvel era imobilizado através de um rápido atrito entre a cauda do espermatozoide e o fundo da placa. Aspirou-o pela cauda e com a micropipeta de *holding* posicionou-se o oócito com o corpúsculo polar na posição 6 horas, exerceu-se uma leve pressão para segurá-lo, colocou-se a micropipeta de injeção na posição 3 horas, sendo esta empurrada firmemente através da zona pelúcida, a seguir o citoplasma foi aspirado e finalmente o espermatozoide foi expelido juntamente com o citoplasma³. Isto é realizado para assegurar que a membrana plasmática foi perfurada e que o oócito fora ativado, um passo necessário para continuar o desenvolvimento. Posteriormente,

foram lavados em HTF 15% SSS e transferidos para uma placa plana contendo gotas com 25 µL de HTF 15% SSS cobertas com óleo mineral equilibrado e incubados a 37°C, 5% CO₂ até avaliação do pró-núcleo (PN), 17 horas pós-injeção. Foi verificado apenas um oócito com 1PN e dois corpúsculos polares e no outro oócito não foi verificado PN. Um embrião com 8 células, grau III, i.e. blastômeros irregulares e sem fragmentação, foi transferido três dias após a aspiração oocitária guiada por ecografia trans-abdominal usando catéter macio Frydman (Laboratoire C.C.D., França). O suporte lúteo foi realizado com progesterona natural (Utrogestan, Enila) administrada via vaginal na dose de 600 mg/dia. O β-hCG foi realizado 13 dias após a transferência embrionária, repetido em 6 dias e ultra-sonografia com 6 semanas de gestação verificou batimento cardíaco-embrionário. A translucência nugal medida com 12 semanas demonstrou valor normal para a idade gestacional. A ecografia morfológica realizada com 21 semanas não evidenciou qualquer alteração. A gestação transcorreu sem qualquer anormalidade. Um bebê saudável nasceu de parto cesariana por bolsa rota com 35 semanas de gestação (peso – 2535 g; altura 46 cm; APGAR 1' 8 - 5' 9).

Discussão

A observação de 1PN após FIV é geralmente considerada como sendo resultado de ativação partenogenética do oócito e sendo estes geralmente descartados. No entanto, uma proporção destes podem realmente ter sido fecundado, resultando de uma formação irregular do PN como a assincronia do PN masculino e feminino, ou fusão prónuclear⁴. Uma única avaliação do um PN pode assim não distinguir entre ativação oocitária ou fertilização. A reavaliação dos oócitos com um PN 4-6 h após a avaliação inicial pode revelar a presença do segundo PN; no entanto, neste momento a evidência de algum PN pode ter completamente desaparecido, reduzindo a confiabilidade dessa segunda avaliação como uma checagem adicional. Staessen et al⁵ descrevendo essa reavaliação encontraram que 62,2% dos oócitos continuavam com um PN 4-6 h após a avaliação inicial, enquanto que 25% mostraram um segundo PN, mas 12,8% mostraram completo desaparecimento do PN. Através de cinematografia, Payne et al.⁶ avaliaram o intervalo de tempo na formação do PN e mostraram que apenas 63% dos oócitos realmente demonstraram o aparecimento simultâneo do PN masculino e feminino. A assincronia na formação do PN pode ser explicada pela formação mais rápida do PN masculino ou do feminino. Esta assincronia ocorre numa mesma frequência, independente da fonte do espermatozoide para ICSI (ejaculado ou testicular), mas é mais frequentemente em FIV do que em ICSI⁷.

Levron et al.⁴ sugeriram que uma variação normal da fertilização pode envolver a formação de uma membrana prónuclear comum durante a singamia, resultando num zigoto diplóide normal aparecendo com apenas um PN. O oócito com um PN referido neste relato de caso que resultou num nascido vivo foi avaliado às 17 h pós- ICSI, não podendo dessa forma concluir se houve

uma assincronia prónuclear ou uma fusão como mecanismo que levou a um desenvolvimento normal neste caso.

Neste relato a transferência de embrião derivado de um oócito 1PN resultou numa gravidez e o nascimento de uma criança normal com 35ª semana de gestação. Em casos selecionados esta pode ser uma fonte adicional de embriões para o casal, particularmente quando não se dispõe de embriões 2PN. E segundo Gras e Trounson⁸, estendendo o período de cultura dos embriões 1PN para permitir a formação do blastocisto (quinto dia da cultura *in vitro*), fornece mais uma oportunidade de selecionar os embriões com melhor potencial de desenvolvimento.

ABSTRACT

This case reports a successful pregnancy and birth following a transfer of an embryo derived of one pronucleus (PN) oocyte. The couple had undergone four ovarian hyperstimulation cycles with 3 fresh embryo transfer. This patient had diminished ovarian reserve demonstrated by decreased ovarian volume, high basal FSH levels and poor response to ovarian hyperstimulation. In her first attempt at our program, a microdose GnRHa flare protocol was proposed. Evaluation of a single PN at the normal time of fertilization assessment may not appear to be an absolute indicator of developmental incompetence. Once other embryos were not available, successive IVF failures, this embryo was transferred, resulting in a full-term pregnancy and a birth of a healthy male baby.

UNITERMS: In Vitro Fertilization; ICSI; Single Pronucleus; Live Birth

Referências Bibliográficas

1. **Plachot M, Crozet N.** Fertilization abnormalities in human in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992;7:89-94.
2. **Kruger TF, Menkveld R, Stander FS et al.** Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986;48:1118-23.
3. **Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC.** Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of a single sperm into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-8.
4. **Levron J, Munné S, Willadsen S, Rosenwaks Z, Cohen J.** Male and female genomes associated in a single pronucleus in human zygotes. *Biol Reprod* 1995;52:653-7.
5. **Staessen C, Janssenswillen C, Devroey P, Van Steirteghem AC.** Cytogenetic and morphological observations of single pronucleated human oocytes after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993;8:221-3.
6. **Payne D, Flaherty SP, Barry ME, Matthews CD.** Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography. *Hum Reprod* 1997;12:532-41.
7. **Nagy Z, Janssenswillen R, De Vos A et al.** Timing of oocyte activation, pronucleus formation and cleavage in humans after ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1998;13:1606-12.
8. **Gras L, Trounson AO.** Pregnancy and birth resulting from transfer of a blastocist observed to have one pronucleus at the time of examination for fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1869-71.

Recebido em: 21/07/2003

Aprovado em: 30/09/2003

Normas Gerais

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

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

Encaminhamento dos Originais

- Os originais deverão ser encaminhados para a SBRH - Alameda dos Jurupis 943 sala 146-Moema São Paulo SP, sbrh@ig.com.br. Podem ser encaminhados por internet, endereço sobrage@sobrage.org.br, mas 2 cópias em papel devem ser enviadas separadamente. Para agilizar, forneça o endereço eletrônico do autor de correspondência.
- Após aceitação definitiva, deverá ser feita carta assinada por todos os autores, fazendo menção que o manuscrito não foi publicado anteriormente (ou fazendo menção a publicação secundária, com carta da publicação original), e dizendo concordar com a publicação e transferência de *copyright* para Reprodução & Climatério.
- Recomenda-se aos autores conservar uma cópia do manuscrito, para o caso de eventual extravio ou para referências futuras.
- Enviar um original, com figuras e tabelas, e 2 cópias completas. Para a publicação final, deve-se enviar obrigatoriamente disquete contendo o texto e figuras (não é necessário enviar o texto digitalizado antes da aprovação final do trabalho). Na capa do disquete, especificar nome do 1º autor e programa usado (apenas compatíveis com IBM PC, de preferência programa *Word for Windows*).
- Caso o editor remeta o trabalho para eventuais correções, os autores devem enviar uma carta-resposta comentando as críticas, aceitando-as ou não, assim como uma nova versão do trabalho com destaque para as modificações efetuadas.

Preparo dos Manuscritos

- As instruções para preparo dos originais incorporam as normas contidas na última versão do *Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals* (Ann Intern Med 1997;126:36-47).
- Os originais deverão ser escritos na ortografia oficial, datilografados em folha de papel A4 com espaço duplo e margem de 3 cm de cada um dos lados, em páginas numeradas. Limite o tamanho do trabalho: Originais – 18 páginas, máximo de 25 referências; Atualização – 15 páginas, máximo de 30 referências; Relato de casos e Comunicações breves – 10 páginas, máximo de 10 referências. Empregar fonte Times New Roman, tamanho 12. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou

nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas. Quando usar siglas não habituais, explicá-las na primeira vez que surgirem.

- Os originais enviados deverão conter as seções abaixo discriminadas, salvo situações não aplicáveis. Por favor subdivida o manuscrito na seguinte sequência:
- Página de Rosto: título do trabalho em português e em inglês (o título deve ser curto e compatível com objetivos e conclusões do trabalho), título conciso (com 2 a 3 palavras, para constar no alto da página); nomes completos dos autores, nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido (não mencionar títulos acadêmicos dos autores), nome e endereço do autor de correspondência e informações relativas a eventuais conflitos de interesse (em casos sem conflitos, fazer menção ao fato).
- Resumo: Informar sobre os pontos principais, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho, com métodos, estatística e resultados. Deverá ser estruturado, contendo Objetivos, Material e Métodos ou Casuística, Tipo de Estudo, Resultados, Conclusões, Unitermos (pelo menos 3, de acordo com os termos do *Medical Subject Headings (Index Medicus)* ou da versão em português da BIREME. Evitar no resumo abreviações e referências bibliográficas. Limitar o resumo em 200 palavras. Acrescer ainda um Resumo Conciso, que consiste em 2 a 3 linhas com as principais conclusões do trabalho, e será colocado junto ao índice da revista. Para Relatos de Casos, Comunicações Breves e Artigos de Atualização, não há necessidade que o resumo seja estruturado.
- Abstract: versão do texto do resumo, também acompanhado de *Uniterms*.
- Introdução: exponha os motivos do trabalho e as premissas principais, mostrando a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, mas sem revisão extensa da literatura.
- Material e Métodos ou Casuística e Metodologia: definir o tipo de estudo (prospectivo, retrospectivo, ensaio clínico ou experimental, seleção de casos, tipos de controles). Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Caso seja metodologia já descrita, dê a referência com descrição resumida do método. Descreva os métodos estatísticos. Informe sobre aprovação por Comitê de Ética credenciado junto ao CONEP.
- Resultados: apresente os resultados em sequência lógica, com textos, tabelas e figuras, sem repetir informações. Apresente somente os dados relevantes do estudo e que deverão ser discutidos. Evite o uso excessivo de tabelas, que deverão ser numeradas em algarismos arábicos, com título explicativo do conteúdo. Não se colocam traços verticais, e limita-se os horizontais a um acima da tabela e um ao final. As figuras, fotografias em preto e branco e desenhos serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa.
- Para Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais. Para Comunicações Breves, não há necessidade de seções, mas deve-se seguir a mesma sequência de apresentação.
- Discussão: destaque as informações novas e originais obtidas, sem repetir dados detalhados dos resultados (evitar citação de tabelas e figuras, assim como números). Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando as diferenças. Comente sobre eventuais limitações do estudo. Inclua as implicações e repercussões do estudo.
- Agradecimentos: dirigidos a pessoas que tenham colaborado, mas cuja contribuição não justifique a co-autoria, ou a Instituições, pessoas ou órgãos mantenedores que tenham dado apoio material.
- Referências Bibliográficas: todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use estes números para citações no texto. Evite número excessivo, dando preferência àquelas publicadas mais recentemente e em periódicos de mais fácil acesso. Evite comunicações pessoais ou dados não publicados. Artigos aceitos para publicação podem ser citados, constando a revista seguido de *in press*. As revistas deverão ser abreviadas de acordo com o estilo do *Index Medicus* (obtido também no site <http://www.nlm.nih.gov>). Todos os autores devem ser citados, exceto em artigos com mais de 6 autores. Neste caso, citar os seis primeiros acrescentando *et al.* O estilo deve seguir os exemplos:

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-4.

Nahas EAP, Pontes A, Nahas Neto J, Traiman P, Luca L, Abbade J. Efeitos da atividade física e da tibolona sobre a densidade mineral óssea em mulheres na pós menopausa. *Reprod Clim* 2001;16:47-52.

Souza C, Almeida I, Reginatto F, Cunha Filho J, Facin A, Silva Y, *et al.* Comparação entre as medidas de dor da histerosonografia e histerossalpingografia em pacientes inférteis. *Reprod Clim* 2001;16:43-6.

The Cardiac Society of Austrália and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.ede.gov/neidod/EID/eid.htm>

XXI Congresso Brasileiro de Reprodução Humana desafios e conquistas

Caros colegas,

É com grande prazer que vimos convidá-lo a participar do XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana, de 20 a 23 de outubro de 2004, em São Paulo.

Palácio das Convenções do Anhembi, com auditórios e salas de conferências totalmente reformados e modernizados e com amplo estacionamento.

Sua localização é extremamente estratégica, na Marginal Tietê, próximo a várias rodovias e também ao centro, com fácil acesso, incluindo transporte público de ônibus integrado ao metrô. Você, que vem de fora de São Paulo, poderá contar com o Hotel Holiday Inn, de padrão internacional, localizado no Parque Anhembi, com tarifa altamente acessível.

A exposição comercial permitirá um proveitoso contato com a indústria farmacêutica e com outros colegas.

A programação científica abordará os mais recentes avanços em Reprodução Humana, contando com a presença de cinco convidados internacionais entre clínicos e cientistas, além de renomados especialistas brasileiros.

A temática abrangente permitirá um grande aproveitamento não só dos médicos mas também de todo pessoal paramédico, psicólogos, enfermeiros, biólogos e biomédicos. Os residentes e estudantes terão também a oportunidade de participar de sessões especialmente idealizadas para aqueles profissionais que desejam iniciar sua atuação em Reprodução Humana. Haverá apresentação dos melhores temas livres, com destaque na programação científica. O "Pênico Campos da Paz" será dado ao melhor trabalho original e entregue em sessão solene do Congresso.

Faça sua inscrição com valor reduzido, filiação-se à SBRH. Além de usufruir de um grande desconto na taxa de inscrição, você receberá o Boletim Informativo, a Revista Reprodução e Climatério, terá acesso à promoções especiais e ao programa de atualização científica.

Esperamos por você!

Nilson Roberto de Melo - Presidente

Dirceu Henrique Mendes Pereira - Secretário Geral

Artur Dzik - Coordenador

Silviana Chedid Grieco - Tesoureiro Geral

Promoção



SBRH - Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Comissão Organizadora

Presidente

Nilson Roberto de Melo

Secretário Geral

Dirceu Henrique Mendes Pereira

Coordenador

Artur Dzik

Tesoureiro Geral

Silviana Chedid Grieco

Dinâmica

O Congresso será desenvolvido através de:

Conferências
Mesas Redondas
Simpósios
Simpósios Satélites
Apresentação de Pôsteres

Áreas Abordadas

Andrologia
Artroconoscção
Bioética e Reprodução Humana
Endoscopia Ginecológica
Endometriose Pélvica
Genética e Medicina Fetal
Ginecologia Endócrina
Infertilidade Conjugal
Reprodução Assistida
Saúde Mental, Sociologia e Enfermagem
Sexualidade
Climatério

Público Alvo

Ginecologistas, obstetras, andrologistas,
urólogos, psicólogos.

20 a 23 de outubro de 2004
Palácio das Convenções do Anhembi, São Paulo - SP