Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBRAGE e SOBRAC. 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.

Editor:
Mario Cavagna

Editores Associados
Eduardo Pandolfi Passos
João Sabino Pinho Neto
Paulo Spinola

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto
Dirceu Mendes Pereira
Edmund Chada Baracat
Nelson Vitielo
Nilson Donadio
Nilson Roberto de Melo
Newton Eduardo Busso
Marcos Felipe Silva de Sá
Rui Alberto Ferriani

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP
Agnaldo Pereira Cedenho, São Paulo, SP
Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ
Alkindar Soares, Rio de Janeiro, RJ
Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR
Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS
Anaglória Pontes, Botucatu, SP
Angela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP
Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG
Artur Dzik, São Paulo, SP
César Eduardo Fernandes, São Paulo, SP
Edmund Chada Baracat, São Paulo, SP
Eduardo Leme Alves da Motta, São Paulo, SP
Elsimar Metzer Coutinho, Salvador, BA
Fernando Freitas, Porto Alegre, RS
Gilberto Costa Freitas, São Paulo, SP
Hans Wolfgang Halbe, São Paulo, SP
Hugo Maia Filho, Salvador, BA
João Carlos Mantese, São Paulo, SP
José Carlos de Lima, Recife, PE
José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP
Juliano Augusto Brum Scheffer, Belo Horizonte, MG
Lucas Vianna Machado, Belo Horizonte, MG
Marco Aurélio Albernaz, Goiânia, GO
Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP
Maria Celeste Osório Wender, Porto Alegre, RS
Maria Yolanda Makuch - Campinas - SP
Marta Finotti, Goiânia, GO
Maurício Simões Abrão, São Paulo, SP
Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP
Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP
Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS
Ricardo Baruffi, Ribeirão Preto, SP
Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG
Rogério Bonassi Machado, São Paulo, SP
Ronald Bossemeyer, Santa Maria, RS
Rosaly Rulli Costa, Brasília, DF
Rui Alberto Ferriani, Ribeirão Preto, SP
Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT
Selmo Geber, Belo Horizonte, MG
Sonia Maria Rolim Rosa Lima, São Paulo, SP
Wagner José Gonçalves, São Paulo, SP

Conselho Editorial Internacional

Cesare Aragona, Roma, Italia
Gian Benedetto Melis, Cagliari, Italia
Paolo E. Levi Setti, Milão, Italia

Editoração e Impressão

Ponto Comunicação & Editora S/C Ltda.
Rua Coronel Joviniano Brandão, nº 601 - São Paulo - SP - Cep 03127-175
Fones: 2272-6372 / 0800-7723023 - www.pontoline.com.br
E-mail: atendimento@pontoline.com.br

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

Av. Jandira, 257 conj. 146 – CEP: 04080-001 – São Paulo - SP

Tel.: (11) 5055-6494 / 5055-2438

E-mail: sbrh@terra.com.br Site: www.sbrh.org.br

Diretoria Biênio 2007-2008

Presidente
Dirceu Henrique Mendes Pereira

1º Vice-Presidente
Sebastião de Freitas Medeiros

2º Vice-Presidente
Ricardo Mello Marinho

Secretário Executivo
Artur Dzik

Secretário Adjunto
Claudio Barros Leal

Tesoureira - Geral
Nilka Fernandes Donadio

Tesoureiro - Adjunto
Marcelino Hofmeister Poli

Diretora Científica
Claudete Reggiani

Presidente do Conselho de Delegados
Waldemar Naves do Amaral

Delegados da SBRH — Biênio 2007-2008

AC - JULIO EDUARDO GOMES PEREIRA

AL - FABIO CASTANHEIRA

AM - LOURIVALDO RODRIGUES DE SOUSA

AP - ALJERRY DIAS DO REGO

BA - KARINA DE SÁ ADAMI GONÇALVES

CE - MARCELO BORGES CAVALCANTE

DF - HITOMI MIURA NAKAGAVA

ES - JULES WHYTE SOARES SOUSA

GO - MARIO APROBATTO

MA - LUCIANE MARIA OLIVEIRA BRITO

MG - TULIO TADEU MARCOLINI

MS - ALEX BORTOTTO GARCIA

MT - MARCIA MARLY WINCK YAMAMOTO

PA - NELSON LUIZ DE OLIVEIRA SANTOS

PB - RICARDO LUCENA RAMOS

PE - VILMA GUIMARÃES DE MENDONÇA

PI - JOAQUIM CASTELO BRANCO BARROS

PR - JAIME KULAK

RJ - CARLOS ANDRÉ HENRIQUES

RN - GEORGE DANTAS DE AZEVEDO

RO - MARINES RODRIGUES SANTOS CESAR

RR - JOSÉ ANTONIO NASCIMENTO FILHO

RS - MARIA CELESTE OSORIO WENDER

SC - UBIRATAN CUNHA BARBOSA

SE - GEORGE HAMILTON CALDAS SILVEIRA

SP - VILMON DE FREITAS

TO - FÁBIO ROBERTO RUIZ DE MORAES

Reprodução & Climatério

índice

Editorial 5

Atualização

Aspectos reprodutivos em pacientes HIV-infectados. — Flávia Ribeiro de Oliveira, Cláudia Navarro Carvalho Duarte Lemos, Ines Katerina Damasceno Cavallo, Simone Silva Pereira — 6

Reproductive aspects in HIV-infected patients.

Os autores revisam as interferências do HIV na fertilidade, referindo que a presença do vírus no trato genital evidencia uma provável redução na fertilidade associada ao agravamento da doença e/ou início de antiretrovirais.

Endometriose e infertilidade: Videolaparoscopia e/ou Fertilização in vitro. — Sabrina Kahler Ribeiro Fontana, Fabio Firmbach Pasqualotto, Eleonora Bedin Pasqualotto — 10

Endometriosis and infertility: Videolaparoscopy and/or in vitro fertilization.

Nas pacientes com endometriose e infertilidade os autores sugerem levar em consideração a presença ou não de fator masculino ou outro fator concomitante, para estabelecer o tratamento.

Hormônio anti-mülleriano: um marcador mais fidedigno da reserva ovariana? — Ângela Marcon D'Avila, Guilherme Loureiro Fracasso, Edison Capp, Ilma Simoni Brum, Helena von Eye Corleta — 14

Anti-mullerian hormone: a better marker of ovarian reserve?

Os autores fazem uma revisão da literatura dos principais estudos sobre o HAM e suas implicações na regulação do desenvolvimento folicular, marcador de reserva ovariana, preditor de desfecho em ciclos de fertilização in vitro e de ocorrência da menopausa, associação com amenorréia secundária e neoplasias.

Proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs): regulação da foliculogêne e infertilidade. — Alessandra Aparecida Vireque, Rosana Maria dos Reis, Luciana Ochuiuto Teixeira de Resende, Elisa Melo Ferreira, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva, Rui Alberto Ferriani — 20

Bone morphogenetic proteins (BMPs): regulation of folliculogenesis and infertility.

As BMPs secretadas pelo oócito são reguladores críticos da função ovariana e fertilidade. Mutações nos genes gdf-9 e bmp-15 têm sido associadas a doenças com conhecida correlação com a infertilidade como a falência ovariana prematura e a SOP.

Reprodução & Climatério

índice

Trabalhos Originais

Análise da topologia óssea em 2.140 pacientes no período do climatério. Predição do risco de fraturas osteoporóticas da senilidade.

Renata Ianetta
Rodrigo Alves Ferreira
Odilon Ianetta

26

Analysis of bone topology in 2,140 patients during the climateric period. Prediction of the risk of osteoporotic fractures of old age.

A presente investigação teve como propósito analisar simultaneamente o estado da matriz mesenquimal protéica e a quantidade de massa óssea em 2.140 mulheres no período do climatério.

Preparo Cervical com Misoprostol em Histeroscopias Diagnósticas.

Sergio Conti Ribeiro
Renata Assef Tormena
Thais Villela Peterson
Cassiana Giribela
Nelson da Cruz Santos
Edmund Chada Baracat

32

Cervical Priming using Misoprostol prior to Diagnostic Hysteroscopy.

Em casos selecionados, o misoprostol pode ser utilizado antes da histeroscopia diagnóstica, tornando viável a realização do exame graças à dilatação do colo do útero e, conseqüentemente, gerando menor desconforto global e menor índice de complicações.

Deformidades vertebrais em grupo selecionado de mulheres com osteopenia e osteoporose em São Luís do Maranhão.

Fernanda Rachel Melo e Vidigal do Ó
Maria Bethânia Costa Chein
Mahiba Mattar Rabane
João Francisco Furtado
Luciane Maria Oliveira Brito
Manuel dos Santos Faria

35

Vertebral deformities in a selected group of women with osteopeny and osteoporosis in São Luís, Maranhão.

Os autores verificam a incidência de deformidades vertebrais em mulheres com osteopenia e (ou) osteoporose, a partir dos 40 anos, em São Luís do Maranhão.

Instruções aos Autores

44

O início da vida e a pesquisa com células embrionárias

O recente julgamento, pelo Supremo Tribunal Federal, da ação de inconstitucionalidade da Lei de Biossegurança que permite pesquisa com embriões congelados considerados inviáveis, trouxe à tona, mais uma vez, a discussão sobre o início da vida humana. Vale a pena ressaltar que as ciências biológicas não têm resposta a essa pergunta; a afirmação de que a ciência aceita o momento de fecundação como o início da vida não tem fundamento, como pode inclusive ser demonstrado pelas inúmeras discussões e falta de consenso sobre o assunto. Mesmo que se queira conferir ao zigoto a qualidade de "um ser humano em potencial", tal constatação só poderia ser feita de modo retrospectivo, após a evolução para blastocisto, implantação na cavidade uterina e constatação de gravidez clínica viável. Isso porque o oócito fecundado pode dar origem a um ovo anembrionado (ou seja, nenhuma vida), pode se dividir e originar gêmeos monozigóticos (ou seja, duas vidas), ou mesmo dar origem a um coriocarcinoma com metástases pulmonares, hepáticas e cerebrais (ou seja, nenhuma vida e, em alguns casos, morte da mãe). A formação do ser humano é um processo contínuo, e não se pode detectar, precisamente, o momento em que um embrião deva ser merecedor do status de ser humano. Um embrião com menos de 14 dias de desenvolvimento não tem sequer indícios de células nervosas; considerando-se que a vida deixa de existir quando cessa a atividade do sistema nervoso central, poderíamos, por analogia, considerar que se não há atividade neurológica no embrião, não há vida a ser preservada. Se um adulto com morte cerebral pode ter seus órgãos retirados para transplantes, um embrião sem atividade do sistema nervoso pode ter suas células retiradas para pesquisa. O conceito de que um oócito fertilizado é um ser humano é defendido por aqueles que, explícita ou veladamente, têm nos dogmas religiosos a motivação de suas posições. É muito difícil defender a tese, talvez politicamente correta, de que ciência e religião devam ser complementares e caminhar juntas, pois há incompatibilidade natural entre elas. Enquanto o motor da ciência é a dúvida, a busca de novas verdades, o alimento da religião é a fé, é acreditar e não duvidar. O indivíduo que duvida, que contesta, pode ter qualidades para ser um bom cientista, mas será um péssimo religioso. O indivíduo que não aceita que suas crenças sejam contestadas poderá se um ótimo religioso, mas será um péssimo cientista. A ética e a moral, na ciência, devem ser pautadas por motivos humanísticos, e não religiosos. Não é nosso desejo contestar valores religiosos de quem quer que seja, pois sabemos que a religião e a espiritualidade fazem parte da vida de todos nós. Todos que já passaram por problemas sérios, já perderam pessoas queridas, sabem o valor da religião e o conforto que ela pode trazer. Temos obrigação, entretanto, de buscar a melhoria das condições de saúde dos nossos pacientes. E não podemos esquecer que o Estado é laico. Se as pesquisas com células tronco embrionárias são capazes de levar, num futuro próximo, à cura de doenças neurológicas degenerativas, paralisias e doenças metabólicas, é ético e humano realizá-las. Não sabemos quando a vida humana começa, mas um blastocisto congelado, fora do útero materno, que terá como destino o descarte, pois jamais será implantado em útero algum, não pode ser considerado um ser humano. Médicos e biólogos que defendem a pesquisa com células de embriões congelados não são genocidas, como querem alguns, mas estão imbuídos das mais nobres motivações em prol dos seus semelhantes. Esperamos que o julgamento no Supremo Tribunal Federal, interrompido pelo pedido de vistas de um ministro, reinicie-se muito em breve, para o bem de todos os seres humanos acometidos por doenças degenerativas e que têm a esperança de um dia voltarem a ter uma vida normal, inclusive para poderem ir à igreja, andando, agradecer a Deus pela graça recebida.

Mario Cavagna

Reprod Clim 23 (1): 142-146, 2008

Aspectos reprodutivos em pacientes HIV-infectados

Reproductive aspects in HIV-infected patients

Flávia Ribeiro de Oliveira, Cláudia Navarro Carvalho Duarte Lemos, Ines Katerina Damasceno Cavallo, Simone Silva Pereira

Flávia Ribeiro de Oliveira

A Dra. Flávia Ribeiro de Oliveira é médica especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana e Médica Assistente do Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais -HC-UFMG. É Mestranda em Saúde da Mulher – UFMG.

RESUMO

O aumento da prevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, o grande número de pacientes acometidos em idade reprodutiva e os grandes avanços no tratamento desta infecção têm levado a uma procura crescente por técnicas de reprodução assistida. A utilização destas técnicas permite reduzir o risco de transmissão em casais sorodiscordantes, além de tratar a subfertilidade presente em alguns pacientes soro-positivos. Para a escolha da técnica adequada para cada casal é necessário entender a dinâmica de eliminação do vírus no sistema reprodutor feminino e masculino e suas possíveis interferências na fertilidade desses casais com ou sem tratamento antiretroviral. Os dados disponíveis na literatura são escassos e contraditórios, mas revelam a presença do vírus no trato genital destes pacientes e evidenciam uma provável redução na fertilidade associada ao agravamento da doença e/ou início de antiretrovirais.

UNITERMOS: HIV, trato genital, infertilidade.

Introdução

Atualmente mais de 40 milhões de pessoas em todo o mundo são portadoras da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, sendo que no Brasil, existem cerca de 600.000 pessoas infectadas.[1,2] A faixa etária mais acometida são adultos jovens (homens e mulheres), entre 20 e 40 anos, período no qual há um forte desejo de concepção.[3]

As novas terapias antiretrovirais têm modificado o perfil desta infecção, antes de evolução inexoravelmente letal, hoje uma doença crônica. Por isso, o acesso à propedêutica e às técnicas de reprodução assistida, com o objetivo de superar a infertilidade ou reduzir os riscos de transmissão horizontal, tem se tornado uma necessidade crescente para este grupo de pacientes, para isso é fundamental o conhecimento da dinâmica do vírus no trato genital e as possíveis repercussões na fertilidade feminina e/ou masculina causadas pela infecção, pelo tratamento ou progressão da doença.

A eliminação do vírus no trato genital masculino e feminino parece ocorrer com freqüência e seria o principal fator responsável pela contaminação do parceiro não-infectado e do recém-nascido, além de promover a co-infecção por cepas diferentes entre o casal soro-positivo. Há também uma possibilidade do vírus, presente no sistema reprodutor, levar à redução da fertilidade nestes casais

Objetivos

Este artigo objetivou avaliar a presença e dinâmica do vírus HIV no trato genital de homens e mulheres infectados, bem as possíveis repercussões sobre a fertilidade humana.

Material e Método

Foi realizada uma revisão da literatura nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, Biblioteca virtual em Saúde (LILACS, MEDLINE, COCHRANE e ScIELO),

Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Fernando Camargos - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
Endereço para correspondência:
Av. Alfredo Balena, 110 — Santa Efigênia — Belo Horizonte — Minas Gerais
CEP: 30130-100
Telefones: (31)9138-0279 / 3248-9264
Fax: (31) 3248-9299
E-mail: flaviagob@bol.com.br

Centro de Documentação Científica da Associação Médica de Minas Gerais e site do Ministério da Saúde do Brasil, de artigos publicados no período de 1990 a setembro de 2007.

Fertilidade masculina e o HIV:

Sabe-se que o vírus HIV-1 está presente no trato genital masculino, mas a sua origem não está totalmente clara. Estudos histológicos pos-mortem revelam uma perda de células germinativas e da maturação de espermatozóides durante a espermatogênese. Entretanto, como estes estudos foram realizados em pacientes mortos pela doença AIDS, os dados não podem ser extrapolados para os pacientes com infecção assintomática pelo HIV.[4]

O vírus está presente no trato genital masculino em vários compartimentos: no sêmen de homens assintomáticos como vírus livre, no interior de células não-espermáticas e, de forma controversa, questiona-se a presença no interior de espermatozóides e células espermáticas.[5]

Bacetti et al pesquisaram a presença do vírus HIV-1 em espermatozóides por microscopia eletrônica, hibridização in situ e PCR para RNA viral e DNA pró-viral. Os grupos do estudo foram: pacientes infectados pelo HIV-1 (infecção in vivo), pacientes não infectados cujas amostras de sêmen foram incubadas com vírus (infecção in vitro), sêmen com partículas HIV-like preparado em laboratório (controle positivo) e sêmen de pacientes HIV-negativo (controle negativo). Os resultados mostraram partículas HIV-like e RNA viral no interior de espermatozóides e de células espermáticas, mas DNA pró-viral não foi encontrado. Estes resultados sugerem a presença de partículas infectantes, mas não replicantes e, provavelmente, isso não seria suficiente para permitir a transmissão viral. Apesar de estes achados terem sido corroborados por alguns autores, outros falharam em demonstrar a presença do vírus no interior de células espermáticas.[4, 6]

No trato genital masculino, a eliminação do vírus tem, em geral, padrão intermitente.[7] Isso provavelmente porque a composição do ejaculado varia com o tempo em um mesmo indivíduo e porque fatores inflamatórios locais aumentariam o nível de RNA viral independente da viremia. Em pacientes não tratados, a concentração de RNA-HIV no sêmen, em geral, é cerca de 10 vezes menor que a concentração sangüínea. A maioria dos antiretrovirais penetra no sêmen, exceto alguns inibidores de protease, reduzindo as concentrações seminal e plasmática do vírus em paralelo.[8,9] Entretanto, a liberação intermitente do vírus leva ocasionalmente a discrepância entre a viruspermia e viremia, podendo ser detectado vírus no sêmen mesmo em pacientes com carga viral indetectável. [9, 10]

Em relação à fertilidade de homens infectados pelo HIV, os achados são controversos, em alguns trabalhos encontraram-se pacientes assintomáticos com parâmetros seminais normais e outros, com redução da motilidade e aumento das formas anormais. [11, 12, 13]

Van Leeuwen et al. fizeram um estudo com doadores de sêmen que soro-converteram e comparam amostras antes e após a positivação sorológica. Foi observada discreta diminuição no volume e na motilidade dos espermatozóides.[4]

Em relação ao uso de antiretrovirais os dados são ainda mais limitados e inconclusivos, mas sugestivos de uma melhora parcial nos parâmetros seminais, seja pela medicação em si ou pela melhora do sistema imunológico.[4,11] Entretanto, White et al. mostraram em seu estudo que os antiretrovirais poderiam causar microdeleções no DNA mitocondrial da célula espermática.[15] Apesar de não terem sido avaliados os parâmetros seminais qualitativos, teoricamente os inibidores da transcriptase reversa ou seus precursores no espermatozóide poderiam resultar em toxicidade mitocondrial, com piora no padrão da motilidade.

Fertilidade feminina e HIV

O vírus da imunodeficiência humana foi detectado em secreções vaginais e cervicais, livre e associado a células.[16, 17] A viremia é um importante preditor da eliminação genital do vírus, mas alguns fatores individuais poderiam aumentar a sua concentração local.[4]

Semelhante ao que ocorre com os homens, a terapia antiretroviral diminui a eliminação de HIV no trato genital feminino, mas pode-se detectar RNA viral em secreções genitais de 33% das mulheres com concentração plasmática viral menor que 500 cópias/ml e em 25% delas quando menor que 50 cópias/ml.[18]

A fertilidade em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana é reduzida quando comparada às pacientes HIV-negativas. Alguns fatores estão comprovadamente relacionados, mas outros ainda carecem de evidências científicas. As pacientes HIV-infectadas assintomáticas têm distúrbios menstruais (amenorréia e oligomenorréia) associados à subfertilidade, com a mesma prevalência de pacientes HIV negativas, entretanto há uma piora desses sintomas em estados de imunossupressão.[19, 20] Uma revisão dos parâmetros endócrinos em pacientes infectadas não mostrou diferença significativa nos níveis de FSH e de progesterona quando comparados a pacientes HIV-negativas.[21] Os dados sobre a reserva ovariana são conflitantes com estudos demonstrando parâmetros normais e outros uma maior incidência de disfunções graves até falência ovariana prematura. Estas parecem não se correlacionar com o uso de antiretrovirais.[22, 23]

A prevalência de infertilidade por fator tubário, secundário a doença inflamatória pélvica, é maior nas mulheres HIV-infectadas que nas não infectadas (40% x 14%), levando a maior demanda por fertilização assistida neste grupo de pacientes.[24, 25] Entretanto, os dados atuais são claros em demonstrar que a progressão da infecção causada pelo HIV resulta em redução dramática nas taxas de gravidez e de nascidos-vivos.[4]

Sobre o uso de medicações antiretrovirais e a fertilidade feminina praticamente não existem estudos, restringindo-se apenas a um relato de caso publicado.[4]

Conclusões

Os dados sobre a presença e eliminação do vírus HIV no trato genital feminino e masculino e os aspectos reprodutivos em pacientes, com e sem o uso de antiretrovirais, são limitados e não permitem muitas conclusões.

A eliminação do HIV-1 no trato genital, tanto feminino quanto masculino, é intermitente e as concentrações virais são variáveis, não existindo uma correlação direta com a viremia. Nos homens infectados assintomáticos, sem uso de medicações antiretrovirais, os parâmetros seminais, segundo critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde, permanecem geralmente estáveis. Nas mulheres infectadas as taxas de gravidez espontânea são menores quando comparadas às mulheres soro-negativas. Os efeitos em longo prazo das drogas antiretrovirais sobre a fertilidade são desconhecidos em homens e mulheres.

Novos estudos, com a inclusão de maior número de pacientes, são necessários para definir melhor os reais riscos de transmissão, em casais com um ou ambos os parceiros infectados pelo HIV e para avaliar o verdadeiro impacto da infecção, da doença e do tratamento sobre os aspectos da fertilidade feminina e masculina.

Abstract

The increase in the prevalence of human immunodeficiency virus infection, the large number of infected patients in reproductive age and the important advances in the treatment of this infection has lead to an increasing demand for assisted reproductive techniques. The application of these techniques results in a decreased risk of transmission in serodiscordant couples, as well as treats the subfertility of some seropositive patients. In order to choose the best technique for each couple it is necessary to understand how the virus is eliminated from the female and male reproductive system and its possible interferences in the fertility of these couples whether they are or not on antiretroviral therapy. The data available in the literature are both scarce and contradictory, but they reveal the presence of the virus in genital tract of these patients and they show a probable reduction in the fertility associated to the worsening of the disease and/or beginning of use of antiretroviral therapy.

UNITERMS: HIV, genital tract, infertility.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Aids no Brasil. Available Internet: http//www.aids.gov.br (2005; novembro).
2. Canto CLM, Segurado AC, Pannuti C, Cedenho A, Srougi M, Spaine D et al. Detection of HIV and HCV RNA in semen from brazilian coinfected men using multiplex PCR before and after semen washing. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 2006;48(4): 201-6.
3. Melo VH, Corrêia CM, Souza NST, Cavallo IKD. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. In: Camargos AF, Melo VH, Carneiro MM, Reis FM, editors. Ginecologia Ambulatorial. 2nd ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2007. p.607-32.
4. Van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, Boer K, Reiss P, Repping S et al. Reproduction and fertility in human immunodeficiency virus type-1 infection. Human Reproduction Update 2007 ;13(2):197—206.
5. Lowe SH, Sankatsing SU, Repping S, Veen FV, Reiss P, Lange JM, Prins JM. Is the male genital tract really a sanctuary site for HIV? Arguments that it is not. AIDS 2004;18(10):1353—62.
6. Baccetti B, Benedetto A, Burrini AG, Collodel G, Ceccarini EC, Crisa N et al. HIV-Particles in Spermatozoa of Patients with AIDS and Their Transfer into the Oocyte. J Cell Biol. 1994;127(4):903-14.
7. Ping LH, Cohen MS, Hoffman I, Vernazza P, Seillier-Moiseiwitsch F, Chakraborty H et al. Effects of genital tract inflammation on human immunodeficiency virus type 1 V3 populations in blood and semen. J Virol. 2000;74(19):8946—52.
8. Taylor S, Ferguson NM, Cane PA, Anderson RM, Pillay D. Dynamics of seminal plasma HIV-1 decline after antiretroviral treatment. AIDS. 2001; 15(3):424—6.
9. Leruez-Ville M, De Almeida M, Tachet A, Duliouist E, Guibert J, Mandelbrot L et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. AIDS. 2002;16(17):2267—73.
10. Bujan L, Daudin M, Alvarez M, Massip P, Puel J, Pasquier C. Intermittent human immunodeficiency type 1 virus (HIV-1) shedding in semen and efficiency of sperm processing despite high seminal HIV-1 RNA levels. Fertil Steril. 2002 ;78(6):1321—3.
11. Crittenden JA, Handelsman DJ, Stewart GJ. Semen analysis in human immunodeficiency virus infection. Fertil Steril. 1992;57(6):1294—9.
12. Muller CH, Coombs RW, Krieger JN. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men. Andrologia. 1998;30 Suppl 1:S15—22.
13. Nicopoullos JD, Almeida PA, Ramsay JW, Gilling-Smith C. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. Hum Reprod. 2004;19(10):2289—97.
14. Robbins WA, Witt KL, Haseman JK, Dunson DB, Troiani L, Cohen MS et al. Antiretroviral therapy effects on genetic and morphologic end points in lymphocytes and sperm of men with human immunodeficiency

virus infection. J Infect Dis. 2001;184(2):127—35.

15. White DJ, Mital D, Taylor S, St John JC. Sperm mitochondrial DNA deletions as a consequence of long term highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2001;15(8):1061—2.
16. Mostad SB and Kreiss JK. Shedding of HIV-1 in the genital tract. AIDS. 1996;10(12):1305—15.
17. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. AIDS. 2003;17:455—80.
18. Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. Lancet. 2001;358(9293):1593—601.
19. Chirgwin KD, Feldman J, Muneyyirci-Delale O, Landesman S, Minkoff H. Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996;12(5):489—94.
20. Harlow SD, Schuman P, Cohen M, Ohmit SE, Cu-Uvin S, Lin X, et al. Effect of HIV infection on menstrual cycle length. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000;;24(1):68—75.
21. Gilling-Smith C, Nicopoullos JDM, Semprini AE, Frodsham LC. HIV and reproductive care – a review of current practice. BJOG. 2006;869-78.
22. Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, Howard AA, Floris-Moore M, Arnsten JH, Santoro N. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. Clin Infect Dis. 2005;41(10):1517—24.
23. Martinet V, Manigart Y, Rozenberg S, Becker B, Gerard M. Ovarian response to stimulation of HIV-positive patients during IVF treatment: a matched, controlled study. Hum Reprod. 2006;21(5):1212—7..
24. Frodsham LC, Boag F, Barton S, Gilling-Smith C. Human immunodeficiency virus infection and fertility care in the United Kingdom: demand and supply. Fertil Steril. 2006;85(2):285—9.
25. Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus infected women. Clin Infect Dis. 2000;31(5):1225—33.

Recebido em 12.11.2007

Aprovado para publicação em 11.02.2008

Endometriose e infertilidade: Videolaparoscopia e/ou Fertilização in vitro

Endometriosis and infertility: Videolaparoscopy and/or in vitro fertilization

Sabrina Kahler Ribeiro Fontana[1], Fabio Firmbach Pasqualotto[2], Eleonora Bedin Pasqualotto[3]

Sabrina Kahler Ribeiro Fontana

A acadêmica de medicina Sabrina Kahler Ribeiro Fontana é aluna do 10º semestre do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul, RS. Tem interesse na área de Medicina Reprodutiva e escreveu esta atualização sob a orientação dos professores Fabio e Eleonora Pasqualotto. É estagiária da CONCEPTION - Centro de Reproducao Humana, Caxias do Sul, RS, Brasil.

RESUMO

A endometriose é caracterizada por implante e crescimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Afeta mulheres em idade reprodutiva e tem sido observada em 5% à 10% das pacientes submetidas a laparotomias ginecológicas. Podemos encontrar desde pacientes assintomáticas, até quadros de dor pélvica crônica, dismenorréia, dispareunia e infertilidade. Tendo em vista que pacientes com endometriose tem cerca de vinte vezes mais chance de serem inférteis se comparadas às que não tem a doença, direcionamos nosso estudo para a revisão da literatura na escolha do melhor tratamento para a endometriose quando a única manifestação é a infertilidade. Após descartar o fator masculino, devemos avaliar a gravidade da doença, a idade da paciente e a duração da infertilidade. O diagnóstico definitivo só pode ser realizado por meio de visão direta e biópsia dos focos de endometriose, portanto devemos considerar o tratamento cirúrgico laparoscópico como primeiro passo na terapêutica. Em pacientes com endometriose mínima ou leve a ablação das lesões associadas à adesiólise é o tratamento de escolha. A Fertilização in vitro (FIV) parece ser abordagem adequada nos casos de coexistência de outros fatores de infertilidade e/ou falha de outras abordagens terapêuticas, além dos casos de endometriose grave com distorção da cavidade pélvica. No tratamento das pacientes com endometriose e infertilidade devemos levar em consideração a presença ou não de fator masculino ou outro fator concomitante, gravidade da doença, idade da paciente e duração da infertilidade.

UNITERMOS: Endometriose, infertilidade, reprodução assistida, fertilização in vitro, laparoscopia.

Introdução

A endometriose é uma das doenças benignas mais freqüentes diagnosticadas na ginecologia e é caracterizada pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina[1], e acompanhada de indução a reação inflamatória[2]. Estas condições são predominantemente encontradas nas mulheres com idade reprodutiva, com o diagnóstico em média aos 28 anos, e em todos os grupos étnicos e sociais[2,3]. Pode se apresentar de forma difusa, com implantes pélvicos, ou de forma localizada nos ovários (endometrioma bilateral 25%)[4,5]. Este depósito ectópico de endométrio pode ser encontrado também no peritônio, ligamento uterosacral e fundo de saco de Douglas. Raramente depósitos extra pélvicos de tecido endometrial são encontrados. Sua freqüência está aumentada em mulheres com irmãs ou mães com endometriose. A prevalência desta patologia na população geral é de 10% e destas, 82% apresentam como sintoma a dor pélvica. Além disso, 21% dos casos estão associados a infertilidade[4].

No que diz respeito à etiopatogenia da doença endometriótica, três teorias são aceitas: o refluxo retrógrado de tecido menstrual; a metaplasia celômica e a teoria dos restos embrionários[2]. O padrão ouro para o diagnóstico da endometriose é a inspeção cirúrgica visual dos órgãos pélvicos com confirmação histológica, usualmente por videolaparoscopia que, segundo as últimas recomendações (guideline) da ESHRE, apresenta nível de evidência 1 conforme revisão sistemática de testes diagnósticos[2,4.]

Na pelve, três diferentes formas de endometriose podem ser consideradas: peritoneal (superficial), endometriose ovariana e endometriose septum retovaginal [6,7] sendo que o conceito de endometriose retroperitoneal foi publicado pela primeira vez em 2001. Esta forma tem sido definida como

Trabalho realizado na Universidade de Caxias do Sul e Conception - Centro de Reprodução Humana
1 - Aluna do 10º semestre do curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
2 - Professor Titular da Unidade de Ensino Morfológico da Universidade de Caxias do Sul, Mestre e Doutor em Urologia pela Universidade de São Paulo
3 - Professora Titular de Ginecologia da Universidade de Caxias do Sul, Doutora em Ginecologia pela Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:
Sabrina Kahler Ribeiro Fontana
Rua Luís Antunes, 1140 /502
95080-000 — Caxias do Sul — RS
E-mail: safontana@terra.com.br

endometriose profunda tendo grande probabilidade de atingir a parede anterior do reto8. Entretanto, para fins didáticos e terapêuticos, a endometriose pode ser classificada em quatro principais estágios: estágio I — mínima; estágio II — leve; estágio III- moderada ; estágio IV — grave, conforme a American Fertility Society (AFS), sendo que não existe correlação entre o grau de endometriose e a gravidade dos sintomas[2,4.]

Quanto à sintomatologia vale ressaltar que 30 à 40% das pacientes com endometriose são assintomáticas e além da dor pélvica cíclica e exacerbada no período menstrual, é de importância também a dismenorréia, dispareunia e a infertilidade [4] que atingem mais de 35% das mulheres em idade reprodutiva [9] . A Infertilidade é definida como falha de conseguir engravidar durante um ano de tentativa, com relações sexuais freqüentes e sem proteção e a avaliação do casal infértil geralmente inicia após doze meses, mas pode ser iniciada antes se história é suspeita ou se a mulher tiver mais que 35 anos[10]. Alguns estudos relatam que 20% à 50% das mulheres inférteis tem endometriose e 30% à 50% das mulheres com endometriose são inférteis, sugerindo um provável papel da endometriose na etiopatogenia da infertilidade [11]. Além da endometriose, outras causas de infertilidade incluem fator masculino , no qual o manejo inclui terapia gonadotrófica, inseminação intra-uterina ou FIV; disfunção ovariana, doença tubária (tratamento cirúrgico ou por FIV) e fator cervical ou uterino [10].

A conduta terapêutica na doença endometriótica tem sofrido muitas modificações baseadas no avanço do tratamento medicamentoso, cirúrgico, e alternativo[12], sendo que a completa resolução da endometriose não é possível[9]. A terapêutica da doença endometriótica está associada aos seus estágios de evolução e deve ser individualizada[2], considerando sempre os sintomas, o desejo ou não de gestar e o impacto da doença e do tratamento sobre a qualidade de vida da paciente[11]. Esta abordagem tem três principais objetivos: reduzir a dor; aumentar as possibilidades de engravidar e prolongar o período de recorrência. Inicialmente, é de suma importância descartar o fator masculino como parte das causas de infertilidade do casal pois este fator está presente em 35 à 40% dos casos de infertilidade e o direcionamento do tratamento pode depender apenas dos achados da avaliação masculina. A terapêutica primeiramente deve basear-se na queixa principal e tem como objetivos: reduzir a dor; aumentar as possibilidades de engravidar (para os casais que desejam) e prolongar o período de recorrência.9 Perante o desejo da gestação, faz-se uma história detalhada, considerando idade, tempo infertilidade, qualidade do sêmen e grau de ansiedade do casal. Se paciente jovem, com queixa de infertilidade, devemos em primeiro lugar confirmá-la e, durante a anamnese, valorizar a sintomatologia e sua relação com endometriose.

Neste estudo apresentaremos revisão da literatura nos tópicos mais importantes e controversos relacionados ao tratamento da doença endometriótica e suas repercussões, procurando analisar os dados à luz das evidências apresentadas.

Tratamento clínico medicamentoso

O papel da terapia medicamentosa em pacientes com endometriose que tem sua fertilidade afetada é limitado e deve ser direcionado conforme o grau da doença. Na doença endometriótica graus I e II (Classificação da AFS) associada à infertilidade, a terapêutica consiste em conduta expectante e, conforme a avaliação do caso e a ansiedade do casal, considera-se como primeira escolha a laparoscopia com retirada dos implantes endometriais. [6,9,13,14,15].

Estudos recentes demonstram a eficácia da indução da ovulação considerando o aumento das taxas de fertilidade, por meio do tratamento clínico com gonadotrofinas exógenas e inseminação intrauterina[16,17]. Por outro lado, alguns ensaios clínicos, randomizados e controlados (RCT) demonstraram que a administração de Danazol, progestágenos ou agonistas do GnRH não foi efetiva no tratamento da infertilidade associada a endometriose mínima ou leve[15].

Taxas de sucesso da Fertilização in Vitro (FIV) em mulheres com endometriose mínima e infertilidade são evidentes6, contudo, nestes casos, este recurso só deverá ser empregado na falha de outros métodos de manejo clínico ou como tratamento primário em mulheres com idade avançada[16]. No caso de endometriomas associados à infertilidade, pode ser indicada terapia com agonistas GnRH em combinação com cirurgia laparoscópica para ablação dos implantes. Para muitos estudiosos este tratamento de supressão prévia facilita a cirurgia laparoscópica nos casos de endometriose graus III e IV associadas à infertilidade. Estudos demonstram um aumento de até 50% nas taxas de gravidez, em que as pacientes conseguiram conceber naturalmente após esta combinação terapêutica proposta.[9] Além disso alguns estudos sugerem haver aumento nas taxas de gestação quando uma supressão ovariana prolongada, com GnRH, for realizada antes do ciclo de reprodução assistida (RA)[11]. Revisão da Cochrane sugere que a administração de análogos de GnRH por período de 3 à 6 meses antes da fertilização in vitro (FIV) com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) em mulheres com endometriose aumenta em quatro vezes a probabilidade de gravidez clínica[18]. Nos casos em que se opte por conduta expectante após tratamento com análogo se a concepção não ocorrer em um período no máximo de 10 à 12 meses, então a FIV pode ser proposta como segunda opção de tratamento. Atualmente, resultados com FIV são melhores do que uma nova reintervenção cirúrgica.[9]

Não há evidência de eficácia da supressão transitória na função ovariana em termos de melhora subseqüente da fecundidade em casos de endometriose moderada ou severa15. Contudo, para tratamento de infertilidade secundária às lesões mais profundas (adenomiose retrocervical) também podemos incluir terapia de supressão ovariana com análogos do GnRH, que causam uma inibição da liberação gonadotrófica para posterior reprodução assistida [4,8] .

Tratamento cirúrgico

Atualmente não há mais espaço para a videolaparoscopia diagnóstica, uma vez que durante o procedimento já se procede a cauterização ou exérese dos focos de endometriose; em seguida faz-se o uso de análogos do GnRH e das técnicas de reprodução assistida de acordo com a avaliação prévia [4,9,16]. Já está bem estabelecido que a ablação ou exérese de lesões

endometrióticas, associadas a adesiólise, para melhorar a fertilidade nos casos de endometriose mínima e leve , é efetiva se comparada com a laparoscopia diagnóstica apenas [19,20].

Conforme análise de estudos que relatam a eficácia da ablação endometriótica, tem-se demonstrado um aumento moderado das taxas de gravidez em mulheres inférteis e a redução de dor pélvica em pacientes sintomáticas[12]. Análise de 129 pacientes com infertilidade e endometriose, que foram submetidas a laparoscopia a laser com ou sem tratamento perioperatório com um derivado sintético da testosterona, o 17-alfa-etiniltestosterona (Danazol), demonstrou que, em 36 meses, das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico e hormonal, 39% engravidaram e das sem tratamento hormonal associado, 50% engravidaram. Disto conclui-se que existe sim indicação de tratamento medicamentoso em alguns casos antes da cirurgia conservadora laparoscópica. As vantagens incluem, além da diminuição da inflamação e da diminuição da vascularização dos implantes endometriais, a diminuição do trauma cirúrgico [12.]

Quanto aos casos de endometriose moderada ou severa, apenas dispomos de estudos observacionais que avaliaram a influência do tratamento cirúrgico nas taxas de gestação. Portanto não é possível afirmar que o tratamento cirúrgico isolado da endometriose moderada ou severa melhora as taxas de gravidez subseqüentes [11]. Desejando engravidar, imediatamente após o procedimento cirúrgico, passamos para uma Técnica de Reprodução Assistida (TRA). Se o casal optar por tentar uma gestação espontânea, devemos aguardar no máximo seis meses. Na ausência de gravidez indica-se FIV com ou sem Injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) .

Técnicas de reprodução assistida

Após insucesso de outras linhas terapêuticas (inclusive tratamento laparoscópico), a FIV tem sido considerada no tratamento da infertilidade relacionada à endometriose[6]. No grupo de mulheres inférteis com endometriose grau III e IV, em que houve falha na concepção após a primeira operação laparoscópica[9,21], foi significante o aumento das taxas cumulativas de gravidez após dois ciclos de FIV se comparado com a reoperação e nestes casos, portanto, esta técnica de reprodução assistida pode ser considerada como uma segunda linha de tratamento, após falha da terapia inicial proposta. Considera-se que, após dois ciclos de FIV, há um aumento aproximado de 61% nas taxas de gravidez[9].

Em algumas mulheres com doença endometriótica, particularmente de grau avançado (IV) a FIV tem sido usada como primeira escolha, de acordo com a Sociedade de Fertilização Americana [22] . Se o objetivo é essencialmente tratar a infertilidade, a FIV é boa escolha já que a resposta ovariana e subseqüente chance de engravidar são evidentes se comparados ao tratamento cirúrgico laparoscópico[22] . Contudo, além de muitas mulheres necessitarem de muitos ciclos para engravidar [23], a FIV, além do alto custo, oferece alguns riscos como gestação múltipla, síndrome de hiperestimulação ovariana, longo tempo de tratamento e desapontamento por falha terapêutica [24].

Não dispomos de grandes RCT que definitivamente tenham demonstrado maior eficácia da FIV sobre a conduta expectante no tratamento da infertilidade associada à endometriose. Todavia a FIV tem sido rotineiramente oferecida a estas pacientes. Segundo o último guideline da ESHRE, é uma abordagem apropriada, especialmente nos casos de disfunção tubária, presença de fator masculino e/ou falha após outras medidas terapêuticas11.

Devemos observar que revisão recente da Cochrane sugere que a administração de análogos de GnRH durante 3 a 6 meses antes da FIV ou ICSI em mulheres com endometriose aumenta em quatro vezes a probabilidade de gravidez clínica18. Portanto, seria aconselhável, nas pacientes com endometriose e infertilidade, inicialmente a videolaparoscopia com exérese de focos de endometriose seguida do uso de análogos do GnRH por 3 a 6 meses para após submeter a paciente à FIV.

Não podemos esquecer que a idade da mulher é um fator determinante nas taxas de gravidez, portanto nas pacientes acima de 37 anos poderíamos indicar TRA diretamente. Se falhas repetidas, dependendo da qualidade oocitária e da taxa de fecundação, indica-se cirurgia ou ainda doação de óvulos.

Conclusão

Atualmente é possível oferecer chance de gravidez para a maioria das mulheres com endometriose e infertilidade, isto porque os avanços da medicina são visíveis no que se refere a novas técnicas de reprodução assistida. A literatura é extensa na comparação dos resultados dos diferentes tratamentos propostos, concluindo que suas eficácias são na maioria das vezes equivalentes, isto é, devemos optar pelo melhor tratamento para cada caso, individualizando a resposta terapêutica e seus paraefeitos. Vale ressaltar que a gravidade da doença, a idade da paciente e a duração da infertilidade são os fatores mais importantes a serem avaliados na escolha do método terapêutico.

Em pacientes com endometriose mínima ou leve, a supressão da função ovariana não é efetiva na melhora da fertilidade, mas a ablação das lesões, associada à adesiólise, é mais efetiva do que a realização exclusiva da laparoscopia diagnóstica. Conduta expectante ou estimulação ovariana associada à inseminação intra-uterina ou FIVETE podem ser consideradas.

Não dispomos de evidências suficientes para determinar se a excisão cirúrgica, em caso de doença moderada ou severa, melhoraria as taxas de gestação.

A FIV é uma abordagem adequada nos casos em que há coexistência de fatores de infertilidade e/ou falha de outros tratamentos. Quando a FIV é indicada, recomenda-se avaliar a possibilidade de usar agonistas do GnRH por 3 à 6 meses, previamente à realização da estimulação ovariana controlada. Verifica-se que a supressão da função ovariana por 3 a 6 meses, em paciente com doença confirmada, reduz a dor associada à endometriose e aumenta as taxas de gravidez com a FIV.

Na paciente assintomática e jovem, com achado ecográfico compatível com endometrioma, pode-se optar por uma conduta expectante e/ou medicamentosa, repetindo a ecografia após três meses. No entanto, podemos indicar TRA, dependendo do desejo da paciente. No caso da conduta expectante e/ou medicamentosa, poderíamos indicar um procedimento cirúrgico ou TRA se a paciente desejar engravidar rapidamente .

Abstract

Endometriosis is caracterizated by growth of extra uterine endometrial tissue. It affects women at reproductive age and it has been noted 5% to 10% of patients who had undergone a gynecological laparotomy. Patients may be a asymptomatic as well as presented with chronic pelvic pain, dyspareuria and infertility. Considering that patients with endometriosis have about twenty times more chances of presenting infertility, our goal was to review the literature on endometriosis and infertility. After discarding male factor, we should consider the severity of disease, the age of patient and the duration of infertility to indicate a treatment. Surgical laparoscopy treatment should be considered as the first step in endometriosis treatment, once its diagnosis is possible only after direct view of endometriosis lesions. In patients with minimal or mild endometriosis the ablation of lesions associated to adhesiolysis is more effective than exclusive diagnostic laparoscopy. In Vitro Fertilization seems to be the adequated approach in cases of infertility crossing factors and/or failure of other terapeutical approaches.

UNITERMS: endometriosis, infertility, assisted reproduction, in vitro fertilization, laparoscopy.

Referências bibliográficas

1. Schenken RS. Modern concepts of endometriosis. Classification and its consequences for therapy. J Reprod Med. 1998;43(3 Suppl):269-75.
2. Kennedy S; Bergqvist A, Chapron C, Hooghe TD, Dunselman G, Greb R , et al. ESHRE guideline for diagnosis and treatment of endometriosis . Hum Reprod. 2005;20(10): 2698-704
3. Pritts EA, Taylor RN. An evidence — based evaluation of endometriosis associated infertility . Endocrinol. Metab. Clin. N. Am 2003;(32): 653-667.
4. Mounsey A, Wilgus A, Slawson DC . Diagnosis and Management of endometriosis. Am .Fam. Physician 2006; 74(2):594 — 600.
5. Tratamento videolaparoscópico de endometriomas ovarianos - Rev Bras Ginecol Obstet. 2000,(22)10.
6. Moura MD, Pereira TN, Nogueira AA, Ferriani RA, Sala MM, Reis RM . Avaliação do tratamento clínico da endometriose . Rev Bras Ginecol Obstet.1999; 21(2):85-90
7. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Brion P, Costa FN. Stereometric evaluation of peritoneal endometriosis and endometriotic nodules of rectovaginal septum. Hum Reprod 1996; 11(1): 224-8
8. Donnez J, Squifflet J . Laparoscopic excision of deep endometriosis . Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. 2004;(31): 567-580.
9. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M . The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis — associated infertility; arguments in favour of a medico-surgical approach. Hum Reprod . 2002; 8(1); 89-94.
10. Jose-Miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. Am Fam Phisician 2007; 75: 849-56, 857-8
11. Navarro PAS, Barcelos IDS, Rosa e Silva JC. Tratamento da endometriose .Rev Bras Ginecol Obst. 2006; 28(10):612-23.
12. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Endometriosis — preoperative and postoperative medical treatment . Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. 2003;(30): 163-180.
13. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R and Vignali M. Surgical treatment of recurrent endometriosis : laparotomy versus laparoscopy. Hum Reprod. 1998; 13(8): 2271 - 2274.
14. Sowter, MC. Laparoscopic treatment of endometriosis improved pain and quality of life, but there was also a strong placebo effect. Obstet. Gynecol. 2005;7(3):34-43.
15. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow D, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3): CD 000155
16. Cahill DJ — What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis ? Analysis and future prospects. Hum Reprod. 2002;16(5):1135-1140 .
17. Miller ABJ, Boyden J, Frey K — Infertility. Am Fam Physician 2007;75(3)
18. Sallan HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A . Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;25(1): CD 004635
19. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi . Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Hum Reprod. Vol 1999; 14(5): 1332-1334.
20. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Konindox P. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4): CD 001398
21. Marcoux S, Maheux R, Berube S . Laparoscopic Surgery in Infertile women with minimal or mild endometriosis. N. Engl J Med 1997;(337): 217-222.
22. Aboulghar MM, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Aboulghar MM . The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case — controlled study. Am J Obstet Gynecol . 2003;188(2):371-372.
23. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S . Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. Hum Reprod. 2000 ;15(1): 72-75.
24. ESHRE Capri Workshop Group — Optimal use infertility diagnostic tests and treatments. Hum Reprod. 2000; 15(3): 723-732.

Recebido em 17.12.2007

Aprovado para publicação em 11.02.2008

Hormônio anti-mülleriano: um marcador mais fidedigno da reserva ovariana?

Anti-mullerian hormone: a better marker of ovarian reserve?

Ângela Marcon D'Avila[1,4], Guilherme Loureiro Fracasso[2,4], Edison Capp[1,2,4,5], Ilma Simoni Brum[1,3,5], Helena von Eye Corleta[1,3,4,5,6]

Ângela D'Avila

A Dra. Ângela D'Avila é médica formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Foi Bolsista do CNPQ durante a graduação, por 3 anos. Tem Residência em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia em 2006 pela Febrasgo (TEGO). É aluna da pós-graduação na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

O Hormônio anti-mülleriano (HAM) é uma glicoproteína dimérica, membro da superfamília TGF (transforming growth factor), descoberto em 1947 por Alfred Jost. Além da produção de HAM pelas células de Sertoli testiculares, as células da granulosa dos folículos ovarianos sintetizam HAM em discretas quantidades a partir de 32 semanas de vida intra-uterina, com níveis séricos variáveis ao longo da vida reprodutiva. O HAM parece ter ação regulatória no desenvolvimento folicular com ação inibitória sobre o crescimento de folículos primordiais e crescimento folicular induzido pelo FSH. Por estas razões, acredita-se que o HAM tenha relação direta com o pool folicular apontado como novo marcador de reserva ovariana. Foi realizada revisão na literatura dos principais estudos sobre o HAM e suas implicações na regulação do desenvolvimento folicular, marcador de reserva ovariana, preditor de desfecho em ciclos de fertilização in vitro e de ocorrência da menopausa, associação com amenorréia secundária e neoplasias. O HAM parece ser um marcador mais fiel e fidedigno para avaliação da reserva ovariana, sendo melhor do que o FSH e Inibina B e correlacionando-se com a contagem de folículos antrais, apesar de ainda dispormos de poucos estudos para adotarmos sua dosagem como rotina.

UNITERMOS: Hormônio anti-mülleriano, reserva ovariana, síndrome dos ovários policísticos, fertilização in vitro.

Introdução

O Hormônio Anti-Mülleriano (HAM) é uma glicoproteína dimérica, membro da superfamília TGF (transforming growth factor), descoberto em 1947 por Alfred Jost [1]. É produzido pelas células de Sertoli testiculares a partir de sete semanas de vida intra-uterina, tendo como função determinar o desenvolvimento dos ductos de Wollf e inibição dos ductos de Müller. Esta ação inibitória resulta no desenvolvimento da genitália interna masculina (epidídimo, vasos deferentes, e vesícula seminal) e ausência do desenvolvimento da genitália interna feminina (útero, trompas de falópio e terço superior da vagina) [2, 3].

1 -Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
2 -Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
3 -Departamento de Fisiologia,
4 -Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
5-Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
6 - Gerar - Núcleo de Reprodução Humana - Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil
Endereço para correspondência:
Helena von Eye Corleta
Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular
Centro de Pesquisa - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
CEP: 90 035-903- Porto Alegre, RS - FAX: (051) 3311 6588
E-mail: hcorleta@portoweb.com.br

Até há cerca de 15 anos, a importância do HAM limitou-se à sua função no desenvolvimento sexual. Devido a imensos esforços na pesquisa básica, foi demonstrada sua relevância na função ovariana e desenvolvimento folicular [(4)]. Além da produção de HAM pelas células de Sertoli testiculares, as células da granulosa dos folículos ovarianos sintetizam RNAm HAM em discretas quantidades a partir do terceiro trimestre de vida intra-uterina, após já ter ocorrido à determinação da genitália interna, tendo uma produção mais expressiva após a puberdade, com provável ação autócrina e parácrina durante o desenvolvimento folicular [2]. O HAM parece ter ação regulatória no desenvolvimento e crescimento foliculares, tendo uma ação inibitória sobre o crescimento de folículos primordiais e sobre o crescimento folicular induzido pelo FSH [5]. Por estas razões, o HAM tem sido apontado como sendo um fator de predição de reserva ovariana com muitos estudos confirmando tal hipótese.

A História do HAM

Alfred Jost, em 1947, em experimentos com ratos, onde implantava fragmentos onde implantava fragmentos testiculares embriônicos em embriões de ratas antes da dife-

renciação sexual, observou a virilização externa dos animais e desenvolvimento dos ductos de Wollf com regressão dos ductos de Müller. Com isso, demonstrou a existência de um produto testicular, diferente da testosterona, a qual chamou de "hormônio inibitório" mülleriano **(figura 1)**.

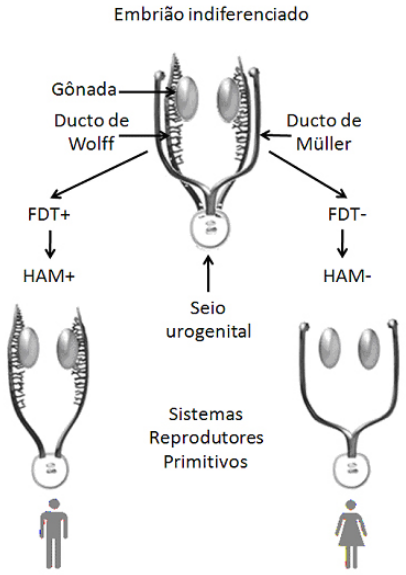


Figura 1 - Hormônio anti-mülleriano inibindo o desenvolvimento dos ductos de Muller nos embriões, ainda indiferenciados, de sexo genético masculino. FDT: Fator Determinante Testicular.

Na década de 50, Hamilton e Teng descreveram a regressão dos ductos de Müller através de processos autofagocíticos dos ductos de Müller in vivo, vistos à microscopia eletrônica, confirmando tais achados in vitro com experimentos onde fragmentos testiculares eram colocados em contato com ductos müllerianos obtendo eventos similares [3, 6].

Em 1973, Josso conseguiu demostrar que as células de Sertoli testiculares são as responsáveis pela produção de HAM em indivíduos do sexo masculino e, somente em 1986, Cate e colaboradores conseguiram seqüenciar o gene codificador do HAM, que foi idêntico entre bovinos e humanos [(7, 8)]. Posteriormente observou-se que o seqüenciamento do HAM é similar a outras espécies, como ratos e aves [9, 10].

Até há pouco tempo não se tinha conhecimento sobre a função do HAM no sistema reprodutor feminino. No início dos anos 90 foi descrita pela primeira vez a provável ação do HAM no ovário – participação no controle do desenvolvimento folicular [11, 12].

O gene do HAM, em humanos, está localizado no braço curto do cromossomo 19, cuja proteína codificada tem peso molecular de 140 kDa. Sua expressão é alta nas células de Sertoli testiculares e em menor intensidade nas células da granulosa foliculares [13]. O seu receptor (AMHRII), isolado em 1995 por Imbeaud e colaboradores, tem seu gene localizado no cromossomo [(12)] e é expresso pelos órgãos alvos, os ductos de Müller e as gônadas [14].

A expressão do HAM no ovário

Como já mencionado anteriormente, as células da granulosa são responsáveis pela produção de HAM em indivíduos do sexo feminino, o HAM não é expresso em células da teca foliculares nem por folí culos atrésicos. Apesar da dificuldade de detecção do HAM no soro de meninas normais antes da puberdade, sabe-se que sua produção inicia a partir das 32 semanas de vida intra-uterina [3, 15].

Secretado pelas células da granulosa de folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais, o HAM é produzido até que os folículos alcancem um estado de diferenciação suficiente para serem selecionados para dominância folicular [16, 17]. Fanchin demonstrou que folículos pequenos de até 12 mm secretam HAM em níveis até três vezes maiores do que folículos com 16 mm ou mais. Alguns estudos mais recentes sugerem que esta expressão aumentada do HAM em folículos até o estágio de dominância tenha uma função de coordenação do desenvolvimento folicular, apesar de os verdadeiros mecanismos de regulação da expressão ovariana do HAM ainda não terem sido completamente elucidados [18].

O HAM é considerado um regulador negativo dos estágios iniciais do desenvolvimento folicular. Durlinger cultivou in vitro folículos primordiais de ovários de ratas com dois dias de vida na presença de HAM e observou que, após dois dias, havia 50 % menos folículos em crescimento, demonstrando que, pelo menos em ratos, a presença do HAM age como um freio na ativação dos folículos primordiais e pré-antrais [19]. Além disso, estudos in vitro e in vivo têm demonstrado que os folículos são mais sensíveis ao FSH na ausência de HAM, havendo também um marcado aumento do recrutamento folicular nesta situação [12, 20]. Outro estudo in vitro demonstrou que o HAM reduziu a expressão da aromatase e o número de receptores de LH em células da granulosa [(5)]. Com base nestas observações, surgiu a hipótese do HAM ser um dos fatores envolvidos na determinação da resposividade dos folículos ovarianos durante o desenvolvimento folicular, tendo um efeito inibidor **(figura 2)**.

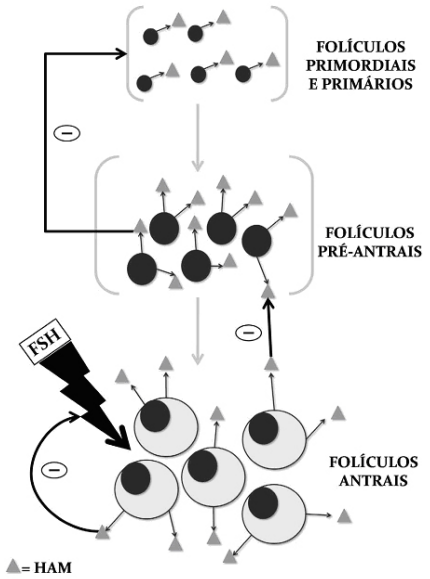


Figura 2- Ação inbitória do HAM na regulação do desenvolvimento e crescimento foliculares.

Além de uma função parácrina, o HAM parece ter também função autócrina, bloqueando a proliferação de células da granulosa na fase lútea [21]. Demonstrou-se também que os próprios oócitos podem estimular a expressão do HAM nas células da granulosa dependente do estágio do desenvolvimento folicular. Assim, acredita-se que o pool de folículos em crescimento possa controlar o pool de folículos primordiais através da ação inibitória do HAM [18].

Utilidade clínica do HAM

Os níveis séricos de HAM são variáveis ao longo da vida reprodutiva da mulher. Após o nascimento encontra-se em níveis muito baixos, tendo um aumento sutil por volta dos 2-4 anos de idade [5, 15], na puberdade passa a ser mensurável e na menopausa seus níveis séricos são indetectáveis [(5, 22)]. Durante a menacme, os estudos demonstram que as medidas séricas do HAM têm variação sutil ou ausente durante as fases do ciclo menstrual [23-26].

Com estas observações, pode-se inferir que o HAM possa ser um marcador da reserva e envelhecimento ovarianos, sendo, inclusive, de detecção fácil tendo em vista a existência de ensaios ultra-sensíveis (ELISA) com sensibilidade de pelo menos 0,1 ng/ml [27, 28]. Estudos que analisaram a ooforectomia em mulheres ovulatórias demonstraram desaparecimento do HAM da circulação em 3 a 5 dias, demonstrando sua produção exclusiva pelo ovário [28, 29]. Para demonstração desta hipótese, inúmeros estudos têm sido realizados para avaliação do HAM como marcador de reserva ovariana, fator prognóstico para técnicas de reprodução assistida, predição de menopausa e avaliação de disfunções ovarianas.

HAM e a reserva ovariana

A reserva ovariana diz respeito ao número de folículos primordiais, que é máximo ao nascimento, e à qualidade dos oócitos, que declina com a idade, especialmente após os 35 anos de idade [30, 31]. Nos anos precedentes à menopausa, que em média ocorre por volta dos 50 anos, ocorrem alterações no ciclo menstrual. Entretanto, sabe-se que antes de se dar esta manifestação clínica, a reserva ovariana já está em declínio, gerando subfertilidade [30]. Como há variações individuais no declínio da função reprodutiva e da menopausa, a idade parece ser um indicador falho na predição da reserva ovariana.

Recentes estudos apontam para o HAM como sendo um novo marcador da função ovariana. A existência de uma substância que é produzida pelos folículos em crescimento e que não sofre influência de gonadotrofinas indica que este possa ser um marcador mais fidedigno da reserva ovariana. Dados de La Marca mostram que o HAM é produzido exclusivamente pelo ovário, o que reforça a confiança de suas medidas [(29)]. Nos últimos anos acumularam-se dados que corroboram com esta hipótese.

A avaliação de mulheres eumenorréicas a intervalos de 3 anos demonstrou que apesar de se manterem eumenorréicas e com níveis séricos de FSH, inibina B e contagem de folículos antrais constantes, os níveis séricos de HAM apresentaram queda significativa (38 %). Quando realizada estratificação por idade, os níveis séricos de HAM e a contagem de folículos antrais apresentaram queda e tiveram correlação entre si. Estes resultados demonstram a plausibilidade biológica da utilização do HAM como marcador de reserva ovariana - quanto menor o número de folículos recrutáveis, menor será a expressão do HAM – além de demonstrar que o HAM pode ser um marcador mais precoce da perda de função ovariana, já que níveis séricos de FSH só aumentam de forma significativa quando os ciclos menstruais já se tornaram irregulares [30, 31].

Van Rooij avaliou mulheres ovulatórias com intervalo de 4 anos e conseguiu demonstrar que os níveis séricos de HAM apresentam queda gradual ao longo do tempo em todas as faixas etárias, podendo ser utilizado com marcador preditor da menopausa. Já o FSH e a inibina B parecem mudar seus níveis séricos somente após os 40 anos [22, 32]. Resultados semelhantes foram apresentados por outros autores [33].

HAM e prognóstico de fertilidade

A diminuição da fertilidade parece preceder a menopausa com um intervalo fixo, indicando que um decréscimo natural na fertilidade inicia mais precocemente em mulheres que estão destinadas a entrarem na menopausa mais cedo [34]. A avaliação da reserva ovariana em mulheres que serão submetidas à técnicas de reprodução assistida tem importância no aconselhamento em relação ao prognóstico de gestação..

A avaliação da reserva ovariana como preditor de resposta à estimulação ovariana em ciclos de fertilização in vitro (FIV) tem sido realizada, durante a fase folicular mediante dosagens dos níveis séricos de FSH e de inibina B e através da contagem de folículos antrais à ecografia transvaginal. Além disso, testes com estimulação ovariana com citrato de clomifeno ou com gonadotrofinas exógenas também têm lugar na avaliação da reserva ovariana. Entretanto, nenhum deles mostra um poder adequado em predizer resposta ovariana à estimulação e predição de gestação [35].

Fanchin demonstrou que os níveis séricos de HAM correlacionam-se positivamente com o número de folículos recrutáveis e com os níveis de inibina B e que declinam gradualmente durante a estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas como resultado da redução acentuada do número de folículos antrais, confirmando a escassa expressão do HAM pelos folículos maiores [36].

Em uma coorte de mulheres em tratamento com técnicas de reprodução assistida, van Rooij demonstrou que os níveis de HAM se correlacionaram diretamente com a resposta ovariana (número de oócitos recuperados). Conclui que o HAM pode ser, junto com a contagem de folículos antrais, um melhor marcador da resposta à estimulação ovariana, do que o FSH, a inibina B e a idade da mulher [37]. Seifer encontrou resultados muito semelhantes em seu estudo [38].

Muttukrishna, verificou que mulheres que completaram o ciclo de FIV apresentavam níveis séricos de HAM 10 vezes maiores do que aquelas que tinham seus ciclos cancelados. Tendo o HAM um melhor valor preditivo positivo de resposta

a indução melhor do que o FSH e a inibina B. Em cerca de 75 % dos ciclos cancelados os níveis de HAM foram indetectáveis [39]. Outro estudo comparando más respondedoras com mulheres com mais de quatro oócitos demonstrou que os níveis de HAM foram quatro vezes maiores nas mulheres com mais de quatro oócitos recuperados e estas apresentavam maior número de folículos antrais, apesar de ambos os grupos apresentarem idade e níveis de FSH basal iguais [40].

Em um estudo retrospectivo, Chie e colaboradores estudaram 31 pacientes que estavam sendo submetidas a ciclos de FIV sendo analisadas conforme o sucesso ou falha da fertilização comparando-as com os níveis de HAM no fluido folicular. Demonstrou que os níveis de HAM foram 3,4 vezes maiores no grupo com sucesso na fertilização, concluindo que o HAM no fluido folicular pode ser preditor para o sucesso de ciclos de fertilização in vitro [41].

HAM e disfunções ovarianas

Acreditando-se que o HAM tenha relação direta com o pool folicular, pode-se imaginar que sua avaliação seja útil na investigação das amenorréias secundárias, como a falência ovariana precoce (FOP), síndrome dos ovários policísticos (SOP) e amenorréia hipotalâmica funcional. Estudos mostram que pacientes com amenorréia hipergonadotrófica (FOP) apresentam níveis de HAM muito baixos e até mesmo indetectáveis em 83% dos casos, e mulheres com amenorréia hipogonadotrófica funcional tem níveis semelhantes às pacientes eumenorréicas [42].

Oktay e colaboradores estudaram um grupo pequeno de mulheres entre 30 e 36 anos, antes, durante e após a quimioterapia gonadotóxica para câncer de mama. Em todas as pacientes observou uma queda gradual dos níveis séricos de HAM até níveis indetectáveis no final do tratamento [43].

Pacientes com diagnóstico de SOP - causa de amenorréia normogonadotrófica – apresentam, em diferentes estudos, níveis elevados de HAM em comparação às pacientes eumenorréicas [11, 42, 44]. La Marca sugeriu que o aumento na produção de HAM em mulheres com SOP possa exercer um controle parácrino negativo sobre o crescimento folicular, podendo estar relacionado à anovulação [45]. Em contrapartida, outros autores sugerem que os altos níveis de HAM nas pacientes com SOP possam ser resultado do número aumentado de folículos ovarianos antrais ou da ativação aberrante de células da granulosa [46, 47]. As medidas de HAM podem oferecer especificidade de 92% e sensibilidade de 67 % para o diagnóstico de SOP, podendo muitas vezes ser útil nos casos em que os critérios diagnósticos são preenchidos de forma falha ou duvidosa [48]. Quanto ao tratamento das pacientes com SOP, Piltonen demonstrou que após o uso de metformina, as pacientes apresentaram níveis séricos menores de HAM e menor número de folículos antrais à avaliação ultrassonográfica, sugerindo que o HAM possa ser utilizado na avaliação da eficácia do tratamento [49].

Fallat estudou 66 pacientes submetidas a ciclos de FIV com diferentes causas de infertilidade (fator tubário, endometriose e SOP) e comparou taxas de fertilização entre os grupos com os níveis séricos e folicular de HAM. Os níveis séricos e folicular de HAM foram significativamente maiores nas pacientes com SOP do que nas pacientes com fator tubário e endometriose. A taxa de oócitos imaturos e a taxa de fertilização foram significativamente piores nas pacientes com SOP [44].

HAM e neoplasias

Pelo fato de o HAM ser produzido exclusivamente pelas células da granulosa, ele tem sido aventado como marcador de tumores destas células. Vários autores demonstraram que seus níveis estão elevados em cerca de 76 a 93 % das pacientes acometidas por esta patologia [5]. Um estudo demonstrou que a elevação dos níveis do HAM precede em cerca de 16 meses a detecção clínica da recorrência da doença, parecendo ser superior à alfa-inibina e estradiol no seguimento destas pacientes [28].

Estudos mostram que o tecido mamário, sadio ou doente (carcinoma ou fibroadenoma), expressam receptores para o HAM, demonstrando ser a mama um órgão-alvo desta proteína. In vitro, demonstrou-se que sua ação sobre o tecido mamário é inibitória, mediando o aumento da fração de células em G1 do ciclo celular e induzindo a apoptose das células mutantes [50]. Este dado pode ajudar a justificar porque mulheres na menopausa são grupo de risco para o desenvolvimento do tumor, isto é, com a entrada na menopausa os níveis de HAM são indetectáveis e a sua ação inibitória sobre o tecido mamário é perdida[3]. Gupta e colaboradores estudaram dois grupos de ratas com câncer de mama, administrando HAM ou placebo.. A administração de HAM foi associada a menor número de tumores palpáveis e a média do peso do tumor foi menor neste grupo[51].

Conclusão

Clinicamente, a medida do HAM não oferece vantagem sobre as avaliações atualmente realizadas para o diagnóstico das amenorréias secundárias, porém nas pacientes cujo desejo é gestar sua medida pode fornecer informação a respeito da reserva ovariana.

Apesar de ainda cedo para concluir, parece que o HAM é um excelente marcador de reserva ovariana. Tem como vantagens a não variação de seus níveis durante o ciclo menstrual, apresentar variações mais precoces e mais fidedignas do que os marcadores atualmente utilizados, e apresentar, na maioria dos estudos, correlação direta com a contagem de folículos antrais. Entretanto, estudos com maior número de pacientes e com delineamento adequado são necessários para adotarmos sua dosagem como rotina.

Abstract

The anti-müllerian hormone (AMH) is a dimeric glycoprotein and a TGF (transforming growth factor) superfamily member discovered in 1947 by Alfred Jost. AMH is not only produced by the testicular Sertoli cells. The granulosa cells in the ovarian follicles synthesize this hormone in smaller

quantities since the 32nd week of intra-uterine life, with considerable serum levels fluctuation along reproductive life. The AMH seems to have a regulatory function in the development of follicles, inhibiting the primaries and primordials follicles growth and FSH induced follicle growth. For this reason, AMH is believed to be directly related with the follicular pool and, thus, to be a new ovarian reserve marker. A literature review was made including main articles regarding AMH and its implication in follicular development, ovarian reserve marker, predictive of in vitro fertilization outcome and of menopause occurrence, association with amenorrhea and neoplasia. AMH seems to be the most accurate marker of ovarian reserve and to best reflect it in comparison with FSH and inibin B when correlated with the antral follicle counting. Nevertheless, unfortunately, there are not enough studies to support its usage in the clinical routine.

UNITERMS: Anti-müllerian hormone, ovarian reserve, polycystic ovarian syndrome, in vitro fertilization

Referências bibliográficas

1. Jost A. Recherches sur la diferenciation sexuelle de l'embriyon de lapin. Arch Anat Microsc Morphol Exp. 1947;36:271-315.
2. Speroff LF, MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Fertility. Seventh ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. Endocr Rev. 2001 Oct;22(5):657-74.
4. Seifer DM, DT. Mullerian Inhibiting is in Ovarian Growth Factor Emerging Clinical Significance. Fertility and Sterility. 2007 September, 2007;88(5):539-46.
5. La Marca A, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Jun;64(6):603-10.
6. Price JM, Donahoe PK, Ito Y, Hendren WH, 3rd. Programmed cell death in the Mullerian duct induced by Mullerian inhibiting substance. Am J Anat. 1977 Jul;149(3):353-75.
7. Josso N. In vitro synthesis of mullerian-inhibiting hormone by seminiferous tubules isolated from the calf fetal testis. Endocrinology. 1973 Oct;93(4):829-34.
8. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell. 1986 Jun 6;45(5):685-98.
9. Eusebe D, di Clemente N, Rey R, Pieau C, Vigier B, Josso N, et al. Cloning and expression of the chick anti-Mullerian hormone gene. J Biol Chem. 1996 Mar 1;271(9):4798-804.
10. Western PS, Harry JL, Graves JA, Sinclair AH. Temperature-dependent sex determination in the American alligator: AMH precedes SOX9 expression. Dev Dyn. 1999 Dec;216(4-5):411-9.
11. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jan;89(1):318-23.
12. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction. 2006 Aug;132(2):191-206.
13. Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, Bedecarras P. AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. Mol Cell Endocrinol. 2003 Dec 15;211(1-2):21-31.
14. Imbeaud S, Carre-Eusebe D, Rey R, Belville C, Josso N, Picard JY. Molecular genetics of the persistent mullerian duct syndrome: a study of 19 families. Hum Mol Genet. 1994 Jan;3(1):125-31.
15. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Oct;84(10):3836-44.
16. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod. 2004 Feb;10(2):77-83.
17. Munsterberg A, Lovell-Badge R. Expression of the mouse anti-mullerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. Development. 1991 Oct;113(2):613-24.
18. Salmon NA, Handyside AH, Joyce IM. Oocyte regulation of anti-Mullerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. Dev Biol. 2004 Feb 1;266(1):201-8.
19. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. Endocrinology. 2002 Mar;143(3):1076-84.
20. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. Endocrinology. 2001 Nov;142(11):4891-9.
21. Kim JH, Seibel MM, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Ransil BJ, Hametz PA, et al. The inhibitory effects of mullerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Sep;75(3):911-7.
22. van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, et al. Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. Menopause. 2004 Nov-Dec;11(6 Pt 1):601-6.
23. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. Fertil Steril. 2000 Apr;73(4):859-61.
24. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Feb;81(2):571-6.
25. Hudson PL, Dougas I, Donahoe PK, Cate RL, Epstein J, Pepinsky RB, et al. An immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females

during normal development. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Jan;70(1):16-22.

26. La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, et al. Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. Hum Reprod. 2004 Dec;19(12):2738-41.
27. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fekete C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimullerian hormone measurement. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Feb;84(2):627-31.
28. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et al. Detection of minimal levels of serum anti-Mullerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb;85(2):540-4.
29. La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, et al. Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. J Soc Gynecol Investig. 2005 Oct;12(7):545-8.
30. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. Reproduction. 2006 Jan;131(1):1-9.
31. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril. 2002 Feb;77(2):357-62.
32. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. Fertil Steril. 2005 Apr;83(4):979-87.
33. Yeh J, Kim B, Peresie J, Liang YJ, Arroyo A. Serum and ovarian Mullerian inhibiting substance, and their decline in reproductive aging. Fertil Steril. 2007 May;87(5):1227-30.
34. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. Mol Cell Endocrinol. 1998 Oct 25;145(1-2):67-73.
35. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718.
36. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. Hum Reprod. 2003 Feb;18(2):328-32.
37. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Hum Reprod. 2002 Dec;17(12):3065-71.
38. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril. 2002 Mar;77(3):468-71.
39. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? Bjog. 2004 Nov;111(11):1248-53.
40. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. Fertil Steril. 2006 Mar;85(3):592-6.
41. Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K. Antimullerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. Fertil Steril. 2007 Jun 1.
42. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod. 2006 Dec;21(12):3103-7.
43. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):4044-6.
44. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. Fertil Steril. 1997 May;67(5):962-5.
45. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. Fertil Steril. 2004 Oct;82(4):970-2.
46. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5957-62.
47. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. Hum Reprod. 2004 Sep;19(9):2036-42.
48. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar;91(3):941-5.
49. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1820-6.
50. Segev DL, Ha TU, Tran TT, Kenneally M, Harkin P, Jung M, et al. Mullerian inhibiting substance inhibits breast cancer cell growth through an NFkappa B-mediated pathway. J Biol Chem. 2000 Sep 15;275(37):28371-9.
51. Gupta V, Carey JL, Kawakubo H, Muzikansky A, Green JE, Donahoe PK, et al. Mullerian inhibiting substance suppresses tumor growth in the C3(1)T antigen transgenic mouse mammary carcinoma model. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Mar 1;102(9):3219-24.

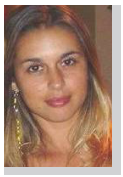
Recebido em 24.11.2007

Aprovado para publicação em 29.01.2008

Proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs): regulação da foliculogêne e infertilidade

Bone morphogenetic proteins (BMPs): regulation of folliculogenesis and infertility

Alessandra Aparecida Vireque, Rosana Maria dos Reis, Luciana Ochuiuto Teixeira de Resende, Elisa Melo Ferreira, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva, Rui Alberto Ferriani



Alessandra Vireque

A Dra. Alessandra Vireque é bióloga e Mestre em Ciências pelo Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (2003). Doutoranda do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FMRP/USP. Atua na área de Reprodução Animal com ênfase em Biotecnologia da Reprodução.

RESUMO

A expressão e função das proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) no ovário humano têm despertado grande interesse a partir das recentes evidências da função desses fatores de crescimento na foliculogênese e infertilidade. No entanto, ainda se sabe muito pouco sobre os sítios de expressão dessas importantes moléculas regulatórias e como sua expressão gênica é modulada nas células ovarianas durante o ciclo menstrual. Mutações nos genes gdf9 (fator de crescimento e diferenciação-9) e bmp15 (proteína óssea morfogenética-15) têm sido associadas a patologias com conhecida correlação com a infertilidade como a falência ovariana prematura e a síndrome dos ovários policísticos. A função ovariana é regulada pelas interações entre as gonadotrofinas, hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante, e os fatores ovarianos locais, como as inibinas, activinas e as BMPs, membros da superfamília do fator de crescimento e transformação-β (TGF-β). As BMPs estão emergindo como uma família de proteínas críticas para a fertilidade em diversas espécies de mamíferos, com inúmeros genes envolvidos no desenvolvimento folicular normal e infertilidade.

UNITERMOS: GDF-9; BMP-15; oócito; células da granulosa; SOP; FOP

Introdução

Vários fatores de crescimento, incluindo os membros da superfamília do TGF- β, são expressos pelo oócito e células foliculares em estágios específicos do desenvolvimento e funcionam como moléculas regulatórias intraovarianas envolvidas no recrutamento folicular, proliferação/atresia das células da granulosa (CG) e da teca, esteroidogênese, maturação oocitária, ovulação e luteinização [1,2]. O desenvolvimento folicular normal depende da coordenação entre os processos de proliferação/diferenciação das células somáticas e o crescimento/maturação do oócito [3,4]. Mutações inativadoras dos genes gdf9 e bmp15 estão associadas à falência ovariana prematura e infertilidade em ovelhas e mulheres, indicando a participação fundamental destes fatores de crescimento na regulação da foliculogênese e ovulação [5,6]. Esta revisão sumariza os ligantes da superfamília do TGF-β, seus receptores e vias de sinalização e discute as funções ovarianas do GDF-9 e BMP-15 e sua correlação com a SOP e FOP.

Setor de Reprodução Humana — Departamento de Ginecologia e Obstetrícia — Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo — 14049-900, Ribeirão Preto-SP.
Endereço para correspondência:
Alessandra A. Vireque
Rua Américo Brasiliense 11 42/74 — Centro — Ribeirão Preto — SP
E-mail: vireque@usp.br

A superfamília do TGF-β e as BMPs

As moléculas de sinalização extracelular da superfamília do TGF-β compreendem cerca de 30 proteínas estruturalmente relacionadas e funcionalmente distintas, as quais incluem, em mamíferos, três isoformas do TGF-β (TGF-β1,2,3), hormônio anti-müllerianо (AMH), duas inibinas (A e B), três activinas (A, B, AB), 20 BMPs (BMP-1—BMP-20) e nove fatores de crescimento e diferenciação (GDF-1—GDF-9) [7].

Coletivamente, os ligantes da superfamília do TGF-β têm funções regulatórias em uma grande variedade de tecidos com participação bem documentada em processos como a indução do mesoderma embrionário, diferenciação do ducto genital, miogênese, formação óssea, foliculogênese ovariana e outros processos fisiológicos [8,9]. Entre os fatores expressos no ovário estão incluídos GDF-9, GDF-9B (BMP-15), inibinas, activinas, TGF-β, BMPs 2, 4, 6, 7 e AMH [2].

As proteínas ósseas morfogenéticas são citocinas multifuncionais capazes de regular a proliferação/diferenciação celular, a deposição de matriz extracelular e apoptose [10]. Entre as 20 BMPs conhecidas, oito estão implicadas na formação e/ou função das células germinativas de mamíferos e formação/função ovarianas (BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, BMP-15 e GDF-9) [11,12,13,14], sendo o GDF-9, BMP-15 e BMP-6 expressos seletivamente pelo oócito em diferentes

espécies, já nos estádios iniciais da foliculogênese [15,2,16,17]. As BMPs são sintetizadas e secretadas como pré-propeptídeos e são proteoliticamente clivadas para formar dímeros ativados ligados por pontes dissulfeto, sendo a maioria homodímeros. Contudo, os produtos gênicos da BMP-15 e GDF-9 podem formar heterodímeros [18].

Funções ovarianas das BMPs secretadas pelo oócito

A expressão e bioatividade dos fatores de crescimento oocitários têm sido investigadas em estudos focados, principalmente, em sistemas de cultura murinos e têm demonstrado que o oócito regula vários parâmetros da função das células foliculares in vitro, particularmente, estimulando a atividade mitótica e secreção de estradiol e inibindo a síntese de progesterona [19,20]. Estes achados têm sido também descritos em ovários suínos, ovinos, bovinos e humanos [21,11,22,23,24,25,26].

A deleção do gene gdf9 causa infertilidade com foliculogênese bloqueada no estádio primário em camundongos [12] e resulta em downregulation na expressão de RNAm para a activina Bβ, folistatina e ciclooxigenase 2 (COX-2), além de significativa upregulation da expressão do Kit ligante (KL) [3], desenvolvendo-se folículos com CG atípicas e sem a camada de células da teca (CT). Portanto, o GDF-9 pode se ligar aos receptores nas células da granulosa e regular a expressão de vários produtos gênicos [27]. Durante a maturação terminal do folículo, o GDF-9 desempenha funções importantes para deflagrar os mecanismos associados à ovulação, como: 1) mantém a integridade estrutural do folículo pré-ovulatório, induzindo a HS2 (hialuronato sintetase 2), pentraxina 3 e suprimindo o ativador do plasminogênio uroquinase; 2) estimula a síntese de prostaglandina e progesterona; 3) suprime a luteinização precoce das CG do "cumulus" inibindo a síntese de RNAm do LHR (receptor de LH) e a expansão do cumulus [28].

A BMP-15 estimula a proliferação celular, com efeito mitogênico FSH-independente, em culturas primárias de CG de ratos [29,16]. Também suprime a expressão de receptores para FSH e estimula a expressão do kit ligante [30]. Os efeitos biológicos da BMP-6 sobre as CG são distintos das outras BMPs. A BMP-6 não apresenta efeito mitogênico sobre as CG [31] e inibe a produção de P4 induzida pela forskolina, a expressão do RNAm da StAR e da P450scc [32]. O mecanismo pelo qual a BMP-6 inibe a ação do FSH envolve, provavelmente, dowregulation da atividade de adenilato ciclase, distintamente da BMP-15, o qual inibe a expressão basal dos receptores de FSH (FSH-R).

3.2- Receptores e sinalização intracelular das BMPs

As BMPs, como os outros ligantes da família do TGF-β, atuam nos receptores serina/treonina quinase [10] e ativam os fatores de transcrição Smad [33,34]. A transdução dos sinais requer a formação de um complexo hetero-oligomérico com receptores de BMPs (BMPRs) do tipo II e do tipo IA ou IB (AKLs) [10,35]. O BMPR-II possui atividade de autofosforilação e é responsável pela ativação do receptor do tipo I, uma vez que o complexo tenha sido formado. Após a ativação do receptor, uma cascata de sinalização é iniciada e envolve a fosforilação, heterodimerização e migração das proteínas Smad para o núcleo [35] e os complexos Smad ativados translocados ao núcleo, juntamente com outros co-fatores nucleares, regulam a transcrição dos genes alvo [9]. A interação fatores de transcrição-Smad determina a resposta precisa ao ligante em diferentes tipos de células e em cooperação com outras vias de sinalização [36]. O GDF-9 interage com os receptores BMPRII e ALK5 e ativa a via Smad 2/3, enquanto a BMP-15 ativa a via Smad 1/5/8 através da interação com os receptores BMPRII e ALK6, como observado em células da granulosa em ratas [29]. A ativação de vias de sinalização distintas pelos homodímeros do GDF-9 e BMP-15 pode estar associada às funções específicas destas BMPs no desenvolvimento folicular. Contudo, o GDF-9 e BMP-15 podem formar homo ou heterodímeros [37,18] e os últimos poderiam ativar, como o GDF-9, um híbrido das duas vias de sinalização [31].

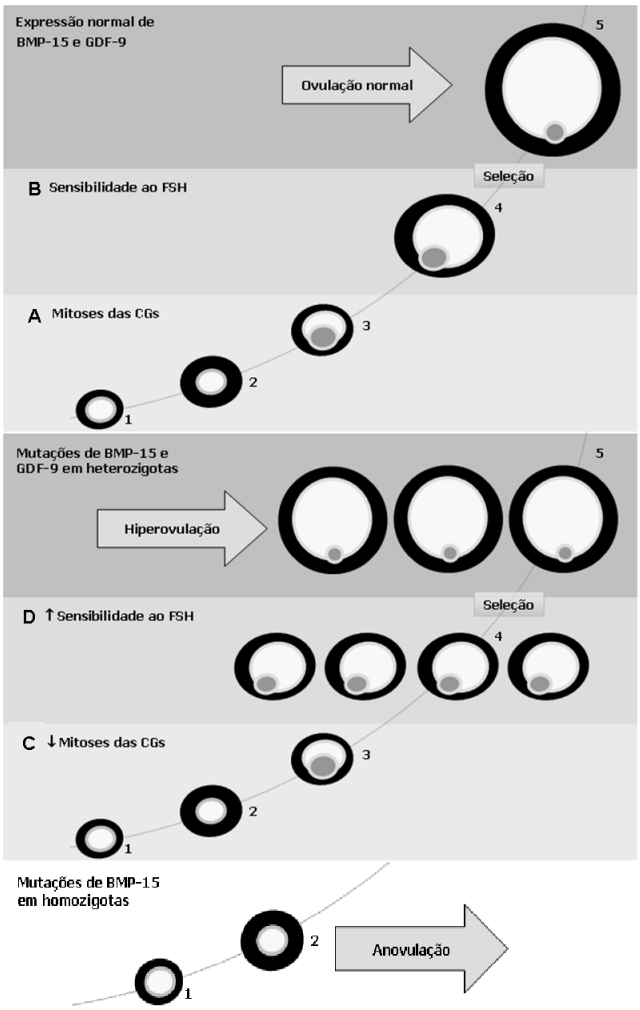
Os três tipos de receptores das BMPs são expressos nos diferentes tipos de células ovarianas, incluindo o oócito, CG, CT, células epiteliais e endoteliais em ovários de ratas, porcas, ovelhas e na mulher [13,38,39,26,40], embora haja diferenças sutis nos padrões de expressão entre espécies.

BMPs e infertilidade

O recente interesse pelas BMPs advém de observações que correlacionam mutações genéticas induzidas ou espontâneas em membros da família das BMPs e comprometimentos do desenvolvimento ovariano e ovulação [12,6,41,42]. Mutações espontâneas nos genes bmp15 (FecX) ovino e murino e no gene gdf9 (FecG) ovino podem alterar drasticamente a fertilidade e taxa ovulatória nestas espécies de mamíferos. A deleção dos genes bmp15 ou gdf9 (ovelhas, camundongos) ou a imunização contra a BMP-15 (ovelhas) resulta em animais inférteis [43,44]. A infertilidade é decorrente do desenvolvimento folicular retardado e o exame histológico mostra oócitos grandes, proliferação ausente ou anormal da granulosa e falhas no recrutamento da teca (camundongos GDF-9-nocautes) [45,12].

As ovelhas Inverdale e Hanna, por apresentarem mutações inativadoras da BMP-15, constituem um modelo interessante para a compreensão das funções desta proteína no controle da foliculogênese. A mutação em homozigose (FecXI/ FecXI) causa infertilidade com bloqueio da foliculogêne no estádio primário [45], enquanto em heterozigose (FecXI/FecX+) há aumento na taxa ovulatória e múltiplos nascimentos [6,46]. Da mesma forma, mutações espontâneas no gene gdf9 em ovelhas Belclare e Cambridge ocasionam aumento dose-dependente nas taxas ovulatórias [43]. Na raça Booroola, mutações espontâneas inativadoras de genes que codificam os receptores das BMPs, como o BMPR-IB (FecB), também ocasionam alterações similares na taxa ovulatória [47,40] (figura 1). Foi sugerido que a redução da disponibilidade de BMP-15 em ovelhas heterozigotas estimularia o desenvolvimento folicular por aumentar a sensibilidade ao FSH, já que estudos in vitro indicam que a BMP-15 inibe a expressão de receptores para FSH [17]. De fato, as características de desenvolvimento folicular precoce consistem em oócitos maiores e células da granulosa mais responsivas ao FSH e com menor atividade proliferativa que CG normais [46,47]. Neste caso, o ovário produz grande número de folículos menores e mais estrogênicos que escapam ao controle endócrino e a maioria destes folículos progride até a ovulação **(figura 1)**.

(figura 1)



Representação esquemática da progressão da foliculogênese em ovelhas normais (topo), com mutação em heterozigose nos genes gdf9 e bmp15 (no meio), e com mutação em homozigose no gene bmp15 (abaixo). Os folículos ovarianos 4 e 5 representam folículos respondedores a FSH, onde o 5 mostra maior sensibilidade. A-D representa as atividades biológicas da BMP-15 ou GDF-9 que correspondem ao desenvolvimento normal e anormal do folículo. (A) Em ovelhas normais, a mitose induzida pela BMP-15 e GDF-9 é necessária para que o folículo passe do estágio primário. (B) A BMP-15 e o GDF-9 agem para administrar a sensibilidade ao FSH nos folículos secundários e antrais, prevenindo a citodiferenciação precoce rendendo assim números normais de folículos pré-ovulatórios. (C) Nas ovelhas heterozigotas, os níveis reduzidos de BMP-15 e GDF-9 são suficientes para a mitose das células da granulosa, estimulando os folículos a progredirem além do estágio primário. (D) Os níveis reduzidos de BMP-15 e GDF-9 em heterozigotas, entretanto, diminui a citodiferenciação induzida pelo FSH, que leva ao aumento do número de folículos de Graaf que sofrem maturação precoce e ovulam mesmo pequenos. Em ovelhas homozigotas com mutação no BMP-15, a ausência de mitose das células da granulosa induzidas pelo BMP-15 impede o desenvolvimento folicular após o estágio primário. Abreviações: BMP-15: proteína óssea morfogenética-15; GC: células da granulosa; GDF-9: fator de crescimento e diferenciação-9; FSH: homônio folículo estimulante; 1 – folículo primordial; 2 – folículo primário; 3 – folículo secundário; 4 – folículo de Graaf e 5 – folículo dominante.

No ovário humano, alguns autores têm investigado a correlação entre mutações nos genes gdf9 e bmp15 e patologias como a falência ovariana prematura (FOP) e a síndrome dos ovários policísticos (SOP) [48,41,42]. O achado de RNAm do GDF-9 e BMP-15 em oócitos humanos normais prediz que esses fatores de crescimento podem ter função fundamental na foliculogênese e fertilidade nas mulheres [49].

A falência ovariana prematura (FOP) ocorre antes dos 40 anos de idade e consiste em uma condição heterogênea, caracterizada por quadro de amenorréia (ausência de menstruação > de 3 meses) e altos níveis de gonadotrofinas (FSH > 40U/L), desencadeada por alterações autoimunes ou genéticas, sendo que na maioria dos casos sua etiologia permanece desconhecida [50,51]. Esta condição pode significar que a coorte folicular sofre atresia em taxas aceleradas ou que os folículos não respondem à estimulação da gonadotrofina [48]. Análises mutacionais dos genes gdf9 e bmp15 em grupos de mulheres com diagnóstico clínico de FOP, ainda não são conclusivos, mas indicam que esta é uma explanação plausível para a FOP. Contudo, os resultados são discordantes em diferentes populações e etnias e alguns autores sugerem que as mutações no gene gdf9 associadas à FOP apresentam um espectro que varia com a população, mais do que uma única mutação comum a todas as populações [48,52].

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das causas mais comuns de anovulação, infertilidade e irregularidade menstrual em mulheres, afetando entre 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva. A SOP tem sido definida como uma síndrome que envolve ovários policísticos, hiperandrogenismo, e anovulação crônica com exclusão de doenças específicas nos ovários, adrenais e hipófise [53]. Há evidências de que o mecanismo da SOP envolve disfunção ovariana [54]. Os ovários na SOP contêm o dobro do número normal de folículos em crescimento, o que reforça essa hipótese. Esse achado é particularmente importante, pois sugere que todos os passos no processo de foliculogênese podem ser aberrantes nesta síndrome. Outra evidência é que os folículos na SOP param seu crescimento e desenvolvimento quando atingem um diâmetro de 4 a 7 mm o que ocasiona o acúmulo de grande número de pequenos folículos na túnica albugínea. As células intersticiais da teca associadas ao desenvolvimento dos folículos exibem altos níveis de biossíntese de androgênios e também suportam o papel dos ovários na SOP [55,49]. Devido à dinâmica folicular alterada e formação de cisto nesta síndrome, a expressão dos genes gdf9 e bmp15 foi avaliada em mulheres com SOP e mulheres com ovários policísticos durante o desenvolvimento folicular. Os níveis de RNAm do GDF-9, mas não de BMP-15, mostraram-se reduzidos neste grupo de mulheres durante a fase de diferenciação e crescimento dos folículos [49].

Nas técnicas de reprodução assistida, a qualidade dos oócitos obtidos com a hiperestimulação ovariana controlada varia consideravelmente. Apenas metade desses oócitos fertilizados completa o desenvolvimento pré-implantacional e poucos desses chegam a implantar. Alguns estudos demonstraram que mudanças na expressão de genes como o gdf9 e o bmp15 nos oócitos, ou na pentraxina 3 nas células do cumulus, podem ser monitoradas para uma seleção apropriada do oócito a ser fertilizado [56].

Tais observações ilustram a importância da BMP-15 como regulador da fertilidade e indicam que as BMPs secretadas pelo oócito são o ápice dos mecanismos regulatórios associados à foliculogênese. Entretanto, a fertilidade e o desenvolvimento de folículos e oócitos saudáveis são dependentes de vários fatores parácrinos e endócrinos em adição às BMPs. O sistema IGF/IGFBPs, os fatores de crescimento fibroblásticos (FGFs),

fator de crescimento epidérmico (EGF)/TGF-α, fatores de crescimento endoteliais (VEGFs), interleucinas e membros da superfamília do TGF-β, como as ativinas, folistatinas, inibinas e AMH figuram entre vários outros peptídeos intra-ovarianos envolvidos no controle da foliculogênese.

Conclusão

As conseqüências severas de mutações e deleções nos genes gdf9 e bmp15 no número de folículos dominantes e taxa ovulatória em camundongos e ovelhas demonstram a importância fundamental destas proteínas secretadas pelo oócito na função ovariana. No entanto, há poucas informações acerca das ações destes fatores na infertilidade humana. Considerando o impacto do GDF-9 e BMP-15 na reprodução em modelos animais, torna-se evidente que o sistema GDF-9/BMP-15 constitui um foco/abordagem importante para o tratamento da mulher infértil e estudos para definir o envolvimento preciso destes fatores na fisiologia/fisiopatologia ovariana humana são necessários para os avanços da ciência básica e a aplicação potencial dos conhecimentos obtidos em biotecnologias clínicas envolvendo o sistema BMP ovariano.

Abstract

The expression and function of bone morphogenetic proteins (BMPs) in the human ovary has attracted great interest based on recent evidence of the function of these growth factors in folliculogenesis and infertility. However, little is known about the sites of expression of these important regulatory molecules or about the modulation of their gene expression in ovarian cells during the menstrual cycle. Mutations in the gdf-9 (growth and differentiation factor-9) and bmp-15 (bone morphogenetic protein -15) genes have been associated with diseases known to be correlated with infertility such as premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. Ovarian function is regulated by interactions between gonadotropins, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and local ovarian factors such as inhibins, activins and BMPs, members of the superfamily of transformation and growth factor-β (TGF-β). BMPs are emerging as a family of proteins that are critical for fertility in various mammalian species, with countless genes involved in normal follicular development and infertility.

UNITERMS: GDF-9; BMP-15; oocyte; granulosa cells; POS; POF

Referências bibliográficas

1. Hunter MG, Brankin V, Quinn RL, Ferguson EM, Edwards S, Ashworth CJ. Oocyte-somatic cell-endocrine interactions in pigs. Dom Anim Endocrinol 2005;29:371-384.
2. Knight PG, Glister C. Local roles of TGF-β superfamily members in the control of ovarian follicle development. Anim Reprod Sci 2003;78:165-183.
3. Eppig, JJ, Wigglesworth K, Pendola FL. The mammalian oocyte orchestrates the rate of ovarian follicular development. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2002;99:2890.
4. Thomas F, Vanderhyden B. Oocyte-granulosa cell interactions during mouse follicular development: regulation of kit ligant expression and its role in oocyte growth. Reproductive biology and Endocrinology 2006;4:19.
5. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypegonadotropic ovarian failure associated with na inherited mutation of human boné morphogenetic protein-15 (BMP-15) gene. Am J Hum Genet 2004;75:106-111.
6. Galloway SM, McNatty KP, Cambridge LM, Laitinen MP, Juengel JL, Jokiranta TS, McLaren RJ, Luiro K, Dodds KG, Montgomery GW, Beattie AE, Davis GH, Ritvos O. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. Nat Genet. 2000; 25:279-83.
7. Massague J, Wotton D. transcriptional control by the / Smad signaling system. Embo J 2000;19:1745-1754.
8. Chang H, Brown CW, Matzuk MM. Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor-beta-superfamily. Endocr Rev 2002;23:787-823.
9. Mazerbourg S, Hsueh AJ. Genomic analyses facilitate identification of receptors and signaling pathways for growth differentiation factor 9 and related orphan bone morphogenetic protein/growth differentiation factor ligands. Hum Reprod Update 2006;12(4):373-383.
10. Massagué J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. Genes Dev 2000;14:627-644.
11. Bodensteiner KJ, Clay CM, Moeller CL, Sawyer HR. Molecular cloning of the ovine gene and expression of growth/differentiation factor-9 in ovine and bovine ovaries. Biol Reprod 1999;60:381-386.
12. Dong JW, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, Lu NF, Matzuk, MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. Nature 1996;383:531-535.
13. Erickson GF, Shimasaki S. The spatiotemporal expression pattern of the bone morphogenetic protein family in rat ovary cell types during the estrous cycle. Reprod Biol Endocrinol 2003;1:9.
14. Glister C, Kemp CF, Knight PG. Bone morphogenetic protein (BMP) ligands and receptors in bovine ovarian follicle cells: actions of BMP-4, -7, and -7 on granulose cells and differential modulation of Smad-1 phosphorylation by follistatin. Reproduction 2004;127:239-254.
15. Aaltonen J, Laitinen MP, Vuojolainen K, Jaatinen R, Horelli-Kuitunen N, Seppa L, et al. Human growth differentiation factor 9 (GDF-9) and its novel homolog GDF-9B are expressed in oocytes during early folliculogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(8):2744-2750.
16. Otsuka F, Yao Z, Lee T, Yamamoto S, Ericson GF, Shimasaki S. Bone morphogenetic protein-15. Identification of target cells and biological functions. J Biol Chem 2000;275:(39)523-28.
17. Otsuka F, Yamamoto S, Ericson GF, Shimasaki S. Bone morphogenetic protein-15 inhibits follicle stimulating hormone (FSH) action by suppressing FSH receptor expression. J Biol Chem 2001;276:11387-92.

18. Vitt UA, Mazerbourg S, Klein C, Hsueh AJ. Bone morphogenetic protein receptor type II is a receptor for growth differentiation factor-9. Biol Reprod 2002;67:473-480.

19. Vanderhyden BC, Cohen JN, Morley P. Mouse oocytes regulate granulosa cell steroidogenesis. Endocrinology 1993;133(1):423-426.

20. Vanderhyden BC, Macdonald, EA. Mouse oocytes regulate granulosa cell steroidogenesis throughout follicular development. Biol Reprod 1998;59:1296-301.

21. Brankin V, Quinn RL, McGarr C, Webb R, Hunter MG. BMPs 2, 6 e 15 are regulators of porcine granulose cell function in vitro. Reproduction 2003;AbsSer 31:44. 22. Brankin V, Mitchell MRP, Webb B, Hunter MG. Paracrine effects of oocyte secreted factors and stem cell factor on porcine granulosa and theca cells in vitro. Reprod Biol Endocrinol. 2003; 1:55. http://www.rbej.com/content/1/1/55) (online published).

22. Glister C, Tanneta DS, Groome NP, Knight PG. Interaction between follicle-stimulating hormone and growth factors in modulating secretion of steroids and inhibin-related peptides by nonluteinized bovine granulose cells. Biol Reprod 2001;65:1020-1028.

23. Jaatinen R, Bondestam J, Raivio T, Hilden K, Dunkel L, Groome N, Rivos O. Activation of bone morphogenetic protein signaling pathway induces inhibin beta-subunit MRNA and secretd inhibin Blevels in cultured human granulosa-luteal cells. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1254-1261.

24. Quinn RL, Brankin V, McGarr C, Weeb R, Hunter MG. BMPs-2, -6 and -15 are are gulators of porcine granulosa cell function in virto. Reproduction 2003: Abs Ser 31:44.

25. Souza CJH, Campbell BK, McNeilly AS, Baird DT. Effect of bone morphogenetic protein 2 (BMP2) on oestradiol and inhibin A production by sheep granulosa cells, and localization of BMP receptors in the ovary by immunohistochemistry. Reproduction 2002;123:363-369.

26. Elvin JA, Clark AT, Wang P, Wolfman NM, Matzuk MM. Paracrine actions of growth diferenciation factor-9 in the mammalian ovary. Mol Endocrinol 1999; 3:1035-

27. Joyce IM, Clark AT, Pendola FL, Eppig JJ. Comparison of recombinant growth differentiation factor-9 and oocyte regulation of cloning kit messenger ribonucleic acid expression in mouse follicles. Biol Reprod 2000;63:1669-75.

28. Moore RK, Otsuka F, Shimasaki S. Molecular basis of bone morphogenetic protein-15 signaling in granulosa cells. J Biol Chem 2003;278:304-10.

29. Nuttinck F, Peynot N, Humblot P, Massip A, Dessy F, Flechon JE. Comparative immunohistochemical distribution of connexin 37 and connexin 43 throughout folliculogenesis in the bovine ovary. Mol Reprod Dev 2000;57:60-66.

30. Gilchrist RB, Ritter LJ, Myllymaa S, Kaivo-Oja N, Dragovic RA, Hickey TE, Ritvos O, Mottershead DG. Molecular basis of oocyte-paracrine signaling that promotes granulose cell proliferation. Journal of Cell Science 2006;119:3811-3821.

31. Otsuka F, Moore RK, Shimasaki S. Biological function and cellular mechanism of bone morphogenetic protein-6 in the ovary. J Biol Chem 2001;276:(32)889-95.

32. Kawabata M, Imamura T, Miyazono K. Signal transduction by bone morphogenetic proteins. Cytokine Growth Factor Rev 1998;9:49-61.

33. Massagué J. TGF-beta signal transduction. Annu Rev Biochem 1998;67:753-791.

34. Miyazono K, Kusanagi K, Inoue H. Divergence and convergence of TGF-beta/BMP signaling. J Cell Physiol 2001;187:265-276.

35. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signalind from cell membrane to nucleus. Cell 2003;113:685-700.

36. McPherron AC, Lee SJ. GDF-3 and GDF-9: two new members of the transforming growth factor-beta superfamily containing a novel pattern of cysteines. J Biol Chem 1993;268:3444-3449.

37. Kaivo-Oja N, Mottershead DG, Mazerbourg S, Myllymaa S, Duprat S, Gilchrist RB, Groome NP, Hsueh AJ, Rivos O. Adenoviral gene transfer allows Smad-responsive gene promoter analyses and delineation of type I receptor usage of transforming growth factor-beta family ligands in cultured human granulosa luteal cells. J Clin Metab 2005;90:271-278.

38. Quinn RL, Shuttleworth G, Hunter MG. Immunocytochemical localization of the bone morphogenetic protein (BMP) receptors in the porcine ovary. J Anat 2004;205:15-19.

39. Wilson T, Wu XY, Juengel JL, Ross IK, Lumsden JM, Lord EA, et al. Highly prolific Boorola sheep have a mutation in the intracellular kinase domain of bone morphogenetic protein IB receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulosa cells. Biol Reprod 2001;64:1225-1235.

40. Kovanci E, Rohozinski J, Simpson JL, Heard MJ, Bishop CE, Carson SA. Growth differentiation factor-9 mutations may be associated with premature ovarian failure. Fertil Steril 2007;87(1):143-146.

41. Takebayash i K, Takakura K, Wang H, Kimura F, Kasahara K, Noda Y. Mutation analysis of growth differentiation-9 and -9B genes in pacients with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000;74(5):976-979.

42. Hanrahan JP, Gregan SM, Mulsant P, Mullen M, Davis GH, Powell R et al. Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and BMP-15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambrige and Belclare sheep (Ovis aries). Biol Reprod 2004;70:900-909.

43. Juengel JL, Hudsom NL, Heath DA, Smith P, Reader KL, Lawrence SB, et al. Growth differentiation actor 9 and bone morphogenetic protein 15 are essential for ovarian follicular development in sheep. Biol Reprod 2002;67:1777-1789.

44. Braw-Tal R, McNatty KP, Smith P, Heath DA, Hudson NL, Phillips DJ, et al. Ovaries of ewes homozygous for the X-linked Inverdale gene (FecX1) are devoid of secondary and tertiary follicles but contain many abnormal structures. Biol Reprod 1993;49:895-907.

45. Montgomery GW, McNatty KP, Davis GH. Physiology and molecular genetics of mutations that increase ovulation rate in sheep. Endocr Rev 1992;13:309-328.

46. Souza CJH, McDougall C, Campbell BK, McNeilly AS, Baird DT. The Booroola (FecB) phenotype is associated with a mutation in the bone morphogenetic receptor type 1 B (BMP1B) gene. J Endocrinol 2001;169:R1-6.

47. Chand, AL, Ponnanpalam AP, Harris SE, Winship IM, Shelling AN. Mutational analysis of BMP-15 and GDF-9 as candidate genes for premature ovarian failure. Fertil Steril 2006;86:1009-1012.

48. Filho FLT, Baracat EC, Lee TH, Suh CS, Matsui M, Chang RJ, Shimasaki S, Erickson GF Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 2002;87(3): 1337-1344.

49. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67(4):604-606.

50. Dixit H, Rao L, Padmalatha V, Kanakavalli M, Deenadayal M, Gupta N, Chakrabarty B, Singh L. Missense mutations in the BMP15 gene are associated with ovarian failure. Hum Genet 2006; 119: 408-415.

51. Dixit H, Rao LK Padmalatha V, Hanakavalli M, Deenadayal M, Gupta N, et al. Mutational screening of the the coding region of growth differentiation factor-9 gene in Indian women with ovarian failure. Menopause 2005:12:749-754.

52. Dunalf A, Givens JR, Haseltine FP, Merrian GR Polycystic ovary syndrome. London: Blackwell Scientific Publications 1992, Inc.: 392.

53. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1987;(1):113-131.

54. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999; (22):141-146.

55. Zhang X, Jafari N, Barnes RB, Confino E, Milad M, Kazer RR. Studies of gene expression in human cumulus cells indicate pentraxin 3 as a possible marker for oocyte quality. Fetil Steril 2005;83(1):1169-1179.

Recebido em 25.10.2007
Aprovado para publicação em 23.01.2008

Análise da topologia óssea em 2.140 pacientes no período do climatério. Predição do risco de fraturas osteoporóticas da senilidade.

Analysis of bone topology in 2,140 patients during the climateric period. Prediction of the risk of osteoporotic fractures of old age.

Renata Ianetta[1], Rodrigo Alves Ferreira[1], Odilon Ianetta[1]

Renata Ianetta

A Dra. Renata Ianetta é médica formada na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Fez Residência no Hospital Leonor Mendes de Barros – SP. Tem Especialização em Endocrinologia Ginecológica na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo É especialista em Vídeo Laparoscopia (Febrasgo). Tem MBA em Gestão Empresarial – Fundação Getúlio Vargas -Rio de Janeiro. É Diretora Administrativa da Climatérium S/S - Ribeirão Preto-SP

Este trabalho presta homenagem póstuma ao Prof Rico Lenza, Chefe do Departamento de Osteopatia da Universidade Complutense de Madri (1986) por ter transferido uma sigilosa informação científica de suas pesquisas. O colendo professor comentou naquele ano: ¨.. a chave da prevenção da osteoporose está no rastreamento da micro-arquitetura óssea...¨

RESUMO

Objetivo: O trabalho teve como propósito analisar simultaneamente o estado da matriz mesenquimal protéica e a quantidade de massa óssea em 2.140 mulheres do climatério. Correlacionou o parâmetro protéico (UBPI) com a massa óssea (AD-SoS) normal, osteopenia e osteoporose, configurando uma avaliação completa do tecido ósseo.
Material e Método: Utilizando a tecnologia com Inteligência Artificial, DBM Sonic BP, as pacientes foram subdivididas nos seguintes grupos: 476 pacientes normais, 729 com osteopenia e 935 com osteoporose.
Resultados: Entre as 476 pacientes com massa óssea normal, 98 (20,6%) revelaram matriz protéica inadequada. Entre as 729 pacientes com osteopenia, 310 (42,4%) apresentaram matriz protéica inadequada. Entre as 935 pacientes com o diagnóstico de osteoporose, 935 (100%) todas apresentaram matriz protéica inadequada. De acordo com a fisiopatologia atual da osteoporose, as pacientes portadoras de osteopenia e osteoporose registraram substancial elevação no grau de deterioração na matriz protéica óssea (UBPI). A ferramenta que analisa a matriz protéica (UBPI) revelou-se um marcador biológico precoce para avaliação da resistência tensil e do risco de fratura. A diferença estatística signficante ($p < 0,001$) a favor da deterioração da matriz mesenquimal protéica (UBPI) demonstrou sua precedência aos quadros de osteopenia e osteoporose.
Conclusões: A pesquisa realça a importância da avaliação da topologia óssea ao longo do climatério e enfatiza o valor do rastreamento seqüencial da deterioração da micro-arquitetura óssea dos ossos endostal, trabecular e cortical. As análises através da topologia óssea se revelaram mais abrangentes e adicionam minuciosas ferramentas que perfazem os atuais conceitos da osteoporose, segundo o projeto genoma.

UNITERMOS: : Topologia óssea; micro-arquitetura óssea; colágeno ósseo; prevenção da osteoporose; qualidade óssea; inteligência artificial

Introdução

A osteoporose utilizando como propedêutica os Raios-X é definida como uma enfermidade sistêmica, progressiva, associada à diminuição da massa óssea e ao aumento do risco de fratura na pós-menopausa[1]. No entanto, também já foi caracterizada como uma enfermidade complexa e com origem na infância[2].

Com o estabelecimento de que o tecido ósseo é formado pela matriz mesenquimal protéica, rica em colágeno e sem a qual os minerais não se fixam entre os espaços das cadeias protéicas, abriu-se novos campos de pesquisa[3] .

O projeto genoma caracterizou o polimorfismo ligado à patogênese da osteoporose e atribuiu às mutações dos genes COLIA 1 e COLIA 2 a responsabilidade pelas alterações na síntese do colágeno ósseo e na regulação da massa óssea .

A espectrofotometria de proteínas classificou os 13 tipos de colágenos dos diferentes órgãos e sistemas bem como, as cadeias protéicas envolvidas na estrutura de sustentação da micro-arquitetura óssea[5].

Diante do preciso entendimento sobre composição da micro-arquitetura óssea, a osteoporose foi redefinida como: uma enfermidade progressiva e de caráter sistêmico associada à deterioração nas ligações covalentes da tri-hélice da matriz mesenquimal protéica (colágeno ósseo) que acarreta fragilidade óssea, diminuição da resistência tensil e relação direta com o risco de fratura[6,7].

O presente trabalho tem como propósito caracterizar o estado da micro-arquitetura óssea por meio da avaliação simultânea da matriz mesenquimal protéica (UBPI) e da quantidade de massa óssea (AD-SoS) nas diferentes faixas etárias do climatério.

Trabalho realizado na CLIMATÉRIUM ® S/S
1 Médicos do Corpo Clínico da CLIMATÉRIUM ® S/S
Endereço para correspondência:
Renata Ianetta
Av. Independência 3074 ,
Alto Boa Vista, CEP 14 025 230,
Tel. (016) 4009-3335 - Ribeirão Preto-SP
E-mail: climaterium@climaterium.com.br -

Material e Método

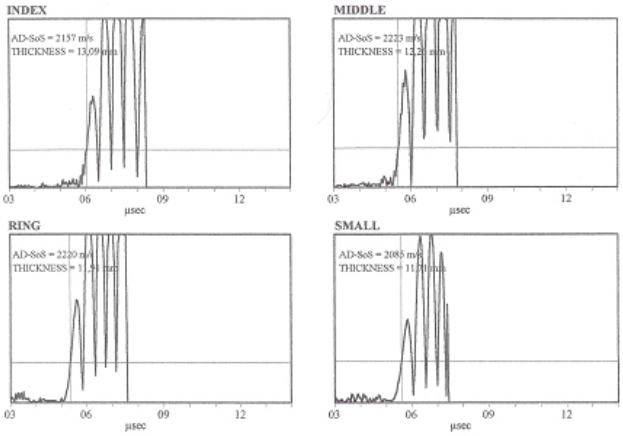
Foram selecionadas 2.140 pacientes, com idades entre 35 a 80 anos, durante o período de fevereiro 2002 até dezembro de 2005, atendidas na Climatérium ® S/S e que realizaram o Perfil Biofísico Ósseo (PBO) utilizando a tecnologia com Inteligência Artificial, de terceira geração, o DBM Sonic BP.

Com relação às faixas etárias foram distribuídas em: 476 pacientes com 35-50 anos, 729 pacientes com 50-65 anos e 935 pacientes com 65-80 anos.

Com relação ao valor da massa óssea foram subdivididas, segundo a OMS (1994), em 476 normais (T-score > -1) ; 729 portadoras de osteopenia (-2,5 < T-score < -1) e 935 portadoras de osteoporose (T-score <-2,5).

Em função da matriz mesenquimal protéica óssea as pacientes foram subdivididas em dois grupos: Perfil Biofísico Ósseo adequado (UBPI > 0,69, Figura 1) e Perfil Biofísico Ósseo inadequado (UBPI < 0,69, Figura 2), segundo critérios estabelecidos por8 Wüster et al, 2000.

Figura 1: Registro elétrico do Perfil Biofísico Ósseo (PBO) de uma das pacientes que possui matriz mesenquimal protéica adequada (UBPI > 0,69).



O registro elétrico representa a média da captação de 96 aquisições dos pulsos (endostal, trabecular e cortical) do colágeno ósseo tipo I captado na metáfise distal das falanges II-V, de cada paciente. Observar que estando a matriz mesenquimal protéica óssea intacta os pulsos acusam grande amplitude. Neste registro o UBPI = 0,93

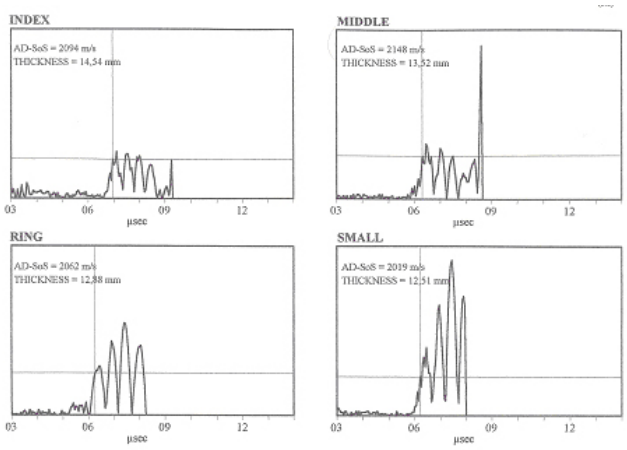
Para a aquisição dos parâmetros ósteo-sonográficos (qualidade óssea) e ósteo-sonométricos (quantidade óssea) é necessário incluir: a altura, peso, data de nascimento e ciclo menstrual. O sistema, por automação, calcula o IMC e enquadra a paciente nos diferentes graus de obesidade, selecionando as curvas de regressão específicas.

A cada registro, na região da metáfise óssea distal das falanges proximais (II-IV) da mão não dominante, foram captadas 96 aquisições seqüenciais nas quais foram analisadas: o tecido mole, parâmetro qualitativo (UBPI), Perfil Biofísico Ósseo, cortes sono-tomográficos e o parâmetro quantitativo (AD-SoS).

Para avaliação da topologia óssea, a tecnologia oferece os seguintes parâmetros:

1. Tecido mole (Zero referencial): captado na região hipotenar. Valor basal para estudo comparativo em cada medida do tecido ósseo(m/s).
2. UBPI: (Ultrasound Bone Profile Index) parâmetro operador não dependente que avalia a elasticidade e homogeneidade óssea (qualidade da massa óssea), sendo o seu resultado expresso em unidades de 0 a 1.
3. Perfil Biofísico Ósseo (Profile Bone): representa o registro elétrico do ultra-som obtido após a passagem pelas camadas endostal, trabecular e cortical, na região da metáfise proximal, das quatro falanges (II, III, IV, V).
4. "Sono-tomografias": representam as imagens, digitais, em tempo real, dos cortes transversais na região da metáfise óssea de cada falange, obtidas através de um Sistema de Inteligência Artificial não Booleana.
5. AD-SoS: (Amplitude Dependent Speed of Sound) avalia quantidade de massa óssea em unidade m/s.

Figura 2: Registro elétrico do Perfil Biofísico Ósseo (PBO) de uma das pacientes que apresenta matriz mesenquimal protéica inadequada (UBPI < 0,69).



Observar a grande redução na amplitude dos pulsos elétricos. Notar que o ápice do pulso endostal (primeiro pulso da esquerda para a direita nas quatro metáfises ósseas) está ao nível da linha horizontal de corte para o tecido ósseo, significando espoliação crônica que não pode ser rastreada e detectada pelos métodos que avaliam apenas a massa óssea. Neste exemplo, o UBPI = 0,51

Os registros ósteo-sonográficos e ósteo-sonométricos são obtidos através de um caliper que acopla dois transdutores (emissor e receptor) usando o DBM Sonic BP da IGEA s.r.l., patenteado na Comunidade Européia e no USA e registrado na ANVISA, 2001. Em sua última geração é dotado de Inteligência Artificial que lhe faculta em tempo real a obtenção dos cortes transversais das falanges sem emissão de radiação.

A tecnologia acusa, através de uma janela específica no display, se o processamento técnico está correto e, diante da negativa, impede a aquisição das medidas de forma automática, excluindo-as do cálculo final. O sistema registra

e integraliza as medidas somente quando são realizadas em local preciso. O reinício é confirmado pelo sistema através de um sinal auditivo contínuo.

A tecnologia exige a obtenção do valor Zero Referencial para o tecido mole, precedendo as medidas das quatro falanges, o que confere elevada precisão quando da avaliação do tecido ósseo. No final das aquisições, em cada metáfise, é possível avaliar o erro intra e inter-experimental conferindo elevada reprodutibilidade à tecnologia [9,10,11].

Para as análises estatísticas comparativas foi utilizado o Software GraphPad Prism v. 4.00, GraphPad Software, San Diego California USA, com nível de significância $p < 0,001$.

Resultados

Na Tabela 1 estão cotejados os valores comparativos dos parâmetros que avaliam a matriz mesenquimal protéica (UBPI) e a massa óssea (AD-SoS).

No grupo das 476 pacientes com faixa etária de 35-50 anos e com massa óssea normal, 98 (20,6%) pacientes acusaram matriz mesenquimal inadequada e 378 (79,4%) matriz mesenquimal normal.

No grupo das 729 pacientes com faixa etária 50-65 anos e com osteopenia, 310 (42,4 %) acusaram matriz mesenquimal inadequada e 419 (57,6%) matriz mesenquimal protéica adequada.

Nas portadoras de osteopenia a deterioração da matriz mesenquimal protéica óssea acusou expressivo aumento.

No grupo das 935 pacientes, acima de 65 anos, com o diagnóstico de osteoporose, 935 (100%) acusaram matriz mesenquimal protéica inadequada.

O parâmetro UBPI, que representa o estado da matriz mesenquimal protéica óssea, acusou deterioração do tecido ósseo em faixa etária mais precoce que a detectada como osteopenia, quando da avaliação apenas da massa óssea.

Discussão

O Projeto Genoma, a partir das duas últimas décadas do século passado, propiciou inúmeros avanços tecnológicos que foram imediatamente assimilados por diferentes áreas da medicina, agregando mudanças marcantes nos diagnósticos, propedêuticas, terapêuticas e procedimentos cirúrgicos [12].

A caracterização do polimorfismo genético relacionado às enfermidades dos ossos, ligamentos e tendões promoveram revisões e redefinições de inúmeras doenças ósseo-musculares. Em decorrência da deterioração da matriz mesenquimal protéica apresentar correlação direta com a diminuição da resistência tensil óssea e esta com o risco de fratura, o rastreamento do colágeno ósseo passou a representar a questão central na investigação do risco de fraturas osteoporóticas da senilidade [5, 13, 14].

As pesquisas ao nível molecular sobre o polimorfismo da osteoporose, há dez anos, atribuem a codificação do colágeno ósseo tipo 1 aos genes COLIA 1 e COLIA 2 que são responsáveis pela incorporação de massa óssea. Ao promoverem deterioração na síntese do colágeno ósseo acarretam fragilidade óssea, diminuição da resistência tensil e por fim a fratura osteoporótica[15].

Os avanços científicos proporcionados pelo projeto genoma associados aos da espectrofotometria de proteínas que estabeleceu as cadeias protéicas que compõe a matriz mesenquimal protéica óssea e definiu os diferentes tipos de colágenos dos vários órgãos e sistemas obrigam, no período do climatério, a análise da topologia óssea para a predição do risco de fratura osteoporótica da senilidade[16].

Esse marco científico é de suma importância porque diante de uma micro-arquitetura óssea danificada os micronutrientes não se fixam adequadamente à matriz mesenquimal protéica óssea, fato recorrente quando da ingestão de cálcio, que apesar de possuir importantes ações em vários órgãos e sistemas, não se liga a matriz mesenquimal protéica. Por essa razão, é imprescindível a aplicação rotineira da topologia óssea (micro-arquitetura e composição óssea) para obtermos em nossas análises o respaldo científico atualizado.

De outra forma, não se justifica do ponto de vista científico e não faz sentido diante dos conhecimentos sobre a fisiopatologia clínica da osteoporose, esperar a doença se instalar para só então iniciar as abordagens médica ou paramédica, quando a literatura de forma ampla divulga os inúmeros fatores que limitam a aplicação exclusiva da "densitometria óssea" na coluna lombar. Entre os mais importantes destacam-se: a ampla variabilidade dos instrumentos de medidas, a presença dos artefatos que circundam a região lombar e a avaliação apenas da massa óssea [17,18].

Sendo o colágeno ósseo tipo I responsável pela resistência tensil, ou seja, pelo risco de fratura, a exclusão de sua avaliação abre um perigoso espaço para processos, de elevada monta, na justiça civil. Diante da fratura osteoporótica seguida de morte, os médicos que utilizam apenas a avaliação da massa óssea poderão ser indiciados por crime culposo, visto que a análise incompleta do tecido ósseo caracteriza imperícia, negligência e imprudência, fato real ocorrido recentemente.

Na Tabela 1, observa-se que entre as pacientes com idades entre 35-50 anos e com massa normal, 20,6% apresentam micro-arquitetura inadequada, ou seja, possuíam UBPI < 0,69. Nas pacientes com idades entre 50-65 anos e portadoras de osteopenia, 42,4 % revelaram matriz mesenquimal protéica deteriorada; constatação esperada visto que, com o avançar da idade e não havendo rastreamento preventivo, o processo fisiológico por si, promove deterioração progressiva na matriz mesenquimal protéica.

Na Tabela 1, pode ser constatado que entre todos os casos de osteoporose, ou seja, em 100% dos casos, a matriz mesenquimal protéica óssea estava deteriorada e ao prescrever qualquer terapêutica, mesmo que possua potente ação farmacológica antireabsortiva, a mesma não poderá reverter o estado final de deterioração que se encontra a matriz mesenquimal protéica.

Tabela 1. Topologia Óssea. Correlação entre os resultados da massa óssea (AD-SoS) X Micro-arquitetura óssea (UBPI).

		UBPI*				
		NORMAL			INADEQUADO*	
		> 0,69			< 0,69	
AD-SoS	Idade (anos)	N	n	(%)	n	(%)
NORMAL	(35-50)	476	378	(79,4)	98	(20,6)**
OSTEOPENIA	(51-65)	729	419	(57,6)	310	(42,4)**
OSTEOPOROSE	(>65)	935	-	(0,0)	93	(100,0)**

MASSA ÓSSEA (AD-SoS): GRUPOS: NORMAL , OSTEOPÊNICAS E OSTEOPORSE

** MATRIZ MESENQUIMAL PROTÉICA INADEQUADA : UBPI: < 0,69 REDUÇÃO DA RESOISTÊNCIA TENSIL E ELEVADO RISCO DE FRATURA NA SENILIDADE (UBPI < 0,69)*

*** NÍVEL DE SIGNFICÂNCIA PARA P < 0,001*

A análise estatística revelou que o parâmetro qualitativo (UBPI) nos três grupos possui maior expressão preventiva por ter acusado diferença com nível de significância para $p < 0,001$.

Ao rastrear os parâmetros AD-SoS e UBPI no sítio da metáfise das falanges foi detectada uma correlação de 0,85 [19]; enquanto que entre os dois distintos sítios para avaliação apenas da massa óssea (coluna e quadril) a correlação alcançou 0,63 [20]. A avaliação simultânea, dos parâmetros qualitativo e quantitativo, em um único sítio, revelou-se mais precisa em determinar o momento do início das investigações dos múltiplos fatores causais envolvidos com a deterioração da matriz mesenquimal protéica óssea.

Por essa razão, no climatério, é necessário utilizar ferramentas apropriadas que rastreiam os três tipos de ossos (endostal, trabecular e cortical); correlacionar os valores obtidos em curvas específicas para a qualidade e quantidade óssea e aplicar tecnologia que apresente instrumentos de medidas e coeficientes de variação adequados para essa longa fase feminina.

Entre todos os sítios analisados para aquisição dos parâmetros ósseos, através de fontes ionizantes ou por outros sistemas de ultra-som, a metáfise óssea falangeal se revelou o único capaz de captar o registro elétrico seqüencial do Perfil Biofísico Ósseo (PBO) dos três tipos de ossos, a saber: endostal, trabecular e cortical que expressa o real estado real da matriz mesenquimal protéica[21]. Essa evidência científica é relevante para o rastreamento do tecido ósseo porque, não respeitando a avaliação seqüencial da deterioração dos três tipos de ossos, não é possível realizar o rastreamento preventivo da infância à senilidade [22,23].

Nos adultos jovens, no sítio das falanges, em torno de 25-30 anos, tem início a redução seqüencial da amplitude dos registros elétricos dos pulsos de colágeno ósseo, do osso endostal, sendo o PBO considerado o mais precoce marcador biológico da deterioração da matriz mesenquimal protéica óssea. Por essa razão, a captação, a análise seqüencial anual e a avaliação das amplitudes do registro elétrico dos pulsos, na faixa etária do climatério, determinam com precisão e com vários decênios de antecedência, o momento das múltiplas intervenções terapêuticas, incluindo as mudanças de hábito e estilo de vida.

A caracterização do início do processo de deterioração da matriz mesenquimal protéica do osso endostal é essencial porque o osso perdido durante a fase de intensa reabsorção, como ocorre no climatério, principalmente após a data da menopausa, jamais poderá ser recuperado19.

As metodologias de ultra-som que não realizam as aquisições dos pulsos elétricos do colágeno ósseo (calcâneo, tíbia, patela, falanges segunda geração e reflexão múltipla) e não avaliam os três tipos de ossos não são aptas para confeccionar a curva de regressão específica para a matriz mesenquimal protéica (qualidade óssea), sendo a mesma imprescindível para a análise completa do tecido ósseo. Por idêntica razão, os métodos que possuem fonte de Raios-X também não são apropriados para o rastreamento preventivo ao longo do climatério.

No que tange aos estudos comparativos seqüenciais anuais, em pacientes no climatério, os resultados obtidos neste trabalho são expressivos e relevantes já que o período corresponde à última oportunidade para a realização dos programas com visão multidisciplinar de prevenção da osteoporose, sendo a mesma, em sua maioria, em 80-85% das vezes, originada por influências diretas do macro-sistema. Aplicando os novos conceitos é possível com decênios de antecedência predizer as desastrosas e temíveis complicações que elevam de forma assustadora a mortalidade na senilidade.

Nos EUA a postura de aguardar a instalação da doença para iniciar o tratamento revelou-se funesta. O custeio da osteoporose relativo ao atendimento médico, cirúrgico, paramédico, prótese, órtese, assistência social e de todos os acessórios necessários para o tratamento alcançou a cifra de 21 bilhões de dólares, no ano 2000. Um terço do valor foi destinado somente às fraturas de quadril que ascendem de forma assustadora acima de 75 anos e que são responsáveis por 19% de mortes e outros terríveis desdobramentos nos seis primeiros meses após o evento. Essa quantia exorbitante correspondeu a 1,5% do custeio com a saúde[24].

Por ter a avaliação na coluna lombar, "densitometria óssea", durante o período do climatério, se revelado contraproducente, a mesma passou a ser indicada tão somente para as pacientes acima de 65 (sessenta e cinco) anos e para aquelas com antecedente familiar de fraturas osteoporóticas, acima de 60 anos[18,24,25,32].

A abordagem exclusivamente curativa que perdura desde 1940, ou seja, por 67 anos, têm sido a responsável por inúmeros danos físico e afetivo atingindo custeios abusivos para planos de saúde, instituições de ensino e principalmente para os atendimentos do SUS.

Devido ás várias razões acima descritas, as orientações no período do climatério baseadas apenas em resultados que confirmam o quadro da osteoporose estabelecida e que não avaliam a matriz mesenquimal protéica, devem, em nossa opinião, ser reavaliadas do ponto de vista científico para a adequação dos atendimentos clínicos, semelhante ás várias sociedades americanas e européias que prestam atendimento a essa enfermidade.

A condição acima referida é de grande relevância clínica porque diante de uma matriz mesenquimal protéica óssea inadequada, inúmeras ligações covalentes já apresentam rupturas, e a despeito de prescrevermos doses diárias adequadas de cálcio e de outros micro-nutrientes eles não se fixarão na matriz mesenquimal protéica óssea porque a micro-arquitetura está deteriorada[27].

Apesar de as contribuições científicas do projeto genoma, dos novos conceitos da osteoporose, dos novos diagnósticos a nível molecular e do estabelecimento dos fatores causais da osteoporose, observa-se que persiste um grande descaso na assistência médica e paramédica, para com o aparelho ósteo-muscular, porque avaliando apenas a "massa óssea", no período do climatério, os profissionais das diferentes áreas não passam de meros observadores passivos da instalação dessa temível enfermidade.

Por todos os aspectos acima descritos, é necessário rever o conceito atual da abordagem da osteoporose no Brasil e de forma imparcial, ponderada e comedida como exigem as posturas científicas, incluir as abordagens de rastreamento utilizando tecnologia capacitada para avaliar a topologia óssea integral [28,29].

Da definição original da osteoporose1 já passaram 67 anos e a medicina, nos últimos 20 anos, em várias áreas, tem agregado inúmeros avanços científicos decorrentes da aplicação das tecnologias rastreadoras que propiciam inclusão social com baixo custo e com expressiva elevação na expectativa da vida. De outra parte, diante do evento fratura osteoporótica da senilidade são inquestionáveis a elevada mortalidade, o excessivo tempo de internação e o exorbitante custeio hospitalar. Na atualidade, a osteoporose, por apresentar relação direta com a deterioração da micro-arquitetura óssea é passível de rastreamento através da análise seqüencial do Perfil Biofísico Ósseo da matriz mesenquimal protéica caracterizando a doença como uma ex-enfermidade silenciosa.

As informações científicas obtidas do projeto genoma, a nível molecular, referentes à patogênese da osteoporose foram confirmadas neste trabalho. Ainda, foi possível, ao longo do climatério, verificar a importância do rastreamento simultâneo do tecido ósseo, (micro-arquitetura e composição óssea), Para tanto, é imprescindível utilizar tecnologia capaz de extrair o Perfil Biofísico Ósseo e analisar o estado seqüencial de deterioração da matriz mesenquimal protéica dos ossos endostal, trabecular e cortical.

Diante desse amplo panorama, não faz sentido científico e muito menos clínico continuar, no período do climatério, utilizando metodologias que avaliam apenas a massa óssea e que detectam a doença instalada, quando os conhecimentos básicos referidos pelo projeto genoma e validados pelas pesquisas nacionais e internacionais orientam a realização do rastreamento da matriz mesenquimal protéica a partir da adolescência, adulto jovem e climatério [23,30,16,31,32,33].

Para finalizar, diante da revisão bibliográfica atualizada, dos resultados apresentados neste trabalho e do niilismo científico que o Brasil ainda está vivendo nessa área é oportuno parafrasear o cientista Szent Gyorgyi, prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, 1937, quando disse:

- " Pesquisar é ver o que todos viram e pensar o que ninguém pensou "

Abstract

Objective: The objective of the present study was to analyze simultaneously the status of the mesenchymal protein matrix and the quantity of bone mass in 2,140 women in the climacteric period.

Material and methods: The protein parameter (UBPI) was correlated with normal bone mass (AD-SoS), osteopenia and osteoporosis, representing a complete evaluation of bone tissue. Using Artificial Intelligence, BMD Sonic BP, technology, the patients were subdivided into the following groups: 476 normal patients, 729 with osteopenia and 935 with osteoporosis .

Results: Among the 476 patients with normal bone mass, 98 (20.6%) had an inadequate protein matrix. Among the 729 patients with osteopenia, 310 (42.4%)presented an inadequate protein matrix. All the 935 patients with a diagnosis of osteoporosis (100%) presented an inadequate protein matrix. On the basis of the physiopathology of osteoporosis, the patients with osteopenia and osteoporosis had a substantial elevation of the degree of deterioration of bone protein matrix (UBPI). For this reason, the tool that analyzes the protein matrix (UBPI) proved to be an early biological marker for the evaluation of tensile resistance and risk of fracture. The statistically significant difference ($p < 0.001$) in favor of the deterioration of mesenchymal protein matrix (UBPI) demonstrated that this condition precedes osteopenia and osteoporosis.

Conclusions: The present study emphasizes the importance of the evaluation of bone topology along the climacteric and the value of sequential screening for the deterioration of microarchitecture of endosteal, trabecular and cortical bone. The analyses based on bone topology proved to be more encompassing and added more appropriate tools included in current concepts of osteoporosis according to the genome project.

UNITERMS: Bone topology; bone microarchitecture; bone collagen, prevention of osteoporosis; bone quality; artificial intelligence

Referências bibliográficas

1. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal Osteoporosis. Trans Ass Am Phys 1940; 55: 298-305.
2. Dent CE. Problems in metabolic bone disease. In: Frame B, Ducan H, Eds. In: Clinical aspects of metabolisc bone disease.Amsterdam: Excerpta Médica;1973.p 1-7.
3. National Institute Health. Consensus Development. Conference Statemen.t U.S Goverment Printing Office 1984, 132:4652-6
4. Kelly PJ, Hopper JL, Macasskill GT, Pocock NA,Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in bone turnover. J Clin Endocrinol Metab 1991;72: 808-13.
5. Buckwalter JA. Tecidos musculoesqueléticos e sistemas musculoesquelético. In: Buckwalter JA, Weinstein SL, editors. Tratado de Ortopedia Turek 1oed. São Paulo: Manole; 2000.p13-43.
6. Consensus Development Conference.1991 Prophylaxis and treatment of ostoporosis. Am.J. Med 90:107-110.
7. Watts NB. Bone Quality: Getting closer to a definition. J Bone Miner Res 2002; 17: 148-1150.
8. Wüster C, Albanese C, de Aloisyo D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, Glüer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, Terlizzi F, Cadossi R. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power. J Bone Miner Res 2000; 15: 1603-1614.
9. Iannetta O, Novais DA, Martins DCS. Determinação do coeficiente de variação do DBM Sonic1200E, segunda geração para estudo da perda de osso trabecular

no climatério.GO Atual 1998;9:61-62.

10. Iannetta O, Novais DA, Martins DCS. Nova metodologia de segunda geração para screening e controle em curto prazo da perda de massa óssea trabecular no climatério. GO Atual,1999;6:37-41.
11. Reginster J Y. Reproducibility and diagnostic sensitivity of ultrasonometry of phalanxes to asses osteoporosis . Int.J.Gyn.Obstet 1999; 63: 21-28.
12. Rossi BM, Pinho M. Genética e Biologia Molecular para cirurgiões. Edit Lemar- São Paulo, 1999.
13. 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: 561-567.
14. Monolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis (Rev) N Engl J Med 1995;332:305-11.
15. Uitterlinden AG, Grant SFA, Huang Q. Spi binding site polymorphism in Colia 1 genes is associated with BMD. Osteoporosis Int 1996; 6(1): 124
16. Iannetta O. Osteoporose uma ex-enfermidade sielenciosa . Edit. Tecmedd, Brasil 2006a .
17. Bonnick SL. Coeficient of variation. In: Bonick SL, ed. Densitometry in Osteoporosis. 1o ed. Totowa: Humana Press,1999.p.12 -18 .
18. Ferreira RA, Novais DA, Iannetta O. A comparative study of two instruments for measuring the loss of bone mass: Dual x—ray absormetry and DBM Sonic 1200E. World Congress on Human Reprodution. Monduzzi Editore: Salvador, Bahia,1999. p.4-8.
19. Mauloni M, Rovati LC, Cadossi R, Terlizzi F, Ventura V, Aloysio D. Monitoring bone effect of tran sdermal hormone replacement therapy by ultrasound investigation at the phalanx: a four-year follow-up study. Menopause 2000; 7: 402-412.
20. Alexandersen P, Terlizzi F, Tanko LB, Bagger YZ, Cristhiansen C. Comparasion of quantitative ultrasound of the phalanges with conventional bone densitometry in healthy postmenopausal women Osteoporosis Int. 2005,16:1071-78
21. Cadossi R, Cané V. “Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal methaphysis of the second phalanx of pigs in vitro study ” Osteoporosis Int. 1996; 6: 196-206.
22. Bonjour JP, Theintz G, Bertrand B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femural bone mass accumulation during adolescence. J.Clin Endocrinol Metab 1991; 173: 555-563.
23. Iannetta O, Ferreira RA. Osteo-sonografia & Osteosonometria da metáfise óssea em falanges de 32 adolescentes. Metodologia para avaliação da qualidade óssea. Estudo piloto. Revista Climatério & Reprodução 2003; 18: 9-14.
24. National Osteoporosis Foundation. Physician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 1999. Accessed at HYPERLINK http://www.nof.org/physguide www.nof.org/physguide on 29 July 2002.
25. US PSTF. Screening for Osteoporosis in Premenopausal Women: Recommendations and Rationale. Ann. Intern. Med. 2002; 137: 526-528.
26. US PSTF. Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Review of the Evidence for the U.S. Preventive Service Task Force. Ann Intern Med. 2002; 137: 529-541.
27. Vanderschueren VD, Bouillon R. Phisiology of calcium homeostasis and bone remodeling. In: Osteoporosis in clinical practice, ed. Geusens, London: P Springer;1998. pg 1-10.
28. Ventura V, Mauloni M, Mura M, Paltrinieri F, de Aloysio D. Ultrasound velocity changes at the proximal phalanxes of the hand in pré, peri and postmenopausal women. Osteoporosis Int 1996; 6: 368-375.
29. Gambacciani M.Bone tissue evaluation in the management of menopause. 8o World Congress of Gynecology Endocrinology, Satellite Symposium 2000: Florence, p. 6-7.
30. Iannetta O. Qualidade óssea - Parâmetro de rastreamento da qualidade de vida durante o climatério. Coluna/Columna 2004; 3 (1):49-53.
31. Iannetta, O. Atualizar os conhecimentos é preciso: Estado atual da avaliação da massa óssea no climatério, Editorial Femina, 2006b , 34 (7): 451.
32. Santos KD, Ribeiro RR, Guerra Junior G, Petroski, EL. Quantidade e qualidade óssea de crianças e adolescentes do sexo feminino. Tese de Doutorado. Núcleo de pesquisa em cineantropometria e desempenho humano (NUCIDH) Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Departamento de Pediatria — Faculdade de Ciências Médicas Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),2006.
33. Iannetta R, Ferreira RA, Iannetta O. Osteoporose uma ex-enfermidade silenciosa. avaliação de 8.979 pacientes no climatério. Femina 2006, 34 (6): 461-468.

Recebido em 06.02.2008

Aprovado para publicação em 28.02.2008

Reprod Clim 23 (1):165-168, 2008

Trabalho Original

Preparo Cervical com Misoprostol em Histeroscopias Diagnósticas

Cervical Priming using Misoprostol prior to Diagnostic Hysteroscopy

Sergio Conti Ribeiro, Renata Assef Tormena, Thais Villela Peterson, Cassiana Giribela, Nelson da Cruz Santos, Edmund Chada Baracat

Sergio Conti Ribeiro

O Dr. Sérgio Conti Ribeiro é formado, fez residência e tem Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- FMUSP. Dedica-se, particularmente, à endoscopia pélvica e atualmente é chefe do Setor de Laparoscopia Ginecológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

RESUMO

Introdução: A histeroscopia diagnóstica é considerada o exame "padrão ouro" para avaliação de lesões da cavidade endometrial. Algumas situações podem dificultar sua realização, como estenose ou cicatrizes cervicais e atrofia senil. O misoprostol é uma prostaglandina sintética que pode ser utilizada no preparo cervical para diversos procedimentos cirúrgicos.

Objetivo: Avaliar a eficácia e os efeitos clínicos do misoprostol em grupo selecionado de pacientes submetidas à tentativa sem sucesso de histeroscopia ambulatorial, devido à estenose ou a atrofia cervical.

Material e métodos: Em 192 pacientes previamente submetidas a histeroscopia diagnóstica, nas quais o procedimento não foi possível, foi administrado 1 comprimido de misoprostol de 200 µg foi admininstrado por via vaginal 8-10 horas antes de outra tentativa de histeroscopia.

Resultados: Entre as 192 pacientes incluídas no estudo, houve dilatação e passagem do histeroscópio em 127 (66,2%). A introdução foi considerada fácil em 111 (87,4%). Não houve relato de dor em 115 pacientes (59,8 %), enquanto que 77 (40,2 %) referiram alguma dor durante o exame, sendo necessária anestesia local em cinco pacientes (2,6%). As complicações observadas durante e imediatamente após o procedimento foram sangramento vaginal em três pacientes (1,56%), dois casos de perfuração uterina (1,04%) e outro de falso trajeto (0,52 %).

Conclusões: Em casos selecionados, o misoprostol pode ser utilizado antes da histeroscopia diagnóstica, tornando viável a realização do exame graças à dilatação do colo do útero e, conseqüentemente, gerando menor desconforto global e menor índice de complicações.

UNITERMOS: Histeroscopia diagnóstica; misoprostol; preparo cervical.

Introdução

O tratamento de afecções intra-uterinas em qualquer fase da vida das mulheres deve sempre buscar o equilíbrio entre a resolução completa da doença e a possibilidade de preservação do útero. O diagnóstico preciso é fundamental para realização de cirurgias conservadoras e a histeroscopia é o exame considerado "padrão ouro" para avaliação e eventual tratamento de alterações uterinas intracavitárias. A possibilidade de realizar os procedimentos histeroscópicos em caráter ambulatorial proporciona redução dos custos diretos e indiretos tanto em instituições públicas quanto privadas [1,2].

Disciplina de Ginecologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Endereço para correspondência:
Sergio Conti Ribeiro
Rua Joaquim Floriano, 466, Conj 708, CEP 04534-002
Tel. (11) 3079-5050
E-mail: sergiocontiribeiro@terra.com.br

Habitualmente, as histeroscopias diagnósticas são realizadas sem a necessidade de preparo prévio. Entretanto, a presença de estenose cervical anatômica, de cicatrizes cervicais ou de atrofia senil podem dificultar a introdução do histeroscópio, levando a desconforto e, eventualmente, descarga parasimpática reflexa, com bradicardia e hipotensão em graus variados. A anestesia local com bloqueio paracervical, associados ou não ao uso de antiinflamatórios, resolve em parte o problema da dor, mas não melhora as condições para introdução do histeroscópio [3, 4]..

A dificuldade de introdução do histeroscópio aumenta o risco de lacerações de colo, além da possibilidade de criação de falso trajeto e até perfuração uterina [(5)].A utilização de métodos mecânicos para resolver a estenose cervical ou atrofia, tais como a tração cervical direta com pinça de Pozzi ou uso adicional de dilatador, usualmente estão associadas a aumento da dor e ansiedade, e nem sempre resultam em sucesso do procedimento [6].

Algumas substâncias vêm sendo utilizadas para diminuir a tensão da matriz conjuntiva do cervix, com objetivo de facilitar procedimentos intra-uterinos. O Misoprostol (Cytotec ®, Pfizer) é uma prostaglandina sintética disponível em comprimidos de 100 e 200ug. Nos Estados Unidos da América é aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de úlceras gástricas. Na prática Tocoginecológica, tem sido utilizado para preparo do colo uterino, tanto em indução de parto quanto em curetagem uterina pós-abortamento. Pode ainda ser utilizado na prevenção e tratamento de hemorragias no puerpério imediato [7-19]..

Poucos estudos estão disponíveis em relação ao uso de Misoprostol no preparo do colo uterino para histeroscopia [(5,20-22)]. Dilatação cervical inicial mais evidente, além de menor resistência cervical são achados descritos tanto com administração do misoprostol via oral quanto via vaginal [5,21,22] .

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e os efeitos clínicos do misoprostol em grupo selecionado de pacientes submetidas à tentativa frustrada de histeroscopia ambulatorial, devido à estenose ou a atrofia cervical.

Material e Método

O estudo aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMSP) foi realizado no Ambulatório de Ginecologia desse hospital, no período de 15/01/2001 a 01/06/2007. Nesse período, 3826 pacientes foram submetidas a histeroscopia diagnóstica com histeroscópio rígido e camisa diagnóstica de 2,9mm, entre as quais a tentativa foi frustrada em 192 pacientes (5,02%) devido a não progressão do histeroscópio pelo orifício externo do colo do útero. Essas pacientes foram convidadas a participar de um protocolo de preparo medicamentoso de colo uterino, descrito a seguir.

A idade das 192 pacientes incluídas no protocolo variou de 25 a 82 anos (média de 54 anos). A indicação da histeroscopia foi baseada nos seguintes achados ultrasonográficos: (i) espessamento endometrial (eco endometrial > 5 mm) na pós-menopausa em 122 pacientes, (ii) pólipo endometrial em 45 pacientes e (iii) mioma submucoso em 25 pacientes. Após a tentativa inicial fracassada, as pacientes eram informadas sobre o protocolo e, munidas dos esclarecimentos necessários, assinaram o termo de consentimento pós-informado. Um comprimido de misoprostol (200mg) era então entregue para cada paciente que deveria aplicá-lo no interior da vagina oito a dez horas antes da nova tentativa de histeroscopia.

A histeroscopia era realizada com a paciente em posição ginecológica sem qualquer tipo de sedação ou anestesia. Utilizou-se o histeroscópio standard, com lente com angulação de 30º e camisa diagnóstica de 2,9 mm e 5,5 mm (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). A cavidade uterina foi distendida com dióxido de carbono, sendo utilizado o Hysteroflator Hamou ® (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany), com fluxo de 60 ml/ min e pressão de 100 mmHg.

O estudo avaliou os seguintes parâmetros:

- índice de sucesso do procedimento;
- grau de dificuldade;
- dor;
- sangramento;
- efeitos colaterais associados ao uso da medicação e,
- ocorrência de falso trajeto e perfuração uterina.

Resultados

Entre as 192 pacientes incluídas no estudo, houve dilatação e passagem do histeroscópio em 127 (66,2%). A introdução foi considerada fácil em 111 (87,4%), média em três (2,3%), e difícil em 13 pacientes (10,3%). Não houve relato de dor em 115 pacientes (59,8 %), enquanto que 77 (40,2 %) referiram alguma dor durante o exame, sendo necessária anestesia local em cinco pacientes (2,6%).

Em 65 pacientes (33,8%), com idade média de 55 anos, não foi possível a progressão do histeroscópio por ausência de dilatação cervical, mesmo após o misoprostol, verificando-se estenose total em 28 casos, além de duas mulheres com amputação de colo uterino.

Em relação aos efeitos colaterias relatados com o uso da medicação, verificou-se a presença de cólicas abdominais em doze pacientes (6,25 %), sangramento vaginal em três (1,56%) e diarréia em três pacientes (1,56%). Disúria e ardor vaginal foram referidos cada um por uma paciente (0,52 %).

As complicações observadas durante e imediatamente após o procedimento foram sangramento vaginal em três pacientes (1,56%), dois casos de perfuração uterina (1,04%) e outro de falso trajeto (0,52 %).

Discussão

As prostaglandinas são conhecidas por provocar amolecimento e dilatação cervical no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação. Alguns estudos têm sido realizados para avaliar os efeitos de seu uso em pacientes não gestantes, antes de procedimentos ginecológicos. Ngai et al, 1997 [21]. observou que seu uso antes da histeroscopia levou a maior abertura cervical espontânea, além de facilitar a dilatação do colo nos casos necessários.

Acredita-se que o mecanismo de preparo cervical nas mulheres não gestantes seja semelhante ao das gestantes [9]. Ding et al, [23], estudando os efeitos da prostaglandina no primeiro trimestre de gestação, concluiu que a dilatação cervical induzida pela prostaglandina envolvia uma adaptação do tecido conectivo (aumento da atividade hidrolítica) e de componentes musculares lisos (inibição do músculo liso). El Refaey et al observaram alterações histoquímicas no cérvix de mulheres grávidas, em resposta à administração vaginal de misoprostol [24]. Efeitos colaterais, incluindo cólicas e diarréia e, falha no efeito de dilatação cervical também foram descritos após o uso do misoprostol.

Em nosso estudo, observamos que o uso o misoprostol viabilizou a realizaçao da histeroscopia em 66,2% das pacientes com insucesso prévio devido à estenose de colo, permitindo a passagem do histeroscópio com facilidade e com pouca dor na maioria dos casos. Cólicas abdominais (6,25%), sangramento (1,56%) e diarréia (1,56%) foram os efeitos adversos mais freqüentes. Resultados semelhantes foram descritos em estudo controlado randomizado que constatou maior dilatação cervical média e menor tempo para realização de histeroscopias diagnósticas com o uso do misoprostol. Efeitos colaterais associados ao uso do misoprostol foram apenas a

maior incidência de cólicas e de sangramento [5] .

Posteriormente, resultados benéficos semelhantes foram demonstrados em pacientes submetidas a histeroscopia cirúrgica, associados à menor incidência de complicações, especialmente perfuração e falso trajeto [22] .

Outros fatores a serem analisados no sucesso do procedimento são a via de administração e a dose do medicamento. Estudos indicam que a administração por via vaginal é preferível por apresentar menos efeitos colaterais, principalmente diarréia [5]. Não há consenso da dose ideal, variando de 400µg por via oral ou 200µg por via vaginal [4]. No presente estudo, empregamos 200µg de misoprostol por via vaginal, com índice de sucesso do procedimento de 66,2% e poucos efeitos colaterais.

O tempo entre a utilização da droga e a realização do procedimento também é uma variável importante a ser considerada. O intervalo após a utilização da medicação varia de acordo com a via de administração, sendo de 12 horas se o emprego for oral e, de nove a dez horas após a aplicação vaginal do medicamento [4].

Conclusões

Em casos selecionados, o misoprostol pode ser utilizado antes da histeroscopia diagnóstica, tornando viável a realização do exame graças à dilatação do colo do útero e, conseqüentemente, gerando menor desconforto global e menor índice de complicações. Estudos adicionais podem ser realizados para verificar a menor dose necessária para obtenção do efeito desejado, minimizando os efeitos colaterais.

Referências bibliográficas

1. Barrozo, P. R. M.; Santos, M. A. P.; Amorim, A. J.. Análise de Custos da redução endometrial histeroscópica X histerectomia total abdominal. J Bras Ginecol 1995; 105(7):305-7
2. Hidlebaugh, D. A comparison of clinical outcomes and cost of office versus hospital hysteroscopy.J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1996;4(1):39-45.
3. Bakour, S. H.; Jones, S.E.; O'Donovan, P. Ambulatory hysteroscopy: evidence- based guide to diagnosis and therapy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006; 20(6):953-75.
4. Vilos, G. A.; Abu-Rafea, B.. New developments in ambulatory hysteroscopy surgery. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005; 19(5):727-42.
5. Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized controlled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. Obstet Gynecol 1999;94:427—30.
6. Perrone, Jack F. MD; Caldito, Gloria PhD; Mailhes, John B. PhD; Tucker, Angela N.; Ford, William R. MD; London, Steve N. MD . Oral misoprostol before office endometrial biopsy. Obstet Gynecol 2002;99(3): 439—44
7. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison K, Lewis DF. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: A randomized, double-blind trial. Obstet Gynecol 1998;92:810—3.
8. Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. Medical management of non-viable early first trimester pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1999;67:9—13.
9. Borgatta L, Burnhill MS, Tyson J, Leonhardt KK, Hausknecht RU, Haskell S. Early medical abortion with methotrexate and misoprostol. Obstet Gynecol 2001;97:11—6
10. El-Refaey H, Nooh R, O'Brien P, Abdalla M, Geary M, Walder J, et al. The misoprostol third stage of labour study: A randomised controlled comparison between orally administered misoprostol and standard management. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1104— 10
11. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. N Engl J Med 2001;344:38—47.
12. Macisaac L, Grossman D, Balistreri E, Darney P. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. Obstet Gynecol 1999;93:766—70
13. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: A randomized trial. Hum Reprod 1999;14:2139—42.
14. Ngai SW, Tang OS, Lao T, Ho PC, Ma HK. Oral misoprostol versus placebo for cervical dilatation before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. Hum Reprod 1995;10:1220—2
15. Physicians desk reference. 54th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co 2000.
16. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A systematic review of the literature. Clin Obstet Gynecol 2000;43:475—88.
17. Singh K, Fong YF, Prasad RNV, Dong F. Vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming: Is there an optimal evacuation time interval? Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:266—9.
18. Stitely ML, Browning J, Fowler M, Gendron RT, Gherman RB. Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. Obstet Gynecol 2000;96:684—8.
19. Walley RL, Wilson JB, Crane JMG, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1111—5.
20. Cooper KG, Pinion SB, Bhattacharya S, Parkin DE. The effects of the gonadotrophin releasing hormone analogue (goserelin) and prostaglandin E1 (misoprostol) on cervical resistance prior to transcervical resection of the endometrium. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:375—8.
21. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. Hum Reprod 1997;12:2373—5.
22. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2000;96:890—3
23. Ding JQ, Granberg S, Norstrom A. Clinical effects and cervical tissue changes after treatment with 16, 16 dimethyl-trans delta 2 PGE1, methylester in the first trimester. Prostaglandins 1990;39:281—5.
24. El-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. Lancet 1994;343:1207—9.

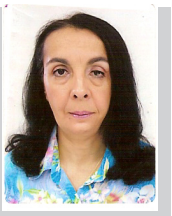
Recebido em 10.12.2007

Aprovado para publicação em 13.02.2008

Deformidades vertebrais em grupo selecionado de mulheres com osteopenia e osteoporose em São Luís do Maranhão

Vertebral deformities in a selected group of women with osteopeny and osteoporosis in São Luís, Maranhão.

Fernanda Rachel Melo e Vidigal do Ó [1,2], Maria Bethânia Costa Chein[3], Mahiba Mattar Rabane[4], João Francisco Furtado[2, 5], Luciane Maria Oliveira Brito[1, 3], Manuel dos Santos Faria [1,2, 5].



Fernanda Rachel Melo

A Dra. Fernanda possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão, especialização em ginecologia e obstetrícia no Hospital de Base de Brasília, DF, e Mestrado em Saúde Materno-Infantil pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (2004-2007). É ginecologista, coordenadora do ambulatório do climatério do Hospital Universitário Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão e professora do Curso de Medicina do UNICEUMA.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a presença de deformidades vertebrais, na coluna lombar, em mulheres com osteopenia/osteoporose, a partir dos 40 anos, em São Luís, Maranhão.

Material e Método: Estudo prospectivo, transversal, mulheres climatéricas, demanda espontânea, densitometria óssea recente (últimos 12 meses), apresentando osteopenia/osteoporose, realizado no Centro de Densitometria Óssea do Maranhão, São Luís, de março a dezembro, 2006. Foi aplicado questionário, e as pacientes submetidas à radiografia de coluna lombo-sacra no Centro de Diagnóstico Médico do Maranhão.

Resultados: A densitometria óssea revelou nas 222 mulheres, osteopenia em 109 e osteoporose em 113. Maior freqüência de osteoporose em mulheres com mais de três gestações e partos, pós-menopáusicas, diabéticas, não obesas, sedentárias, usuárias de bebida alcoólica, não usuárias de leite e derivados. Deformidades vertebrais à radiografia de coluna lombo-sacra, associadas à osteoporose: redução de espaços discais 52%, fraturas vertebrais 12%, achatamento de corpos vertebrais 8%, colapsos vertebrais 4%. Maior freqüência de deformidades vertebrais anteriores à osteoporose: osteofitos 75%, escoliose 69%, artrose 35%.

Conclusões: Cor branca, baixa escolaridade, aposentadas, faixa etária de 40 a 59 anos de idade, predominando osteopenia, e acima de 60 anos, osteoporose. Alendronato de sódio por mais de 12 meses demonstrou efeito protetor contra osteoporose. Maior freqüência de deformidades vertebrais anteriores e associadas à osteoporose. Principais complicações da osteoporose na coluna lombar: fraturas e colapsos vertebrais.

UNITERMOS: Osteoporose; Deformidades vertebrais; Climatério; Densitometria óssea.

Pesquisa realizada no INLAB, Renascença Medical Center, em São Luís, Maranhão. (Resumo de dissertação de mestrado. Orientadores: Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria; Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito).

1. Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil - Mestrado Acadêmico da Universidade Federal do Maranhão. São Luís-MA.
2. Hospital Universitário Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão.
3.Departamento de Medicina III da Universidade Federal do Maranhão. Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina. São Luís-MA.
4.Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão.
5.Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão. Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina. São Luís-MA.
Endereço para correspondência:
Fernanda Rachel Melo e Vidigal do Ó
Rua Minas Gerais, 760-Chácara Brasil-Turu — Telefone-(98)-3248-1359
CEP 65065-770 - São Luís, Maranhão.
E-mail: fernandarachelvdoo@uol.com.br

Introdução

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da microarquitetura óssea, levando a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas[1]. Osteopenia é um termo que pode se referir a qualquer estágio da doença que envolva redução anormal da quantidade de osso total mineralizado[1].

Apesar de sua descoberta e reconhecimento, a osteoporose complicada foi motivo de relato por Lisht, na Antigüidade, no Egito, que observou a múmia de uma anciã egípcia da XII dinastia (1990-1786 a.C.). Dequeker, et al, 1997,

analisando o esqueleto da múmia, por exames radiológicos, demonstraram que realmente havia presença de osteoporose complicada por fraturas/achatamentos vertebrais e fratura do colo do fêmur [2].

A maior incidência da osteoporose ocorre em mulheres da raça branca ou asiática, de baixa estatura, magras, com história familiar de osteoporose e/ou fraturas e relato de menopausa precoce[3]. No sexo feminino 1:4 após os 50 anos e no sexo masculino 1:8 acima de 65 anos[4].

A partir dos 50 anos, 30% das mulheres e 13% dos homens poderão sofrer algum tipo de fratura por osteoporose ao longo da vida[1].

Estudos realizados no Brasil evidenciam incidência similar, especialmente na população branca; contudo, deve-se considerar a grande miscigenação da população brasileira tendo em vista a menor incidência de fraturas nos indivíduos da raça negra[3].

Um terço das mulheres de mais de 65 anos têm uma ou mais fraturas vertebrais, sendo a maioria assintomática[5].

As fraturas vertebrais são as complicações mais freqüentes da osteoporose[5].

O turnover ósseo ou remodelação óssea consiste em dois estágios diferentes: reabsorção e formação ósseas. Na reabsorção, os osteoclastos tornam-se ativos, criando pequenas cavidades, as lacunas de Howship, sobre a superfície óssea. Em seguida, ocorre a formação óssea, quando os osteoblastos preenchem as lacunas de Howship, depositando colágeno, ou osso novo, sob forma de cristais de hidroxiapatita. Aí ocorre a mineralização e a superfície óssea se recompõe[6].

Os processos de formação e reabsorção ósseas ocorrem simultaneamente em diversas regiões ósseas, durante toda a vida. Ressalta-se que uma mesma paciente pode apresentar osteoporose e/ou osteopenia em mais de uma região. Quando o osso removido pela reabsorção é completamente substituído, preserva-se, então, a resistência óssea diminuindo o risco de fraturas [7].

Na fase adulta, a perda de massa óssea representa um processo que pode contribuir para maior fragilidade óssea, em uma fase mais tardia da vida. É mais acentuada nos primeiros anos da pós-menopausa ou pós-ooforectomia bilateral. Se a reabsorção for maior do que a formação, dá-se o início da evolução da osteoporose[8].

A formação e a reabsorção podem ser alteradas por fatores ambientais, hormonais e nutricionais, contribuindo para maior ou menor perda de massa óssea e alteração da tintegridade da arquitetura óssea favorecendo a maior freqüência de fraturas[6, 7].

O mecanismo inicial das fraturas vertebrais ainda não foi bem compreendido, pois não está diretamente ligado somente à diminuição da massa óssea, sugerindo que outros fatores independentes deste parâmetro, e ainda não totalmente esclarecidos, contribuam em sua etiopatogenia[9].

Fraturas vertebrais osteoporóticas geralmente ocorrem sob condições de sobrecargas não traumáticas. Diferenças nas propriedades ósseas, tais como densidade mineral e qualidade óssea, entre indivíduos com ou sem fraturas vertebrais osteoporóticas são discutidas[11]. Propriedades da coluna vertebral, incluindo macroarquitetura, integridade dos discos intervertebrais, curvatura espinhal, carga espinhal, são comparados nestes grupos de indivíduos[10].

A osteoporose caracteriza-se por início silencioso, com perda de massa óssea, sem nenhum sinal ou sintoma. Em conseqüência, muitas mulheres descobrem que têm a doença após a ocorrência de alguma fratura, ou durante a investigação de outro problema de saúde [12]. Fraturas decorrentes de traumas mínimos podem ser os primeiros sinais desta doença[8].

A doença praticamente não se manifesta até o aparecimento das primeiras fraturas, que ocorrem quando há uma perda de 30 a 40% da massa óssea, detectadas pelo exame radiológico[9].

As principais fraturas causadas pela osteoporose ocorrem principalmente nas vértebras e, depois, rádio distal (fratura de Colles) e colo do fêmur. Podem ocorrer espontaneamente, ou em conseqüência de traumas. Estas fraturas causam também diminuição da estatura e deformidades da coluna[13].

Deformidades vertebrais não tratadas podem repercutir sobre a qualidade de vida, assim como as limitações causadas pela osteoporose não tratada[14]. As fraturas vertebrais que levam a deformidades vertebrais estão entre as complicações mais comuns da osteoporose, entretanto dados sobre sua ocorrência são limitados, devido em sua grande maioria serem assintomáticas[15].

O aumento progressivo da cifose torácica não pode ser atribuído à perda de força muscular do envelhecimento, mas, sim, às deformidades vertebrais causadas pelas múltiplas fraturas vertebrais decorrentes da diminuição da densidade mineral óssea[16]. Achados de colapsos vertebrais mais severos, sinalizam como os indicadores importantes de fraturas anteriores[17].

Nas fraturas de quadril, 12% podem ir a óbito após três meses; 50% após um ano e os 50% que conseguem recuperar-se de uma fratura de quadril, podem tornar-se dependentes de sua família ou do Poder Público [18].

O método mais utilizado para o diagnóstico de osteoporose, portanto, com maior risco de desenvolver fraturas, é a densitometria de dupla emissão com fonte de raios X (DXA), que permite avaliação direta da coluna e região proximal do fêmur, regiões mais acometidas pela osteoporose no osso trabeculado e cortical [8, 9].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu critérios para possibilitar a uniformidade na documentação de sua prevalência mundialmente. Define osteoporose como massa óssea em -2,5 ou mais desvio padrão (DP) abaixo da média para o adulto jovem, e osteopenia, como DMO entre -1 e -2,5 DP abaixo da média para o adulto jovem. Considera-se DMO normal como acima de -1 desvio-padrão em relação à média para o adulto jovem. Para cada DP, o risco de fratura torna-se 1,5 a três vezes maior [4, 2, 19].

Os critérios radiológicos para a definição de osteoporose não estão bem estabelecidos (Bandeira, 2003)5. Pode-se confirmar o diagnóstico de osteoporose, pelo estudo radiológico da região comprometida [8].

Em atendimento no ambulatório de climatério do Hospital Universitário Materno-Infantil (HUMI) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), observam-se mulheres que convivem com as dores ósseas e as limitações físicas causadas pela osteoporose.

De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2005, o Brasil possui uma população total em torno de 184.184.264 e o Maranhão, 6.113.327 habitantes. A população de mulheres acima de 65 anos no Brasil é de cerca de 6.605.133 e no Maranhão, de 163.647. Deduzimos que, aproximadamente 2.200.000 brasileiras e 54.500 maranhenses nesta faixa etária podem ter fraturas vertebrais.

Em nossa região a osteoporose tem sido muito pouco estudada, encontrando-se como referência, apenas o trabalho de Martins (2001)20, que pesquisou a incidência de mulheres que se submeteram à densitometria óssea e os principais fatores de risco associados à osteoporose, em 555 mulheres abaixo de 65 anos de idade.

Considerando a escassez de estudos, planejou-se avaliar a freqüência de deformidades vertebrais, em mulheres com osteopenia e/ou osteoporose, a partir dos 40 anos, em São Luís, Maranhão.

Os objetivos desta investigação incluem:

Avaliar densitométrica e radiologicamente fraturas vertebrais em mulheres com osteopenia e osteoporose, a partir dos 40 anos, em São Luís, Maranhão;

Identificar perfil demográfico, fatores de risco, como história fisiológica, história pregressa, índice de massa corpórea, atividade física, dados de dieta, uso de medicamentos;

Verificar tipo e freqüência de deformidades vertebrais na coluna lombar.

Material e Método

Realizou-se estudo prospectivo, transversal no Centro de Densitometria Óssea do Maranhão, em São Luís, Maranhão, de março a dezembro de 2006. Duzentas e vinte e duas mulheres acima dos 40 anos, selecionadas por demanda espontânea, incluindo pacientes do Sistema Único de Saúde, convênios e particulares para realizarem densitometria óssea solicitada por profissionais de múltiplas especialidades, em avaliação médica rotineira. Ao concordarem em participar desta pesquisa, e após a assinatura do TCLE, responderam às perguntas dirigidas do questionário, para registro das seguintes variáveis: idade, cor da pele, escolaridade, profissão, ocupação, ciclos menstruais, história obstétrica, tempo de amamentação, antecedentes cirúrgicos, idade da menopausa, presença de co-morbidades (diabetes, litíase renal, tireoidopatias), atividade física, tabagismo, uso de medicamentos, uso de bebida alcoólica (cerveja), antecedentes pessoais e familiares de fraturas com suas respectivas localizações. Em seguida, todas se submeteram a uma radiografia de coluna lombo-sacra em PA e perfil, realizadas em equipamento EMIC 600-MKD (TOSHIBA, Japão), no Centro de Diagnóstico Médico do Maranhão.

. Foram utilizados os critérios da OMS para o diagnóstico densitométrico. A densidade mineral óssea foi determinada pelo sistema Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), considerado o melhor método não invasivo para o diagnóstico de osteoporose, em equipamento DPX-L (Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, EUA). Analisaram-se as regiões da coluna lombar, colo do fêmur, trocânter e triângulo de Ward.

Como critérios de inclusão, o diagnóstico densitométrico de osteopenia e/ou osteoporose, estando ou não em tratamento para osteoporose, apresentando ou não co-morbidades associadas. Critérios de exclusão, pacientes em terapia hormonal estrogênica.

O presente estudo foi submetido à apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão sob o nº. 33104-49/2004. Após a coleta, os dados foram tabulados pelo Programa Epidemiológico Epi-Info versão 2005 e, posteriormente, analisados pelo pacote estatístico Stata Corporation 6.0. Para verificar quais os fatores de risco associados com a doença em estudo, utilizou-se o teste Qui-quadrado de Associação e Análise de Regressão Logística. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

A pesquisa revelou a presença de osteopenia em 109 (49,1%), e de osteoporose em 113 (50,9%) mulheres, de acordo com os dados obtidos dos resultados das densitometrias ósseas **(Tabela 1)**.

Tabela 1-*Distribuição de em 222 mulheres submetidas a densitometria óssea com osteopenia e osteoporose estudadas no período de março a dezembro de 2006 em S. Luís, Maranhão.*

Osteopenia		Osteoporose	
f	f %	f	f %
109	49,1	113	50,9

f = frequência

Maior comprometimento por osteoporose da coluna lombar foi observado em 99 (44,6%) pacientes, seguido pelo triângulo de Ward em 58 (26,1%); colo do fêmur em 26 (11,7%) e trocânter em 18 (8,1%). Nas pacientes com osteopenia, predominou a coluna lombar em 37 (16,6%); colo do fêmur 34 (15,3%); triângulo de Ward 26 (11,7%) e trocânter em 23 (10,4%) pacientes **(Tabela 2)**.

Tabela 2 - *Distribuição dos resultados da densitometria óssea em 222 mulheres com osteopenia e/ou osteoporose estudadas no período de março a dezembro de 2006 em S. Luís, Maranhão*

	Osteopenia		Osteoporose	
	f	f %	f	f %
Coluna Lombar	37	16,6	9	44,6
Colo do Fêmur	34	15,3	26	11,7
Trocânter	23	10,4	18	8,1
Triângulo de Ward	26	11,7	58	26,1

De acordo com os dados, avaliaram-se as alterações vertebrais das mulheres pela presença de osteopenia e osteoporose na coluna lombar, analisando-se a densitometria óssea com menor T-score e a radiografia de coluna lombo-sacra.

As deformidades vertebrais associadas à osteopenia (diagnosticadas concomitantemente) como fraturas vertebrais estiveram presentes em 6 (5,5%), achatamento de corpo vertebral em 13 (11,9%) e redução de espaço discal em 20 (18,3%). Observaram-se ainda deformidades anteriores à osteopenia (as pacientes já sabiam que tinham), tais como osteofito em 62 (56,9), escoliose em 61 (55,9) e artrose em 25 (22,9).

Achados de deformidades vertebrais associadas à osteoporose foram encontrados como fraturas vertebrais em 7 (6,2%), achatamento de corpo vertebral em 7 (6,2%) e redução de espaço discal em 17 (15%). Anteriores à osteoporose observaram-se osteofito em 55 (48,7%), escoliose em 17 (15%) e artrose em 15 (13,3%).

Radiografias de coluna lombo-sacra foram normais em 16 (14,7%) com osteopenia e 2 (1,8%) com osteoporose **(Tabela 3)**.

Os fatores de risco considerados mais importantes para osteoporose e fraturas vertebrais, nesse estudo, foram selecionados e comparados com a presença de osteopenia e osteoporose na coluna lombar.

Observou-se faixa etária mais freqüente de osteopenia dos 50 aos 59 anos, com 42 (38,5%) pacientes; já na osteoporose, a faixa etária mais freqüente foi acima de 60 anos. Sessenta e duas (56,9%) mulheres com osteopenia e 75 (66,4%) com osteoporose tiveram mais de 3 partos.

Osteopenia apresentou correlação com antecedentes pessoais de fratura em 15 (13,8%) mulheres. A deficiência ou falta do consumo do iogurte em menos de 1 porção/dia, foi relatada em 95 (84,1%) mulheres com osteoporose; e no consumo do queijo, a deficiência ou falta em menos de 50 g/dia foi observada em 19 (17,4) mulheres com osteopenia e 22 (19,5%) com osteoporose.

O uso de bebida alcoólica (cerveja) esteve correlacionado com osteopenia em 5 (4,6%) pacientes e osteoporose em 10 (8,8%)

Quanto aos medicamentos em uso, foi observado que 20 (18,3%) mulheres em uso de estatinas tinham osteopenia e 5 (4,4%) apresentavam osteoporose. Nas pacientes que usavam L-tiroxina foram encontradas 17 (15,6%) com osteopenia e 10 (8,8%) com osteoporose. No que tange a mulheres em uso de aledronato de sódio iniciado na pós-menopausa, 20 (18,3%) tinham osteopenia e 27 (23,9%) apresentavam osteoporose **(Tabela 4)**.

Radiografia de coluna lombo-sacra	Densitometria óssea	
	Osteopenia	Osteoporose
Deformidades	f (%)	f (%)
	Associadas à osteopenia e/ou osteoporose	
Redução espaço discal	20 (18,3)	17 (15)
Achatamento de corpo vertebral	13 (11,9)	7 (6,2)
Fratura vertebral	6 (5,5)	7 (6,2)
Hiperlordose	6 (5,5)	3 (2,7)
Colapso vertebral	2 (1,8)	3 (2,7)
	Anteriores à osteopenia e/ou osteoporose	
Osteofito	62 (56,9)	55 (48,7)
Escoliose	61 (55,9)	17 (15)
Artrose	25 (22,9)	15 (13,3)
Espondilólise	4 (3,7)	12 (10,6)
Radiog. lombo-sacra normal	16 (14,7)	2 (1,8)

Tabela 3 - *Distribuição das deformidades vertebrais à densitometria óssea (coluna lombar) e à radiografia de coluna lombo-sacra em 222 mulheres com osteopenia e/ou osteoporose estudadas no período de março a dezembro de 2006, em S. Luís, Maranhão*

Discussão

As deformidades vertebrais pré-existentes e as fraturas não vertebrais podem aumentar a possibilidade de um indivíduo desenvolver osteopenia e/ou osteoporose mais precocemente do que aqueles que não possuem nenhuma deformidade [18].

Uma fratura vertebral prévia aumenta significativamente o risco de fraturas vertebrais subseqüentes [10]. A incidência de fraturas de fêmur em mulheres brancas é duas vezes maior do que em mulheres negras. Embora a incidência de fraturas seja baixa em mulheres negras e hispânicas, um número significativo dessas mulheres desenvolve osteoporose [18].

Comparando com a literatura no tocante ao perfil demográfico desta pesquisa, identificou-se a cor branca em maior freqüência, tanto em mulheres com osteopenia quanto com osteoporose. A cor negra apareceu em segundo lugar, prova-

Tabela (4)

Variável	Osteopenia f (%)	p	Osteoporose f (%)	p
Cor Branca	20 (18,3)	0,5	16 (14,2)	0,3
Idade 50-59	42 (38,5)	0,009*	24 (21,2)	0,002*
60-69	27 (24,8)		44 (38,9)	0,005*
Acima de 70	15 (13,8)		32 (28,3)	0,002*
Gesta (> 3)	58 (53,2)	0,008	74 (65,5)	0,2
Para (>3)	62 (56,9)	0,005*	75 (66,4)	0,01*
Fratura Pessoal	15 (13,8)	0,03*	28 (24,8)	0,09
Atividade Física Sedentárias	93 (85,3)	0,9	96 (85)	0,5
Bebida alcoólica (cerveja + 3 cp/dia)	5 (4,6)	0,7	10 (8,8)	0,8
Leite e derivados (-2 porções/dia ou não)	19 (17,4)	0,01*	22 (19,5)	0,005*
Estatina	20 (18,3)	0,003*	5 (4,4)	0,006*
L-tiroxina	17 (15,6)	0,6	10 (8,8)	0,4
Alend. de Sódio				
> 1 ano	15 (13,8)	0,9	17 (15)	0,9
< 1 ano	10 (9,2)	0,9	7 (6,2)	0,9
Pré-Menopausa	6 (5,5)	0,09	1 (0,9)	0,1
Pós-Menopausa	20 (18,3)	0,09	27 (23,9)	0,1

p. : nível de significância < 0,05; * : correlação.

Tabela 4-*Correlação segundo alguns fatores de risco com osteopenia e osteoporose na coluna lombar em 222 mulheres estudadas no período de março a dezembro de 2006, em S. Luís, Maranhão*

velmente por tratar-se de demanda espontânea neste serviço privado, com a ocorrência maior de mulheres brancas.

Diversos estudos, em mulheres de 65 a 75 anos, apontam idade como fator preditivo para a prevalência de fraturas vertebrais, além de história de fratura não vertebral, dor lombar e baixa estatura [21; 22; 14; 5].

Observou-se nesta pesquisa a faixa etária mais freqüente, nas pacientes com osteoporose, aumentando gradualmente a partir dos 40 anos de idade e declinando discretamente a partir dos 70 anos. O achado de osteopenia na coluna lombar na faixa etária dos 50 a 59 anos e o achado de osteoporose predominou, na mesma região, acima de 60 anos de idade.

Filip et al.[23] verificaram que populações de baixa escolaridade da Polônia apresentavam limitado conhecimento da prevenção e do tratamento das doenças osteomusculares. Nesta pesquisa houve maior ocorrência de osteoporose nas mulheres com baixa escolaridade.

Estudo de coorte seccional, em mulheres da Jordânia, correlacionando diminuição da densidade mineral óssea com status reprodutivo e co-morbidades, apresentou importante associação com densidade mineral óssea na coluna lombar e no colo do fêmur, além de idade e também tempo de menopausa, LDL-colesterol e FSH plasmáticos. Todavia, o número de gestações, anos de ciclos menstruais, idade à menopausa, anos de menopausa e duração da terapia hormonal estrogênica e/ou progestínica foram positivamente correlacionados com a densi-

dade mineral óssea [24].

Nesta pesquisa, 91% das mulheres se encontravam na pós-menopausa e apenas 9% ainda tinham ciclos menstruais. A média da idade da menopausa foi de 47 ± 6,5 anos. A idade mínima do início da menopausa foi de 19 anos, numa paciente submetida à histerectomia e ooforectomia bilateral devido a atonia uterina com hemorragia grave pós-parto. Referida paciente realizou terapia hormonal estrogênica até os 52 anos de idade, com um achado de osteopenia aos 62 anos.

Randell et al.[26] relataram que mulheres na perimenopausa ou em menopausa precoce com história de leiomiomas apresentaram uma maior densidade mineral óssea e menos fraturas do que aquelas sem leiomiomas, presumivelmente relacionando o fenômeno com níveis mais elevados de estrogênios. A menopausa precoce natural ou cirúrgica (pós-ooforectomia) favorece o desenvolvimento da osteoporose.

No presente estudo, 51 mulheres foram submetidas à histerectomias. Destas, 96% com ooforectomia, sendo que cerca de 60% das pacientes ooforectomizadas apresentavam osteopenia e 38,8% osteoporose. A média de idade das pacientes ooforectomizadas foi de 46,2 ± 13,2.

Mulheres jovens, portadoras de Diabetes tipo I, têm menarca tardia, maior ocorrência de ciclos menstruais irregulares que as não diabéticas. A menopausa surge mais prematuramente nas mulheres com Diabetes tipo I, diminuindo em 17% os anos de vida reprodutiva27. As alterações nos níveis de hormônios sexuais, gordura abdominal e metabolismo da insulina, que acompanham a menopausa, podem representar um impedimento adicional para o bom controle glicêmico, nas mulheres com Diabetes Mellitus tipo II [28].

Observou-se nesta pesquisa uma correlação significativa entre Diabetes e osteoporose, em que o Diabetes apareceu como fator de risco. Das 20 pacientes diabéticas, 35% tinham osteopenia e 65% osteoporose. Não se observou correlação entre Diabetes e osteopenia-osteoporose na coluna lombar.

O diagnóstico, tratamento e prevenção da osteoporose é um problema de Saúde Pública, pois pode evoluir para um estágio em que ocorrem sérias complicações. As pacientes idosas são as que apresentam um maior risco para fraturas osteoporóticas, e este risco aumenta quando a paciente faz uso de doses supressivas de L-Tiroxina, especialmente em mulheres na pós-menopausa [29].

O uso de L-Tiroxina, devido a um quadro de hipotireoidismo em 38 pacientes, nesta pesquisa, revelou osteopenia em 45% e 26% com osteoporose na coluna lombar. O hipotireoidismo foi a patologia tireoideana mais freqüente neste estudo em 40 pacientes.

As estatinas demonstram uma série de efeitos auxiliares, vasculares e não vasculares independentes da redução do colesterol. Foi recentemente hipotetizado que um dos efeitos adicionais das estatinas é sua interferência sobre o metabolismo ósseo com ação protetora. Observações experimentais e estudos clínicos desse tópico originaram um número de resultados conflitantes; entretanto, grandes "trials" clínicos tais como Scandinavian Simvastatin Survival Study, Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease e Heart Protection Study, indicam que estatinas não previnem ou reduzem o risco de fraturas [30].

Observou-se neste estudo uma correlação significativa com o uso de estatinas em 25 mulheres, apresentando dislipidemia em 80% com osteopenia e em 20%, osteoporose na coluna lombar.

Uma diminuição da densidade mineral óssea em mulheres na perimenopausa é associada a um menor risco de fraturas do que a observada em mulheres na pós-menopausa. Na ausência de fraturas, o fato clínico pode estar relacionado a um baixo pico de massa óssea por predisposição genética, fatores ambientais e estilo de vida[31]. Os riscos da incidência de fraturas aumentam de acordo com o número de fraturas prevalentes [5; 17].

A maneira mais efetiva para a prevenção de fraturas antes de seu aparecimento é estar-se atento aos fatores de risco que predispõem a paciente às fraturas osteoporóticas e um comprometimento da densidade mineral óssea. Os fatores de risco que aumentam o risco de fraturas incluem idade, baixo peso (IMC < 30) em adultos, história familiar de fratura de quadril, antecedente pessoal de fraturas por baixo impacto em adulto, presença de artrite reumatóide, uso de medicação glicocorticóide, e baixa DMO [7].

Os antecedentes pessoais de fratura neste estudo foram observados em 34,9% das mulheres com osteopenia e 26,6% com osteoporose. Observou-se 24,8% de osteoporose localizada na coluna lombar. História familiar de fratura foi observada em 29,4% das pacientes com osteopenia e 18,6% com osteoporose.

Como limitações desta pesquisa não foram estudados radiologicamente os tipos de fraturas vertebrais, assim como o tempo de menopausa em relação à freqüência de osteopenia e osteoporose.

Mulheres fumantes apresentam níveis de estrogênios mais baixos que as não fumantes e entram na menopausa mais cedo. Mulheres na pós-menopausa fumantes necessitam doses mais elevadas de terapia hormonal estrogênica e podem apresentar mais efeitos colaterais com esse tratamento[18; 5]. Por sua vez, em 18 mulheres tabagistas neste estudo, foram observadas 55,6% com osteopenia e 44,4% com osteoporose, o que aponta o tabagismo como um fator de risco importante.

Outrossim, o baixo peso (IMC < 30) é um dos mais importantes fatores de risco para osteoporose, principalmente em pacientes com doenças crônicas [32]. Nesta pesquisa, nas pacientes com IMC dentro da faixa da normalidade foram observadas 48,6% com osteopenia e 51,4% com osteoporose. Nas pacientes obesas, 51,2% apresentavam osteopenia e 48,8% osteoporose.

A atividade física como meio de prevenir a osteoporose é baseada na evidência de que pode regular o metabolismo ósseo estimulando a sua formação, além do acúmulo de minerais. O aumento da massa muscular contribui para a redução do risco de quedas e fraturas [33].

Nas 222 mulheres desta pesquisa, apenas 15 (7%) praticavam atividade física (caminhada acima de quatro vezes /semana)) regularmente. Neste grupo das praticantes de atividade física, 73% apresentaram osteopenia e 27% osteoporose. Em contraste, o grupo sedentário formado por 207 pacientes apresentou osteopenia em 47% e em 53% osteoporose.

O excesso do consumo de bebida alcoólica induz a perda de massa óssea e reduz a eficácia do tratamento para reverter a osteoporose [34]. Em 17 usuárias de cerveja (acima de 3 copos/dia), neste estudo, foram encontradas 29% de mulheres com osteopenia e 59% com osteoporose na coluna lombar. Correlação significativa entre consumo de álcool e osteopenia/osteoporose

aparece claramente como fator de risco.

O estudo de Ting et al.[35] demonstrou que, em mulheres na pós-menopausa, a suplementação de leite foi efetiva para reduzir a perda óssea de todas as regiões quando comparado com a dieta usual do grupo controle. Os resultados demonstraram que alguns dos efeitos benéficos do suplemento de leite continuaram evidentes no seguimento e foi possível motivar as pacientes a adotarem mudanças na dieta como suplementação de cálcio.

Das 135 mulheres que consumiam menos de 2 copos de leite/dia ou derivados, 14,1% apresentaram osteopenia e 16,3% osteoporose, na coluna lombar, demonstrando-se correlação significativa tanto com osteopenia, quanto com osteoporose.

No tocante aos bifosfonatos, Ravn[36], demonstrou que a dose diária de 5 mg de alendronato de sódio (ou 35 mg/semana), continuamente, previne a perda óssea em mulheres em pós-menopausa recente, com massa óssea normal. A suplementação de cálcio foi insuficiente para prevenir perda óssea e não somou nenhum efeito protetor sobre o osso quando combinado com o alendronato em tratamento de mulheres com menopausa recente.

Resultados sobre o uso diário de 10 mg de alendronato de sódio durante 10 anos, demonstraram um aumento, principalmente, na DMO de 13,7% na coluna lombar; 10,3% no trocânter e 5,4% no colo do fêmur [37].

Um predomínio de osteopenia, com ênfase na coluna lombar, também quando iniciado na pré-menopausa se observou neste estudo, em mulheres que fizeram o uso de alendronato de sódio por mais de um ano. Entre as pacientes que fizeram uso daquela medicação na pós-menopausa, predominou a osteoporose. No grupo de 121 mulheres que usaram alendronato de sódio, foi encontrado osteopenia em 57% e em 43% osteoporose. Já o grupo de 160 pacientes que não usaram, apresentou osteopenia em 51% e em 49% osteoporose.

As primeiras alterações e as maiores deformidades causadas pela osteoporose na coluna vertebral têm início na coluna torácica [38]. Como condição comum na pós-menopausa, a osteoporose está associada a custos significantes com os cuidados médicos, morbidade e mortalidade [39].

Das 113 pacientes com osteoporose, 37% apresentavam deformidades vertebrais da coluna lombar,atribuídas a essa patologia. Os achados radiológicos mais freqüentes foram: redução de espaços discais 41%, fraturas vertebrais lombares 31%, achatamento dos corpos vertebrais 17% e colapsos vertebrais 12%. As deformidades anteriores à osteoporose foram osteofitos 52%, escoliose 16%, artrose 14%, espondilólise 11%, esclerose 3% e hiperlordose 3%.

Osteoporose e/ou osteopenia podem ser encontradas em mais de uma região, demostrando as diversas fases do processo de reabsorção e formação óssea em diversas localizações ósseas [5].

Observou-se neste estudo, à radiografia de coluna lombo-sacra, osteopenia em 77 (71%) e osteoporose em 11 (10%) mulheres.

Conclusões

Osteopenia e osteoporose foram mais freqüentes em mulheres referindo cor branca, baixa escolaridade, aposentadas, na 4ª e 5ª décadas de vida com osteopenia e a osteoporose mais prevalente após a 6ª década.

Os fatores de risco mais importantes foram: mais de três gestações e partos, pós-menopausa, diabéticas, antecedentes pessoais de fratura, tabagistas, sedentárias, não obesas, usuárias de bebida alcoólica, não usuárias de leite e derivados.

Predominou nas pacientes desta pesquisa a dieta pobre em cálcio.

Os achados radiológicos mais freqüentes encontrados nas pacientes com deformidades vertebrais da coluna lombar, atribuídas à osteopenia e à osteoporose foram: redução de espaços discais, fraturas vertebrais, achatamento dos corpos vertebrais e colapsos vertebrais.

As deformidades anteriores à osteopenia e osteoporose foram osteofitos, escoliose, artrose.

As principais complicações da osteoporose na coluna lombar foram as fraturas e os colapsos vertebrais.

Abstract

Objective: To study vertebral deformities of Osteopeny/Osteoporosis among over 40 years old women, São Luís, Maranhão. To verify frequency of vertebral deformities in lumbar column.

Methods: A prospective transversal study, peri-postmenopausal women period, selected by spontaneous demand, with recent bone densitometry (last 12 months) showing osteopeny/osteoporosis, at Centro de Densitometria Óssea do Maranhão, São Luís, between March and December, 2006. A questionnaire was aplicated, solicitated sacral column radiography at Centro de Diagnóstico Médico do Maranhão.

Results: In 222, with 109 osteopeny and 113 osteoporosis, according with bone densitometry results. Higher osteoporosis frequency among women with more than three gestations and deliveries, postmenopausics, diabetics, users of alcoholics drinks, not user of milk and derivates, not obese and sedentary. Vertebral deformities by the lumbar-sacral column radiography, associated with osteoporosis reduced vertebral discus spaces (52%), vertebral fractures (12%), flatten vertebral bodies (8%), vertebral collapses (4%). Vertebral deformities before osteoporosis higher frequency, like osteophytes (75%), scoliosis (69%), artrosis (35%). Conclusions: White women, low escolarity and retired, more frequent. Age between 40 and 59 years old with osteopeny, over 60 years old osteoporosis. User of Sodic Alendronate for more time than a year, initiated at perimenopause, higher osteopeny frequency. Vertebral factures and vertebral collapses were the most important osteoporosis complications in lumbar-sacral column.

UNITERMS: Deformities; Climatery; Bone Densitometry.

Referências bibliográficas

1. Consenso Brasileiro de Osteoporose. Rev Bras Reumatol. 2002; 42:343-354.
2. North American Menopause Society (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2006; 13(3): 340-67.
3. Dequeker J, Ortner DJ, Stix AI, Cheng XG, Brys P, Boonen S. Hip fracture and osteoporosis in a XIIth Dynasty female skeleton from Lisht, upper Egypt. J Bone Miner, 1997; 12: 881-888.
4. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N England J Med. 2000; 343: 604-10.
5. Bandeira F; Carvalho EF. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. Rev Bras Epidemiol. 2007; 10(1): 23-8.
6. Szejnfeld VL. Alterações ósseas: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. In: Fernandes CE, editor. Menopausa: diagnóstico e tratamento. 1ª ed. São Paulo: Seguimento; 2003.p.49-8.
7. Lane N. Osteoporosis: is there a rational approach to fracture prevention? Bull NYU Hosp Jt Dis. 2006; 64: 67-71.
8. Genant HK, Jiang Y. Advanced imaging assessment of bone quality. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1068: 410-28.
9. Genant HK, Delmas PD, Chen P, Jiang Y, Eriksen EF, Dalsky GP, Marcus R, San Martin J. Severity of vertebral fracture reflects deterioration of bone microarchitecture. Osteoporos Int. 2007; 18(1): 69-76.
10. Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. Osteoporosis Int. 2007; 18(5):575-84.
11. McDonnell P, McHugh PE, O'Mahoney D. Vertebral osteoporosis and trabecular bone quality. Ann Biomed Eng. Fevereiro, 2007; 35(2):170-89.
12. Riggs BL, Khosla S, Atkinson EJ, Dunstan CR, Melton LJ. Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency. Osteoporos Int. 2003; 14(9): 728-33.
13. Gambacciani M, Aloysio D, Elia D, van Der Mooren MJ, Hadji P, Wüster C. Quantitative ultrasound of bone in the management of postmenopausal women. In: Maturitas. 2004; 47: 139-149.
14. Hasserius R, Karlsson MK, Jonsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly--a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. Calcif Tissue Int. 2005; 76(4): 235-242.
15. van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res. 2004; 19 (7): 1172-1180.
16. Plapler P, Greve J. Correlação da densidade óssea de L2-L4 com a dinamometria isocinética do tronco e da curva torácica em mulheres normais, osteopênicas e osteoporóticas. Tese de Doutorado. 2001. Universidade de São Paulo.
17. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. J Bone MinerRes. 2002;17: 716-724.
18. Pereira RM. Manifestações Clínicas. In: Szejnfeld VL, editor. Osteoporose, Diagnóstico e Tratamento. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 89-95.
19. Kanis JA, Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, Jonsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis-a review of the literature and a reference model Osteoporos Int. Osteoporos Int. 2007; 18(1): 9-23.
20. Martins MM. Incidência de osteoporose em mulheres abaixo de 65 anos de idade, em São Luís-MA. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal do Maranhão, 2001. 30 p.
21. Tobias JH, Hutchinson AP, Hunt LP, McCloskey EV, Stone MD, Martin JC, et al. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. Osteoporos Int. 2007; 18(1): 35-43.
22. Roux C, Priol G, Fechtenbaum J, Cortet B, Liu-Leage S, Audran M. A clinical tool to determine the necessity of spine radiography in postmenopausal women with osteoporosis presenting with back pain. Ann Rheum Dis. 2007; 66(1): 81-5.
23. Filip RS, Bylina J, Zagórski J. Health promotion and health education with particular emphasis on bone diseases among rural population in Poland. Ann Agric Environ Med. 2006; 13(1):71-6
24. Shilbayeh S. Prevalence of osteoporosis and its reproductive risk factors among Jordanian women: across-sectional study. Osteoporosis Int. 2003; 14(11): 929-940.
25. Sarli M, Hakim C, Rey P, Zanchetta J. Osteoporosis during pregnancy and lactation. Medicina (B Aires). 2005; 65(6): 533-40.
26. Randell KM, Honkanen RJ, Tuppurainen MT, Kröger H, Jurvelin JS, Saarikoski S. Fracture risk and bone density of peri- and early postmenopausal women with uterine leiomyomas. Maturitas. 2006; 53(3): 333-42.
27. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, et al. Menopause and type I diabetic women-is it premature? Diabetes. 2001; 50: 1857-1862.
28. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selbi JB. Hormone Replacement Therapy is associated with better glicemic control in women with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001; 24: 1144-1150.
29. Mohammadi B, Haghpanah V, Tavangar SM, Larijani B. Modeling the effect of levothyroxine therapy on bone mass density in postmenopausal women: a different approach leads to new inference. Theor Biol Med Model. 2007; 4(1): 23.

30. Rizzo M, Rini GB. Statins, fracture risk, and bone remodeling: What is true? Am J Med Sci. 2006; 332(2): 55-60.
31. Khan A. Premenopausal women and low bone density. Can Fam Physician. 2006; 52: 743-747.
32. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, Memmos ED, Katopodis PK, Ozener C et al. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. J Bone Miner Metab. 2006; 24(1): 79-86.
33. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. Sports Med. 2005; 35(9): 779-830.
34. Sibonga JD, Iwaniec UT, Shogren KL, Rosen CJ, Turner RT. Effects of parathyroid hormone (1-34) on tibia in an adult rat model for chronic alcohol abuse. Bone. 2007; 40(4): 1013-1020.
35. Ting GP, Tan SY, Chan SP, Karuthan C, Zaitun Y, Suriah AR, Chee WS. A follow-up study on the effects of a milk supplement on bone mineral density of postmenopausal Chinese women in Malaysia. J Nutr Health Aging. 2007; 11(1): 69-73.
36. Ravn P. Biphosfonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. Dan Med Bull. 2002; 49(1): 1-18.
37. Henry G; Hosking D; Devogelaer JP; Joseph R; Tucci R; Emkey D. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2004; 350:1189-1199.
38. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2003. Endocr Pract. 2004; 10 (1): 90
39. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess. 2005; 9 (22): 1-16.

Recebido em 10.12.2007
Aprovado para publicação em 03.03.2008

Instruções aos autores

A Revista Reprodução & Climatério publica artigos originais, artigos de atualização, opiniões, breves comunicações, relatos de caso e cartas ao editor (no máximo 500 palavras), na área de medicina reprodutiva, climatério, ginecologia endócrina e sexualidade. São aceitos artigos em português, espanhol ou inglês.

Os originais devem ser encaminhados para a SBRH, aos cuidados do editor, exclusivamente por correio eletrônico, para: sbrh@terra.com.br

Os originais devem ser escritos em folha A4, com espaço duplo e margens de 3 cm, em páginas numeradas. A fonte a ser utilizada é a Times New Roman, tamanho 12.

Os originais devem ser preparados na seguinte seqüência:

Página de Rosto: título do trabalho em português e inglês (o título não deverá ser colocado em negrito ou caixa alta), título conciso (de 2 a 4 palavras, para constar no alto da página), nome completo dos autores (exemplo: Patrick Steptoe), nome da(s) instituição(s) onde o trabalho foi desenvolvido, nome, endereço e e-mail do autor para correspondência.

Resumo: Deverá conter no máximo 200 palavras e ser estruturado, contendo Objetivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões e Unitermos. Evitar, no resumo, abreviações e referências bibliográficas. Deverá ser acrescentado um resumo conciso, de 2 ou 3 linhas com as principais conclusões do trabalho, para ser colocado no índice da revista. Para artigos de atualização, comunicações breves, opiniões e relatos de casos, não é necessário que o Resumo seja estruturado.

Abstract: Versão pra o inglês do texto do Resumo, acompanhado de *Uniterms.*

Texto do trabalho: Deverá conter Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Referências Bibliográficas. As abreviações devem ser restritas e sempre definidas na primeira aparição no texto. Eventuais tabelas 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, fotos ou desenhos devem ser limitados ao estritamente necessário, e serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa. Tabelas, fotos, figuras e desenhos devem ser enviados em páginas separadas. Nas referências bibliográficas, as citações devem obedecer às normas de Vancouver. Maiores esclarecimentos poderão ser obtidos no site: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use estes números para as citações no texto. Todos os autores devem ser citados, exceto quando houver mais de 6 autores, quando se pode citar os 6 primeiros seguidos pela expressão latina et al. Observe alguns exemplos de citações:

Artigos em periódicos:

1. 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.

2. Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935:40-6.

Volume com suplemento:

3. Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Livros:

4. 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.

5. Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Cartas e Editoriais:

6. Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. Fertil Steril 1991; 55:1203-4.

7. Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994; 84:15.

Os manuscritos serão avaliados pelo Conselho Editorial de Reprodução & Climatério, podendo ser recusados, aceitos sem correções, ou aceitos com sugestões de correções, sendo neste último caso reencaminhados aos autores. Após aceitação definitiva, deverá ser feita carta assinada por todos os autores, fazendo menção que o manuscrito não foi publicado anteriormente e dizendo concordar com a publicação e transferência de *copyright* para Reprodução & Climatério. Os editores reservam-se o direito de fazer alterações gramaticais e estruturais que julgarem necessárias.