

Reprodução & Climatério

Volume 24 • Número 3
Julho/Setembro 2009

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana
Sociedade Brasileira de Climatério
Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina

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 Vitiello

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 Metzger 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

Mario Cavagna, São Paulo, 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

Diagramação, revisão e projeto gráfico

Zeppelini Editorial Ltda.

Rua Dr. César, 530 - Sala 1308 - Santana - São Paulo/SP

Tel.(11)2978-6686

www.zeppelini.com.br



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA
SBRH

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@sbrh.org.br Site: www.sbrh.org.br

Diretoria Biênio 2009-2010

Presidente

Dr. Waldemar Naves do Amaral

1º Vice-Presidente

Dr. Álvaro Petracco

2º Vice-Presidente

Dr. Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade

Secretário Executivo

Dr. Artur Dzik

Secretário Adjunto

Dr. Claudio Barros Leal Ribeiro

Tesoureiro Geral

Dr. Vilmon de Freitas

Tesoureiro Adjunto

Dr. Luiz Augusto Antonio Batista

Diretor Científico

Dr. Dirceu Henrique Mendes Pereira

Presidente do Conselho de Delegados

Dr. João Pedro Junqueira Caetano

Delegados da SBRH — Biênio 2009-2010

AC - Julio Eduardo Gomes Pereira

AL - Fábio Castanheira

AP - Gisele Ghammachi

AM - Lourivaldo Rodrigues de Sousa

BA - Karina de Sá Adami Gonçalves Brandão

CE - Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues

DF - Vinicius Medina Lopes

ES - Jules White Soares Sousa

GO - Mário Approbato

MA - Evaldo Reis Silva

MT - Sebastião Freitas de Medeiros

MS - Suely de Souza Resende

MG - Rivia Mara Lamaita

PA - Nelson Luiz de Oliveira Santos

PB - Antonio Araujo Ramos Junior

PR - César Augusto Cornel

PE - Arminio Motta Collier

PI - André Luiz Eigenheer da Costa

RJ - Isaac Moise Yadid

RN - Angélica Maria Faustino de Souza

RS - Adriana Cristine Arent

RO - Marines Rodrigues Santos César

RR - José Antonio Nascimento Filho

SC - Jean Lois Maillard

SP (interior) - Antônio Hélio Oliani

SP (capital) - Nilka Donadio

SE - George Hamilton Caldas

TO - Fábio Roberto Ruiz de Moraes

Editorial

- 85 O tratamento do câncer e a preservação da fertilidade

Artigo Original

- 87 Estrogênio e o sistema reprodutor masculino
Estrogen and male reproductive system
Victor Fernandes de Freitas, Lídia Zanatta, Renata Mazaro e Costa

Atualização

- 92 Avaliação da reserva ovariana
Assessment of ovarian reserve
Eduardo Camelo de Castro, Waldemar Naves do Amaral
- 100 Endometriose mínima e técnicas de reprodução assistida: uma revisão
Minimal endometriosis and assisted reproduction techniques: a review
Marinês Rodrigues dos Santos Cezar, Gilberto da Costa Freitas
- 107 Avaliação da influência da terapia hormonal na saúde oral de mulheres na menopausa
Evaluation of the influence of hormonal therapy on oral health of menopausal women
Patrícia Consorte Gomes Ferraz, Mariama dos Santos Trindade, Luiz Gustavo Oliveira Brito,
Luciane Maria Oliveira Brito, Maria Bethânia da Costa Chein, Ana Emília Figueiredo de Oliveira
- 113 Exercício físico como coadjuvante no tratamento dos sintomas da endometriose: revisão de literatura
Physical exercise as adjuvant in the treatment of symptoms of endometriosis: review of literature
Ana Cristina Falcade, Vivian Ferreira do Amaral

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 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), aos cuidados do editor, exclusivamente por correio eletrônico (sbrh@terra.com.br). Eles devem ser escritos em folha A4, com espaço duplo entre as linhas 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 duas a quatro palavras, para constar no alto da página); nome completo dos autores; 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, no caso de artigos originais, apresentar Objetivo, Material e métodos, Resultados, Conclusões e Unitermos. Evitar abreviações e referências bibliográficas. Deverá ser acrescentado um resumo conciso (duas ou três 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 fiel do inglês do texto do Resumo, acompanhado de Unitermos.

Texto do trabalho: se for um artigo original, deverá obrigatoriamente conter Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Referências bibliográficas; outros tipos de artigo podem apresentar estrutura variável. 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 devem ser colocados traços verticais, e os traços horizontais são limitados a um acima da tabela e um ao final. Figuras e Gráficos devem ser limitados ao estritamente necessário e também serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa. Tabelas, Figuras e Gráficos devem ser enviados em páginas separadas.

Referências bibliográficas: 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 se houver mais de seis, quando os seis primeiros são seguidos pela expressão latina "et al". Observe alguns exemplos de citações:

Artigos em periódicos:

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(1):47-52.

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(1-2):40-6.

Volume com suplemento:

Géraud 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:

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

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.

Material eletrônico:

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999 [Internet]. Brasília (DF): INCA; c2003. [citado 2008 Mai 16]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/atlas/docs/represent_espac_UTERO.pdf

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesárea prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>

Cartas e editoriais:

Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. *Fertil Steril*. 1991;55:1203-4. *Cancer in South Africa* [editorial]. *S Afr Med J*. 1994;84:15.

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

O tratamento do câncer e a preservação da fertilidade

O diagnóstico precoce de neoplasias malignas, associado ao tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico, cada vez mais eficientes, promove a remissão do câncer em considerável número de pacientes, muitos deles em idade reprodutiva. Estima-se que, neste ano de 2010, 1 em cada 250 pessoas será sobrevivente de um câncer na infância¹. É inegável e promissora a melhora da sobrevida em pacientes jovens com neoplasias; o tratamento da leucemia, por exemplo, que proporcionava sobrevida de cinco anos de 33% no período de 1971 a 1976, mostrou taxa de 80% no período de 1986 a 1990, de acordo com Meirow e Nugent². Na mulher, cerca de 8% dos cânceres ocorrem antes dos 40 anos de idade³. No Brasil, no ano de 2009, ocorreram aproximadamente 460 mil casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, excetuando-se o câncer de pele do tipo não-melanoma, foram os cânceres de próstata e de pulmão, no sexo masculino, e os cânceres de mama e de colo de útero, no sexo feminino⁴. Levando-se em conta não apenas a cura, mas também a qualidade de vida, surge uma questão que não deve ser esquecida pelos oncologistas: a preservação da fertilidade em pacientes jovens submetidos à terapia antineoplásica. Lee *et al.*⁵ recomendam que sejam feitas as seguintes ponderações no caso de pacientes em idade reprodutiva ou crianças com diagnóstico de câncer:

- os pacientes com câncer estão interessados em intervenções que visem à preservação da fertilidade?
- quais as opções atuais e futuras para a preservação da fertilidade nos homens?
- quais as opções atuais e futuras para a preservação da fertilidade nas mulheres?
- qual deve ser o papel do oncologista no aconselhamento dos pacientes quanto às opções de preservação da fertilidade?

Não há dúvidas de que os pacientes devem receber as informações pertinentes para poder decidir sobre intervenções que visem salvaguardar a fertilidade. No caso de crianças, os pais ou responsáveis devem ser informados e participar das decisões. As opções devem ser apresentadas de modo claro e honesto e, obviamente, o oncologista é o primeiro profissional que deve ser capaz de abordar o problema e fornecer uma primeira ideia das alternativas disponíveis. A atuação conjunta com um Serviço de Medicina Reprodutiva faz-se mandatória para aqueles pacientes que manifestem o desejo de manutenção da capacidade reprodutiva. A abordagem inicial deve levar em conta que os pacientes submetidos ao tratamento para o câncer podem ter sua função reprodutiva comprometida transitória ou permanentemente. Dessa maneira, com os recursos que a Medicina Reprodutiva tem atualmente, é fundamental

que os aspectos relacionados à fertilidade sejam discutidos com todos os pacientes em idade reprodutiva que serão submetidos à terapia oncológica e com seus pais ou responsáveis, quando se tratarem de crianças.

Mario Cavagna
Editor de Reprodução & Climatério

Referências bibliográficas

1. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33(1):29-33.
2. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001;7(6):535-43.
3. Oktay KH, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation of ovarian cortical strips. *Semin Reprod Med*. 2002;20(1):63-74.
4. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: Inca; 2008.
5. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2917-31.

Estrogênio e o sistema reprodutor masculino

Estrogen and male reproductive system

Victor Fernandes de Freitas¹, Lídia Zanatta², Renata Mazaro e Costa³



Victor Fernandes de Freitas possui graduação em Biomedicina pela Universidade Federal de Goiás (UFG) (2008). Foi bolsista de iniciação científica pelo CNPq (2007/8), tendo concluído recentemente o curso de Especialização em Reprodução Humana Assistida pelo Instituto *Sapientiae* de São Paulo (2009).

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão que demonstre a presença e a atuação do estrogênio sobre o sistema reprodutor masculino, propiciando um intercâmbio com o processo da infertilidade masculina. **Material e métodos:** A revisão foi baseada na pesquisa de artigos científicos no período relativo aos últimos 20 anos de produções científicas e publicações. **Resultados:** o desenvolvimento normal do sistema reprodutor masculino é fundamental nos mamíferos machos. Qualquer alteração nesse processo pode ocasionar um quadro de infertilidade. Acreditava-se que o desenvolvimento testicular e a manutenção da espermatogênese eram controlados, basicamente, pelas gonadotrofinas e pela testosterona. Contudo, evidências provenientes de diversas pesquisas com animais, incluindo relatos de casos em humanos, reforçaram a ideia de que o estrogênio tem papel importante na regulação do desenvolvimento e funcionamento testicular. O avanço das técnicas de Biologia molecular possibilitou a determinação da localização e ação do estrogênio, de seus receptores (ER α e ER β), assim como a determinação genética da enzima responsável pela conversão de androgênios em estrogênios, a aromatase. **Conclusões:** é possível relacionar a presença do estrogênio com a produção dos espermatozoides (número, maturação, motilidade e habilidade de fertilização), com a morfologia e fisiologia normal dos ductos eferentes e epidídimos e com a esteroidogênese das células testiculares. Contudo, há necessidade de mais estudos, muito embora já esteja evidente o envolvimento do estrogênio no processo reprodutivo masculino.

Unitermos: Estrogênios; Aromatase; Infertilidade masculina.

Abstract

Objective: to make a review to demonstrate the presence and action of estrogen on male reproductive system, providing an exchange with the process of male infertility. **Material and methods:** the review was based on the research of papers published in a period covering the last 20 years of scientific productions and publications. **Results:** the normal development of male reproductive system is essential in male mammals. Any change in this process can cause infertility. It was believed that the testicular development and the maintenance of spermatogenesis were basically controlled by gonadotrophins and testosterone. However, evidence from studies with animals, including human case reports, reinforced the idea that estrogen has an important role in the regulation of testicular development and activity. The advancement of Molecular Biology techniques determined the location and action of estrogen, as well as its receptors (ER α and ER β), and allowed the genetic determination of the aromatase, enzyme responsible for conversion of androgens into estrogens. **Conclusions:** It is possible to relate the presence of estrogen to sperm production (number, maturation, motility, fertilization ability), to normal morphology and physiology of efferent and epididymis ducts, and to steroidogenesis in testicular cells. However, more studies are necessary, although the involvement of estrogen in male reproductive process be already apparent.

Uniterms: Estrogens; Aromatase; Infertility, male.

¹ Biomédico e Embriologista do Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Reprodução da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

² Biomédica e Embriologista do Laboratório de Reprodução Humana da UFG e Mestre em Ciências Ambientais e Saúde pela Universidade Católica de Goiás (UCG) – Goiânia (GO), Brasil.

³ Professora do Departamento de Ciências Fisiológicas do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Victor Fernandes de Freitas – Rua T-64,574 – Setor Bueno – CEP 74230-110 – Goiânia/GO – Fone: (62) 8111-7105 – E-mail: victor_fernandes@hotmail.com

Introdução

A sociedade vive hoje em meio a duas vertentes distintas sobre o processo reprodutivo humano. De um lado, tem-se o crescimento da infertilidade, com casos complexos e metade dos casos acometidos por fatores masculinos. De outro, o crescimento populacional desenfreado apresenta-se como um problema de saúde pública. Essas vertentes têm em comum os estudos que buscam um melhor entendimento do funcionamento do sistema reprodutor masculino e feminino. Assim, o conhecimento gerado a partir desses estudos pode tanto solucionar o processo da infertilidade quanto contribuir para a contenção de uma expansão demográfica desordenada, por meio do desenvolvimento de métodos contraceptivos masculinos eficientes.

O estrogênio foi, por longo tempo, considerado um hormônio especificamente feminino¹. Acreditava-se que o desenvolvimento testicular e a manutenção da espermatogênese eram controlados basicamente por gonadotrofinas e pela testosterona, hormônio tipicamente masculino. A interação do estrogênio com o testículo só foi recentemente elucidada com os avanços das técnicas de Biologia molecular, que possibilitaram o desenvolvimento de linhagens de camundongos geneticamente modificados para genes que codificam os receptores intracelulares de estrogênios, reforçando a ideia de que esse esteroide tem papel crucial na regulação do desenvolvimento e funcionamento testicular².

Em pesquisas epidemiológicas, a diminuição na contagem espermática e o aumento de problemas no trato reprodutor masculino (criptorquidismo, hipospádia e câncer testicular) foram atribuídos, em parte, aos efeitos deletérios de erros endócrinos relacionados à ação do estrogênio e de antiandrógenos. Esses casos sugerem uma posição importante do estrogênio frente à infertilidade masculina humana³.

A ação do estrogênio em humanos, assim como em outras espécies animais, é mediada por dois receptores intracelulares: receptor estrogênico alfa (ER α) e receptor estrogênico beta (ER β). Ambos induzem a ligação de fatores transcricionais, regulando a expressão de genes no testículo humano. Contudo, os resultados da localização desses receptores e a função de cada um deles em humanos permanecem conflitantes. Existem indicações de sua presença nos ductos eferentes e nos epidídimos. Nesses locais, o estrogênio parece ter relação direta com a regulação da reabsorção do fluido seminal, bem como outros processos da espermiogênese⁴.

Pelo exposto, é notável o envolvimento do estrogênio em numerosos processos no trato reprodutor masculino. Essa ligação está claramente associada ao potencial fértil de homens e animais, uma vez que desempenha papel importante na fisiologia normal dos machos. Os estudos recentes comprovam a ação

do estrogênio por meio da presença da enzima responsável pela síntese de receptores específicos. O mecanismo exato de ação do estrogênio no homem ainda necessita ser mais bem elucidado.

Biossíntese de estrogênio

A aromatase é uma enzima responsável pela produção do estrogênio. Trata-se de uma proteína terminal que transforma irreversivelmente andrógenos em estrogênios e está presente no retículo endoplasmático de numerosos tecidos. A aromatase é composta por duas proteínas: NADPH-citocromo P450 redutase e citocromo P450 aromatase (P450arom), que contém um domínio heme e um sítio esteroide. Em humanos, a P450arom é o produto singular de um gene localizado na região q21.1 do cromossomo 15, sendo chamado de CYP19 e pertencendo à superfamília citocromo P450⁴.

Essa proteína heme é responsável por capturar o substrato androgênico (C19) e catalisar uma série de reações, conduzindo a formação de um anel fenólico "A", característico da estrutura molecular do estrogênio. Essa reação consome três mols de oxigênio e três mols de NADPH para cada mol de substrato esteroide metabolizado. As moléculas de oxigênio são usadas na oxidação do grupo metil do esteroide C19 a ácido fórmico, o que ocorre concomitantemente com a aromatização do anel "A", dando-lhe a característica de estrogênio. Os equivalentes redutores para essa reação são fornecidos pelo NADPH, via NADPH-citocromo P450 redutase⁴.

Em humanos, um grande número de tecidos tem a capacidade de expressar aromatase e, conseqüentemente, sintetizar estrogênio: os ovários, os testículos, a placenta, o fígado fetal, o tecido adiposo, os condrócitos e osteoblastos, e uma numerosa área do cérebro, incluindo o hipotálamo, o sistema límbico e o córtex cerebral⁵.

Expressão gênica da aromatase

O gene CYP19 tem mais de 123kb, com uma região codificadora de 9 exons (II-X) e 9 regiões não-codificadoras. A expressão do gene CYP19 é regulada por promotores teciduais específicos, produzindo alternativamente 5'-exon I não-codificado que é, então, removido até um local comum de *splicing* no 3'-exon II, logo acima do local de início da tradução⁶.

Além disso, há uma geração de CYP19 variada, com diferentes regiões codificadoras, que propicia a formação de diferentes RNA mensageiros (RNAm). Contudo, as seqüências codificadas são idênticas e dão origem, em humanos, a uma proteína composta de 503 aminoácidos com massa molecular de 55 kDa⁴.

Nos testículos, o Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e o Hormônio Luteinizante (LH) provocam um aumento da

concentração intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), induzindo a expressão de P450arom, que requer os fatores transcricionais AMPc elemento responsivo a proteína de ligação, modulador de elemento de resposta e fator estereoidogênico 1 (SF-1). O SF-1 pertence à superfamília de receptores nucleares *orphan*, que regula a transcrição de genes estereoidogênicos⁷.

Efeitos do estrogênio no sistema reprodutor masculino

O início do entendimento dos efeitos do estrogênio partiu de relatos de casos que descreviam alguma anormalidade testicular, ocasionada em humanos por mutações no gene da aromatase ou por algum tipo de deficiência funcional dos receptores de estrogênio⁸.

Somado a essa ocorrência natural, o desenvolvimento de linhagens transgênicas ou *knockout* de camundongos com deleção para o gene da aromatase (ARKO), ER α (α ERKO), ER β (β ERKO) ou ambos os subtipos ($\alpha\beta$ ERKO) – moléculas essenciais para reprodução e ação hormonal normal – contribuiu imensamente para o início da compreensão da endocrinologia reprodutiva⁹.

A evidência indireta da influência do estrogênio na espermatogênese vem de um modelo animal (camundongos *hpg*), deficiente em hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Sem estímulo à produção de testosterona e com a utilização de um implante de liberação de estrogênio nesses camundongos deficientes para GnRH, observou-se um aumento de quatro a cinco vezes no volume dos túbulos seminíferos, evidenciando o possível efeito do estrogênio na manutenção da estrutura normal dos testículos e indicando a importância do balanço andrógenos/estrogênios para fertilidade nos machos¹⁰.

Ductos eferentes e epidídimos

Os ductos eferentes são, talvez, o maior local para a função do estrogênio no trato reprodutor masculino. A função primária desses ductos é reabsorver água, íons e proteínas do fluido testicular, antes de liberarem os espermatozoides no lúmen epididimal (onde serão estocados até a maturação). Assim, apresentam papel importante na reabsorção de quase 90% de todo o fluido proveniente dos testículos, assegurando a concentração dos espermatozoides e a liberação de um grande número dos mesmos a cada ejaculação. A concentração de estrogênio que deixa os testículos é bem mais alta do que na circulação periférica. Os ductos eferentes e epidídimos expressam receptores para andrógenos e estrogênios em abundância. Ambas as características determinam o potencial de ação do estrogênio na regulação funcional desses tecidos¹¹.

Células de Leydig

Os efeitos do estrogênio sobre as células de Leydig estão relacionados com o período do desenvolvimento no qual existe a produção do hormônio (pela ação da aromatase) ou a presença de variada concentração de ER. As células de Leydig fetais não compõem a população de células de Leydig adultas, aparecendo raramente em estado quiescente. Após o nascimento, o desenvolvimento que se segue difere as populações tanto em relação à morfologia quanto à função. Nos adultos, talvez a função mais notável das células de Leydig seja a produção de andrógenos necessários para a espermatogênese e a manutenção dos caracteres sexuais secundários em machos. O estrogênio parece inibir a esteroidogênese, modulando esse processo no testículo adulto¹².

As células de Leydig maduras apresentam atividade maior da aromatase, propiciando a hipótese de que essas células produzem estrogênio para inibir o desenvolvimento do restante de células de Leydig precursoras, uma vez que estas apresentam 20 vezes o nível de RNAm para receptores de estrogênio do que as células maduras. O estrogênio tem a capacidade de inibir enzimas que são necessárias para a biossíntese da testosterona como, por exemplo, a inibição da atividade da P450 17 α -hidroxilase/C_{17,20}liase. Esses estudos sustentam a ideia de ação parácrina do estrogênio no controle do desenvolvimento das células de Leydig^{9,12}.

Células de Sertoli

As células de Sertoli produzem quantidades consideráveis de estrogênio durante o período de divisão, o que sugere sua participação nesse processo. A atividade da aromatase é mais alta nas células de Sertoli de ratos na puberdade e mais baixa nas células maduras, sendo regulada principalmente pelo FSH. Os ER estão presentes nas células de Sertoli desde o início do desenvolvimento e aparecem primariamente na forma β ER. O estrogênio poderia assim participar na indução da atividade mitótica de células de Sertoli, mediada por FSH¹³. Sharpe et al.¹⁴ compararam os efeitos da administração de antagonistas de GnRH em ratos, demonstrando que o estrogênio exibe uma capacidade inibitória da maturação de células de Sertoli.

Células germinativas

Enquanto o estrogênio aparece com caráter inibitório nas células de Leydig e das células de Sertoli, nas células germinativas parece haver um efeito predominantemente estimulante. Estudos com administração de estrogênio em ratos no período neonatal (5 a 11 dias) indicaram um aumento do número de

espermatogônias do tipo A no 15º dia após o nascimento. Outro estudo *in vivo* e *in vitro*, utilizando enguias japonesas, demonstrou aumento na renovação das células germinativas quando administrado estrogênio e bloqueio dessa renovação quando administrado tamoxifen, um antagonista de estrogênio. Levando-se em consideração que a atividade da aromatase nas células de Sertoli é alta durante o período neonatal, justamente quando as células germinativas estão se proliferando e se diferenciando em espermatogônias (as quais expressam ER β), a ação direta do estrogênio na mitose dessas células precursoras é totalmente possível⁹.

Descobertas recentes indicam que a apoptose de células germinativas pode ser evitada com a administração de baixas doses de estrogênio ou com altas doses de diidrotestosterona, sugerindo o estrogênio como um potente inibidor da apoptose de células germinativas. O efeito do estrogênio é rápido, em torno de quatro horas, o que direciona os pesquisadores a especularem que uma parte dos efeitos tem ação não-genômica, apesar da presença dos ER⁹.

Em concordância com esse fato, macacos adultos tratados com inibidor da aromatase demonstraram diminuição na conversão de espermátides arredondas para alongadas. Isso sugere que o estrogênio é também importante na diferenciação dessas células testiculares⁹.

Por último, estudos sugerem que o estrogênio está envolvido na função de espermatozoides maduros. A incubação de espermatozoides humanos, na presença de estrogênio, estimula várias funções, entre elas, a motilidade e a produção de lactato. Essa ação estimuladora seria via ER associado à membrana e não intracelular, uma proteína de 29 kDa que é reconhecida por anticorpo específico a uma região do ER α . A ação do estrogênio nesse receptor é aparentemente não-genômica, o efeito é rápido (cerca de minutos) e envolve um rápido influxo de cálcio, causando mudança na fosforilação de várias proteínas e inibindo a ação não-genômica da progesterona (indução da reação acrossômica)⁹.

Relação do estrogênio com a infertilidade masculina

A infertilidade masculina é definida como a incapacidade do homem de fecundar uma mulher fértil. Cerca de 7% de todos os homens enfrentam problemas relacionados à reprodução. Aferições da infertilidade masculina são necessárias para monitorar a capacidade biológica dos homens de se reproduzirem com o passar do tempo ou entre populações diferentes. As estatísticas mostram que, entre as causas da infertilidade masculina, as mais frequentes são a varicocele, processos inflamatórios e infecciosos e disfunções hormonais. Em cerca de 40% dos casos de infertilidade masculina, a causa não chega a ser identificada.

Todo esse processo reprodutivo nos homens depende de uma série de interações biológicas, envolvendo órgãos múltiplos, inúmeros tipos celulares e moleculares. A essa complexidade adiciona-se o papel do estrogênio como fator contribuinte da fisiologia do sistema reprodutor masculino. Entretanto, naturalmente ocorrem raras mutações em humanos, relacionadas à ação do estrogênio. Isso pode indicar informações específicas sobre o papel desse hormônio na fertilidade. Um caso de mutação nos ER foi reportado, com dois casos descritos de deficiência na aromatase em homens adultos e um caso em uma criança^{14,15}.

O primeiro homem adulto com deficiência na aromatase apresentou concentração limitada de estradiol (<7 pg/mL) e concentrações elevadas de testosterona, 5 α -diidrotestosterona, androstenediona, FSH e LH. O paciente era virgem, assim, nenhuma conclusão sobre o efeito da deficiência na aromatase sobre a fertilidade desse indivíduo pode ser relatada. Aos 24 anos, o paciente exibia estágio 5 de Tanner para pelos pubianos e desenvolvimento genital. Tinha orientação heterossexual e relatou emissões noturnas e ejaculações normais⁹.

O segundo caso estudado de deficiência na aromatase apresentou concentrações indetectáveis de estradiol e valores normais de testosterona e androstenediona associados a concentrações levemente elevadas de FSH e LH. A análise seminal desse paciente revelou uma diminuição em mais de 20 vezes na contagem espermática, e todos os espermatozoides eram imóveis. Uma biópsia testicular demonstrou hipoespermatogênese e aprisionamento das células germinativas, principalmente de espermatócito primário. O paciente era infértil e, por tal condição, procurou tratamento, que consistiu na administração de gonadotrofinas coriônicas, estradiol e testosterona. Contudo, não se restaurou a contagem espermática. O volume testicular estava abaixo do normal, apresentando 8 mL aos 29 anos de idade. Os outros parâmetros sexuais eram normais, com orientação heterossexual⁹.

Outro caso reportado foi relacionado a uma mutação no gene de ER α , resultado de uma translocação, citosina por timina, no códon 157, resultando em mudança na conformação dos receptores e conseqüente alteração de função. As concentrações de gonadotrofinas e estrogênio (119 pg/mL) estavam elevadas, com valor de testosterona circulante normal. Esse homem apresentou puberdade normal, com masculinização definida e volume testicular de 20 a 25 mL. A análise seminal revelou uma densidade espermática normal (25 \times 10⁶/mL), mas uma diminuição na viabilidade desses espermatozoides de apenas 18% (normal=50%)⁹. Evidentemente, poucas conclusões sobre a ação do estrogênio em humanos podem ser extraídas desse pequeno número de exemplos. Os dados apresentados, no entanto, certamente confirmam que o estrogênio é realmente essencial para a efetividade do processo fértil em homens^{13,14}.

Conclusões

O papel do estrogênio na reprodução dos machos é mais complexo do que supostamente se imaginava. É possível observar não só a participação do estrogênio na maturação dos gametas, mas também na morfologia e fisiologia normal dos ductos eferentes e epidídimos e na esteroidogênese das células testiculares. É também possível traçar um paralelo entre a presença dos receptores de estrogênio e aromatase nas variadas fases de desenvolvimento humano (fetal, puberdade e adulto), indicando

contribuição na formação normal das gônadas. Considerando-se a fertilidade masculina como a capacidade de fecundação de uma fêmea fértil, o estrogênio parece atuar na produção das células masculinas responsáveis por tal feito, os espermatozoides, influenciando no número produzido, na maturação, na motilidade, na habilidade de fertilização, entre outras contribuições ainda não determinadas. Está claro que mais estudos são necessários para elucidar o impacto real do estrogênio na reprodução humana. Até aqui, já está evidente o envolvimento desse hormônio esteroide em várias dessas etapas do processo fértil masculino.

Referências bibliográficas

1. Abney TO. The potential roles of estrogens in regulating Leydig cell development and function: a review. *Steroids*. 1999;64(9):610-7.
2. Aquila S, Sisci D, Gentile M, Middea E, Siciliano L, Andò S. Human ejaculated spermatozoa contain active P450 aromatase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3385-90.
3. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*. 1997;337(2):91-5.
4. Carreau S, Silandre D, Bourguiba S, Hamden K, Said L, Lambard S, et al. Estrogens and male reproduction: a new concept. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(6):761-8.
5. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4677-94.
6. Hess RA, Zhou Q, Nie R, Oliveira C, Cho H, Nakaia M, et al. Estrogens and epididymal function. *Reprod Fertil Dev*. 2001;13(4):273-83.
7. Lambard S, Galeraud-Denis I, Bouraïma H, Bourguiba S, Chocat A, Carreau S. Expression of aromatase in human ejaculated spermatozoa: a putative marker of motility. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(3):117-24.
8. Lanzino M, Catalano S, Genissel C, Ando S, Carreau S, Hamra K, et al. Aromatase messenger RNA is derived from the proximal promoter of the aromatase gene in Leydig, Sertoli, and germ cells of the rat testis. *Biol Reprod*. 2001;64(5):1439-43.
9. O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER. Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev*. 2001;22(3):289-318.
10. Robertson KM, O'Donnell L, Jones ME, Meachem SJ, Boon WC, Fisher CR, et al. Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (cyp 19) gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(14):7986-91.
11. Scolfaro MR, Cardinali IA, Guerra Júnior G. A importância da análise histológica morfológica gonadal na identificação da gônada disgenética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(2):128-34.
12. Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, Hill RA, Boon WC, Jones ME, et al. Estrogen—the good, the bad, and the unexpected. *Endocr Rev*. 2005;26(3):322-30.
13. Dorrington JH, Bendell JJ, Khan SA. Interactions between FSH, estradiol-17 beta and transforming growth factor-beta regulate growth and differentiation in the rat gonad. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993;44(4-6):441-7.
14. Shakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl*. 2004;27(4):189-91.
15. Sharpe RM, Atanassova N, McKinnell C, Parte P, Turner KJ, Fisher JS, et al. Abnormalities in functional development of the Sertoli cells in rats treated neonatally with diethylstilbestrol: a possible role for estrogens in Sertoli cell development. *Biol Reprod*. 1998;59(5):1084-94.

Recebido em: 02/06/09

Aprovado para publicação: 30/06/09

Avaliação da reserva ovariana

Assessment of ovarian reserve

Eduardo Camelo de Castro¹, Waldemar Naves do Amaral²



O Doutor **Eduardo Camelo de Castro** é formado, fez Residência em Ginecologia e Obstetrícia e Curso de Especialização em Reprodução Humana na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). É Diretor Técnico do Centro de Reprodução Humana Fêmeina, Professor da Unidade de Saúde da Mulher do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) e Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG).

Resumo

A diminuição da reserva ovariana é um processo de declínio da fecundidade associado tanto à depleção folicular dos ovários quanto à piora da qualidade oocitária que ocorre com o avanço da idade feminina. Na tentativa de avaliar a reserva ovariana, são realizados testes, como a medida do volume ovariano, a contagem dos folículos antrais do ovário, a dosagem basal do hormônio folículo-estimulante, a dosagem de inibina-B, do hormônio anti-mülleriano e o teste do clomifeno. A contagem folicular antral associada ao hormônio folículo-estimulante basal parece ser a abordagem de menor custo na avaliação do casal infértil, mas a contagem folicular antral associada aos níveis séricos de anti-mülleriano tem o maior poder preditivo de sucesso no tratamento de reprodução assistida.

Unitermos: Ultrassonografia; Hormônio anti-mülleriano; Fertilização *in vitro*.

Abstract

The ovarian reserve diminution is a fecundity decrease process associated both to the follicular depletion of the ovaries as well as to the decline of the oocyte quality that happens due to female ageing. Tests like the ovarian volume measurement, the ovarian basal antral follicle counting, the basal follicle-stimulating hormone level, the dosage of the inhibin B and of the anti-Müllerian hormone, and the clomiphene citrate challenge test are made trying to evaluate the ovarian reserve. The basal antral follicle count associated to the basal follicle-stimulating hormone dosage seems to be the lowest cost approach in the evaluation of the infertile couple, but the basal antral follicle count associated to the serum anti-Müllerian levels has higher success predictive power in the assisted reproduction treatment.

Uniterms: Ultrasonography; Anti-mullerian hormone; Fertilização *in vitro*.

¹ Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG); Professor da Unidade de Saúde da Mulher do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás); Diretor Técnico do Centro de Reprodução Humana Fêmeina – Goiânia (GO), Brasil.

² Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFG; Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana; Professor do Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo Camelo de Castro – Alameda Coronel Joaquim Bastos, 120, sala 8 – Setor Marista – CEP 74150-175 – Tel.: (62) 3093-8073 – E-mail: dr.eduardodecastro@gmail.com

Introdução

Nos países desenvolvidos, em função das tarefas da vida moderna, o desejo da maternidade e o início da vida reprodutiva têm se postergado para fases da vida nas quais nem sempre a capacidade reprodutiva contribui isso. A constante busca pela realização profissional e a necessidade da estabilidade econômica vêm fazendo com que as mulheres passem a programar a chegada do bebê para depois dos 35 anos.

No nascimento, há aproximadamente 2 milhões de oócitos nos ovários humanos. Na menarca, eles estão reduzidos a aproximadamente 250 mil¹. Após os 35 anos, alterações funcionais hipotálamo-hipofisárias antecedem, em vários anos, a exaustão folicular e desencadeiam uma aceleração no consumo folicular. Esta diminuição é precedida da elevação do hormônio folículo-estimulante (FSH) sérico e acompanhada clinicamente das primeiras alterações no intervalo dos ciclos menstruais². Aos 50 anos, com ciclos menstruais ainda regulares, cada ovário contém 2.500 a 4.000 folículos³. Percebe-se, então, que há uma perda mensal de grande número dos oócitos até a menopausa, época em que não há nenhum oócito¹.

É provável que haja um consumo folicular mais acelerado em tabagistas, em portadoras de galactosemia e em mulheres submetidas a cirurgias ginecológico-ovarianas⁴. Nas pacientes sobreviventes de neoplasias na infância, a fertilidade também é preocupante, já que os quimioterápicos podem destruir um número importante de folículos primordiais ovarianos⁵. Estas variáveis teriam possível repercussão sobre a reserva ovariana.

Reserva ovariana é o *pool* de folículos ovarianos disponíveis para recrutamento, e representa o potencial funcional do ovário através do número e da qualidade oocitária^{6,7}.

A diminuição da reserva ovariana é um processo de declínio da fecundidade associado tanto à depleção folicular dos ovários quanto à piora da qualidade oocitária⁸. Parece haver, também, uma diminuição da resposta ovariana a quantidades crescentes de gonadotrofinas. A elevação compensatória de FSH nem sempre é acompanhada de diminuição de estradiol ou inibina-B⁹. Os níveis basais de hormônio luteinizante (LH), relevantes na fase folicular tardia, permanecem mais estáveis e elevam-se tardiamente na vida reprodutiva, no período pré-menopausa^{10,11}.

Entre mulheres de mesma idade, a reserva ovariana pode variar de forma significativa^{12,13}. Um declínio na função reprodutiva das mulheres torna-se evidente cerca de dez anos antes do seu término, e a fertilidade diminui durante a quarta década de vida, período associado a modificações já referidas na secreção de gonadotrofinas¹⁰.

O recrutamento e o desenvolvimento de múltiplos folículos ovarianos em resposta ao estímulo com gonadotrofinas são realizados no tratamento com fertilização *in vitro* (FIV). A resposta

ovariana a este tipo de tratamento é variável e imprevisível. O número de folículos em desenvolvimento durante a estimulação ovariana tem relação direta com a quantidade de oócitos captados e exerce influência sobre o número de embriões disponíveis para seleção, transferência e congelamento. Assim, está relacionado com maior ou menor chance de gestação. Em aproximadamente 10% dos casos ocorre baixa resposta ao tratamento proposto associada diretamente à redução do número de oócitos captados, ao aumento do número de ciclos cancelados e a índices menores de gravidez⁸.

Autores sugerem que apenas a idade não prediz de forma confiável a capacidade reprodutiva de uma mulher¹⁴. Por isso, outros métodos que avaliam essa função têm sido estudados. Essa avaliação se aplica a pacientes inférteis que serão submetidas a técnicas de reprodução assistida com a intenção de selecionar aquelas que apresentam bom prognóstico para gravidez viável, a pacientes com suspeita ou história familiar de falência ovariana prematura (FOP) e a jovens que serão submetidas a tratamentos para neoplasias que podem acarretar perda da fertilidade futura.

Um bom teste de reserva ovariana deve ser preditivo de concepção, deve indicar a duração provável da atividade dos ovários, apontar a chance de recém-nascido vivo e indicar a dose real de estimulação ovariana⁶. Atualmente, não há exames confiáveis e altamente sensíveis capazes de avaliar esses fatores em mulheres na menarca.

Com o intuito de avaliar essa reserva ovariana, diversos testes têm sido propostos, podendo ser divididos em estáticos e dinâmicos¹⁵. Os testes estáticos são conhecidos como “testes basais” e são comumente realizados no terceiro dia do ciclo menstrual, destacando-se entre eles a medida do volume ovariano antes do GnRH-a^{16,17}, o número de folículos antrais presentes antes da estimulação⁸, a dosagem basal do FSH^{18,19} e a dosagem de inibina-B^{20,21}. O Hormônio Antimülleriano (HAM) também tem sido muito estudado. Dentre os testes dinâmicos, destacam-se os testes com citrato de clomifeno (TCC), com agonista do GnRH (TAG) ou com hormônio folículo-estimulante exógeno (TFE).

Ultrassonografia transvaginal

Marcadores ultrassonográficos têm sido avaliados como preditores de resposta aos tratamentos com indução da ovulação. O volume ovariano²², a contagem dos folículos antrais (CFA)^{8,23,24} e o fluxo sanguíneo do estroma ovariano^{25,26} têm sido aparentemente úteis na avaliação da reserva ovariana.

O volume ovariano e a CFA diminuem com o avançar da idade²⁷.

O volume ovariano menor que 3 mL tem sido considerado indicativo de mau prognóstico reprodutivo. Sugere-se que o volume ovariano dos 25 aos 50 anos esteja diretamente relacionado à população folicular remanescente⁵. Essa medida não é

expressiva quando analisada isoladamente, devendo, portanto, ser associada a outros marcadores da reserva ovariana⁶.

Alguns trabalhos demonstram aparente correlação entre a CFA e o estado funcional dos ovários. Ela parece refletir o número de folículos primordiais remanescentes⁵, podendo ter alguma ligação com a quantidade de ciclos cancelados nas pacientes más respondedoras e com o número de oócitos aspirados¹⁴.

A CFA envolve a medida de folículos entre 2 e 10 mm, variando entre os centros de estudo. Considera-se que essa contagem depende do tamanho do *pool* folicular primordial do qual os folículos são recrutados²⁸⁻³⁰. Mulheres com mais folículos antrais tendem a produzir mais folículos maduros e ovos fertilizados em resposta à administração do FSH³¹. Considera-se como mínima uma contagem de dez folículos antrais na soma dos dois ovários para a obtenção de taxas adequadas de gestação³⁰. A maioria dos trabalhos demonstra uma relação íntima entre esse parâmetro e a idade^{5,28}.

Uma meta-análise demonstrou que a CFA é superior à medida do volume dos ovários na avaliação de má resposta à FIV²⁷. Esse e outros estudos demonstraram também a superioridade da CFA em relação à dosagem de gonadotrofinas basais na predição de resposta à hiperestimulação ovariana nos ciclos de FIV^{27,32}.

Alguns estudos mostram que a CFA apresenta nítida correlação positiva com as concentrações dos marcadores séricos, principalmente com o hormônio anti-mülleriano^{33,34} e com os testes dinâmicos, e sugerem que a CFA seja um dos melhores parâmetros funcionais quantitativos de reserva ovariana^{29,32}.

A CFA seria capaz de identificar 89% das pacientes más respondedoras previamente à estimulação com gonadotrofinas exógenas. Apesar da especificidade de 39%, os autores encontraram associação significativa entre o número de oócitos obtidos após ciclos induzidos e a probabilidade de gravidez química³⁵. Outro estudo admite a importância da CFA como teste de *screening* para predição da má resposta ovariana³⁶.

Exames hormonais

A utilização de dosagens hormonais para a investigação da função ovariana já está bem estabelecida. Entre os testes mais solicitados, estão as dosagens séricas do FSH e da inibina-B no terceiro dia do ciclo.

Hormônio folículo-estimulante

O FSH é o hormônio-chave para o crescimento folicular, sendo que seus níveis basais refletem o estoque folicular de ambos os ovários em um determinado momento da vida reprodutiva. À medida que a reserva folicular diminui, os níveis basais do FSH se elevam. Por isso, o FSH tem sido utilizado como um marcador

de insuficiência ovariana, e um FSH alto está associado a baixas taxas de sucesso em técnicas de reprodução assistida. Os valores considerados normais do FSH sérico variam entre 3 e 15 UI⁷. A idade da mulher e o FSH basal estão associados de forma independentes aos resultados da FIV. Um estudo com pacientes submetidas à FIV concluiu que o FSH basal é um marcador do tamanho do *pool* folicular remanescente. Observou-se também que mulheres de idade avançada, mesmo com níveis baixos desse hormônio, demonstraram resultados limitados no tratamento, o que sugere que a idade deve ser levada em conta antes da dosagem do FSH na estimativa de sucesso da FIV⁷. Outro estudo observou que o FSH alto não deve ser critério de exclusão de pacientes para FIV, já que o teste representa o aspecto quantitativo e não-qualitativo da reserva ovariana, ou seja, apesar de possuir um baixo *pool* folicular, uma paciente não necessariamente apresentará uma má qualidade oocitária, especialmente se for jovem. Sugere-se que o FSH basal seja usado para aconselhar as pacientes sobre suas chances de sucesso de uma gestação³⁷.

O objetivo da dosagem do FSH, inibina-B e estradiol no terceiro dia do ciclo é essencialmente baseado na habilidade do folículo antral precoce de produzir inibina-B e estradiol em resposta ao FSH. Esses marcadores apresentam variáveis de confusão ligadas ao status de crescimento folicular e discrepância do folículo antral durante a fase folicular precoce³⁸. Essas limitações podem explicar a variabilidade dos resultados desses hormônios de um ciclo ao outro³⁹⁻⁴⁴.

Inibina-B

Trata-se de um hormônio produzido pelas células da granulosa de folículos em crescimento. Representa uma medida mais imediata da atividade ovariana que outros marcadores séricos. Os níveis de inibina-B considerados normais estão em torno de 100 pg/mL⁴⁵.

Os níveis de FSH aumentam e os níveis de inibina-B diminuem com o tempo, mas essas mudanças ocorrem fisiologicamente somente em mulheres com mais de 40 anos⁴⁶. Uma diminuição da inibina-B no terceiro dia do ciclo pode predizer uma baixa reserva ovariana antes mesmo do aumento esperado do FSH basal.

Alguns autores, entretanto, recomendam que este teste não seja usado para predizer a resposta de tratamentos de FIV, já que pode ser influenciado por fatores como a quantidade de gordura corporal⁶.

Hormônio Anti-mülleriano

O hormônio anti-mülleriano (HAM) parece ter ação regulatória no desenvolvimento e crescimento foliculares, exercendo uma ação inibitória sobre o crescimento de folículos primordiais

e sobre o crescimento folicular induzido pelo FSH⁴⁷. Por estas razões, a dosagem do HAM é atualmente um promissor biomarcador do status ovariano⁴⁸.

Após o nascimento, o HAM é expresso pelas células da granulosa de folículos ovarianos em crescimento⁴⁹. Do nascimento até a puberdade, os níveis de HAM circulantes são irrisórios, mas eles aumentam daí em diante, provavelmente como resultado do crescimento folicular, e permanecem em níveis detectáveis no sangue até o final da vida reprodutiva⁵⁰.

Nos anos que precedem a menopausa, ocorrem alterações no ciclo menstrual. Entretanto, sabe-se que antes de se dar esta manifestação clínica, a reserva ovariana já está em declínio, gerando subfertilidade⁵¹. Mulheres na pós-menopausa e ooforectomizadas apresentam níveis indetectáveis de HAM^{45,46}.

O HAM é secretado exclusivamente nas gônadas, e seus níveis séricos são considerados um reflexo do estoque folicular⁴⁶. Isto foi confirmado por vários pesquisadores que demonstraram a existência de uma correlação entre a concentração sérica de HAM e a CFA no ultrassom^{29,49,52}. Existe também uma melhor relação do HAM com a CFA em comparação às dosagens séricas de FSH, inibina-B e estradiol⁵³. A CFA dá uma idéia do número de folículos em crescimento e, portanto, de forma indireta, do tamanho do conjunto de folículos primordiais. Como o HAM é produzido pelos folículos antrais em crescimento até o momento da seleção (4 a 6 mm)⁵⁴, ele pode servir como um marcador sérico da reserva ovariana.

Autores sugerem que os folículos antrais precoces (2-12 mm) são provavelmente os maiores produtores de HAM na mulher adulta^{35,55,56} e tem papéis diretos ou indiretos em várias fases da foliculogênese: do primordial aos estágios foliculares sensíveis ao FSH^{57,58}.

Em mulheres regularmente ovulatórias, os níveis séricos do HAM medidos no terceiro dia do ciclo menstrual foram associados positivamente com a resposta ovariana a estimulação controlada^{59,60}.

O HAM apresenta peculiaridades que o diferem dos outros marcadores da reserva ovariana: constitui o fator que se altera mais precocemente com a idade, apresenta a menor variabilidade dos níveis séricos entre os ciclos menstruais e durante o mesmo ciclo, pode ser dosado em qualquer dia do ciclo menstrual sem alterar seus resultados e apresenta resultados mais fidedignos e substanciais de associação ao *pool* folicular⁵². O HAM é expresso pelas células de vários folículos do estágio primário ao antral precoce^{54,56,57}. Após o estágio antral precoce, os folículos perdem progressivamente a capacidade de expressar o HAM⁵⁶. Estudos sugerem que a produção do HAM pelos folículos ovarianos seja independente do FSH^{55,61}.

A relação quantitativa entre o HAM e a resposta ovariana à estimulação controlada pode resultar da correlação positiva que

existe entre níveis periféricos de HAM e o número dos folículos antrais precoces no terceiro dia^{45,62}. Os níveis séricos de HAM foram significativamente mais baixos nas pacientes más respondedoras do que naquelas que tiveram boa resposta⁴⁶.

Sabe-se que mulheres normo-ovulatórias demonstram concentrações decrescentes de HAM com o passar da idade, sendo que essas mudanças são detectadas mais precocemente do que outras alterações hormonais, como o aumento do FSH e a baixa da inibina-B, assim como a diminuição folicular e pode ser demonstrada pela ultrassonografia transvaginal^{29,57}. Acredita-se que as alterações dos marcadores da função ovariana iniciam com um declínio sérico do HAM, seguido pela diminuição de inibina-B e, por último, o aumento do FSH^{45,52}.

Autores mostraram que a concentração sérica do HAM não se relaciona exclusivamente com o número de folículos, mas também com a habilidade de cada folículo em produzir o HAM. Logo, uma elevada concentração sérica de HAM indica não somente um grande número de folículos antrais, mas também que cada folículo provavelmente produz mais HAM individualmente. Isso poderia refletir não só quantitativamente, mas qualitativamente na resposta ovariana à estimulação⁶².

Dados clínicos têm indicado que a concentração sérica do HAM durante a fase folicular precoce do ciclo menstrual reflete o número de oócitos recuperados após ciclos estimulados^{49,59,63,64}. Trabalhos posteriores mostraram que a concentração sérica de HAM no terceiro dia foi positivamente relacionada com a taxa de gravidez em ciclos estimulados^{55,65}, predizendo resultados na FIV⁶⁶⁻⁶⁸.

Faz-se necessário mais estudos para comprovar se o HAM também pode ser um parâmetro qualitativo do *pool* folicular, e não apenas quantitativo, como os demais testes existentes. Mais estudos também são necessários para o estabelecimento de níveis padronizados de normalidade.

Como mencionado anteriormente, estudos evidenciaram uma forte correlação dos níveis de HAM com a contagem folicular antral, com o número de oócitos captados, com a idade, com os níveis de FSH e com a inibina B, mas a contagem folicular antral e os níveis séricos de HAM foram os dois parâmetros de maior poder preditivo de sucesso no tratamento de reprodução assistida.

Testes dinâmicos

Os testes dinâmicos ou provocativos estudam a resposta funcional dos ovários a estímulos hormonais exógenos. Os mais utilizados são: o teste de estímulo com agonista do GnRH, o teste com FSH exógeno e o teste do clomifeno²⁹.

Os testes com agonistas do GnRH e com FSH exógenos não apresentam resultados superiores aos outros testes classicamente

usados, sendo menos eficazes do que a dosagem de FSH basal e a CFA para prever a reserva ovariana. Por isso não são preconizados na rotina de investigação de pacientes inférteis e, portanto, não serão discutidos nesta revisão.

Teste do clomifeno

No teste do clomifeno, realiza-se a dosagem do FSH no terceiro dia da menstruação. Em seguida, promove-se uma estimulação ovariana com 100 mg de citrato de clomifeno do quinto ao nono dia do ciclo menstrual e os valores de FSH são reavaliados no décimo dia do mesmo ciclo⁶⁹. Nos casos de ovários com boa carga oocitária, a elevação do FSH do décimo dia será suprimida por retrocontrole negativo exercido pelo estradiol e pela inibição produzidos pelos folículos em desenvolvimento. Caso não haja folículos, há elevação dos níveis FSH nesta segunda dosagem⁶⁹. A soma da dosagem do FSH do terceiro dia com a do décimo dia do ciclo acima de 20 UI está associada à baixa resposta funcional e a um prognóstico desfavorável nos tratamentos de infertilidade⁷⁰.

Na interpretação do teste do clomifeno, alguns autores sugerem avaliar somente a segunda dosagem do FSH, considerando como valor limite 26 U/1⁶⁹ ou a soma das dosagens do FSH, também com um valor próximo⁷¹. No entanto, a soma dos valores do FSH parece não mostrar uma melhor correlação com a idade em comparação ao uso da variável isoladamente⁷².

Uma meta-análise demonstrou que a medida de FSH basal e o teste do clomifeno apresentaram resultados semelhantes na

predição de sucesso de gestação viável¹⁴. Quando os dois testes apresentam resultado anormal, virtualmente confirma-se má resposta ao tratamento. Resultados normais, porém, não se mostram úteis por não garantirem o seu sucesso, ou seja, ambos os testes apresentam baixa sensibilidade e alta especificidade, estando adequados ao aconselhamento dessas pacientes¹⁴. Se o médico tiver que escolher entre um dos testes, a medida do FSH deve ser preferida, já que constitui um método mais simples, de menor custo e com menos risco à paciente. O teste do clomifeno pode ser válido antes do tratamento com pacientes maiores que 37 anos⁷⁰.

Conclusões

Ainda não existem na literatura dados que suportem a utilização de um único marcador para determinar se um casal deve ou não ser submetido a intervenções para a obtenção de uma gestação.

Mesmo que não apresentem resultados de grande acurácia, a combinação dos testes existentes ainda é a conduta mais eficaz e útil para o aconselhamento e triagem de pacientes inférteis, na tentativa de lhes proporcionar alguma expectativa quanto ao sucesso do tratamento proposto.

A contagem folicular antral associada ao FSH basal parece ser a abordagem de menor custo na avaliação do casal infértil, mas a CFA associada aos níveis séricos de HAM tem aparentemente maior poder preditivo de sucesso no tratamento de reprodução assistida.

Referências bibliográficas

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. O ovário desde a concepção até a senilidade. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. *Endocrinologia Ginecológica, Clínica e Infertilidade*. 4ª ed. São Paulo: Manole; 1991. p. 103-43.
2. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*. 1992;7(10):1342-6.
3. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod*. 1994;50(3):653-63.
4. Medeiros SF, Assi PE, de Medeiros MM. Gonadotrophin dynamics during reproductive life. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;87(1):24-8.
5. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1612-7.
6. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve – should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod*. 2006;21(11):2729-35.
7. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-

- stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;79(1):63-8.
8. Tomas C, Nuojuua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1997;12(2):220-3.
 9. Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF. Effect of age on response to human menopausal gonadotrophin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(6):1525-30.
 10. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57(1):257-75.
 11. Medeiros SF, Assi PE, Sékula VG, Carmona F, Yamamoto MMW. Dinâmica dos níveis do hormônio folículo estimulante na fase folicular precoce durante a vida reprodutiva. *Reprod Clim*. 2002;17(1):34-8.
 12. Shara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(3 Pt 1):804-12.
 13. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin a and inhibin b reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod*. 1999;14(2):409-15.
 14. Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test of ovarian reserve screening. *Fertil Steril*. 2004;82(1):180-5.
 15. Younis JS, Haddad S, Matilsky M, Ben-Ami M. Premature luteinization: could it be an early manifestation of low ovarian reserve? *Fertil Steril*. 1998;69(3):461-5.
 16. Syrop CH, Willhoite A, Van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1167-71.
 17. Bazeos A, Tozer A, Zosmer A, Al-Shawaf T, Lower A, Grudzinskas JG. Pre-treatment transvaginal ultrasound measurement of the ovarian volume: a predictor of responsiveness in an in-vitro fertilization cycle. *Hum Reprod*. 1998;13:26-7.
 18. Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, Hughes EG, de Kretser DM, Healy DL. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(6):1190-4.
 19. Gürkan T, Urman B, Yarali H, Duran HE. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using a flare-up protocol. *Fertil Steril*. 1997;68(3):483-7.
 20. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 1997;67(1):110-4.
 21. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril*. 1998;69(3):474-7.
 22. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod*. 1997;12(2):294-7.
 23. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2000;74(3):512-7.
 24. Nahum R, Shifren JL, Chang Y, Leykin L, Isaacson K, Toth TL. Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF – Is it a better predictor than age and FSH? *J Assist Reprod Genet*. 2001;18(3):151-5.
 25. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(1):26-33.
 26. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in standard IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod*. 2003;18(4):781-7.
 27. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BWJ, te Velde ER, Broekmans JM. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril*. 2007;87(4):764-75.
 28. Tufan E, Elter K, Durmusoglu F. Assessment of reproductive ageing patterns by hormonal and ultrasonographic ovarian reserve tests. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2484-9.
 29. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, Heineman MJ, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod*. 2007;22(7):1925-31.
 30. Avril C. L'ovocyte: avancées fondamentales et thérapeutiques. Peut-on prédire la qualité ovocytaire par L'échographie? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006;35 (cahier 2):2542-3.
 31. Melo MA, Garrido N, Alvarez C, Bellver J, Meseguer M, Pellicer A, et al. Antral follicle count (AFC) can be used in the prediction of ovarian response but cannot predict the oocyte/embryo quality or the in vitro fertilization outcome in an egg donation program. *Fertil Steril*. 2009;91(1):148-56.
 32. Jayaprakasan K, Hilwah N, Kendall NR, Hopkisson JF, Campbell BK, Johnson IR, et al. Does 3D ultrasound offer any advantage in the pretreatment assessment of ovarian reserve and prediction of outcome after assisted reproduction treatment? *Hum Reprod*. 2007;22(7):1932-41.

33. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod.* 2003;18(2):323-7.
34. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;234(1-2):81-6.
35. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG.* 2005;112(10):1384-90.
36. 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;12(6):685-718.
37. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2004;19(4):893-8.
38. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: study of serum and follicular fluids levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2742-5.
39. Scott RT Jr, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone concentrations and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990;54(2):297-302.
40. Brown JR, Liu HC, Sewitch KF, Rosenwaks Z, Berkeley AS. Variability of day 3 follicle-stimulating hormone concentrations in eumenorrhic women. *J Reprod Med.* 1995;40(9):620-4.
41. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril.* 1999;72(5):845-51.
42. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril.* 2003;80(3):577-83.
43. Jain T, Klein NA, Lee DM, Sluss PM, Soules MR. Endocrine assessment of relative reproductive age in normal eumenorrhic younger and older women across multiple cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1080-4.
44. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2004;19(3):590-5.
45. Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002;77(2):357-8.
46. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Banesi LF, Jong FH. Serum anti-müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3065-71.
47. La Marca A, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):603-10.
48. Scheffer JB, Lozano DM, Frydman R, Fanchin R. Relação entre os níveis séricos do hormônio anti-Mulleriano, inibina-B, estradiol e hormônio foliculo estimulante no terceiro dia e o status folicular ovariano. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(4):186-91.
49. Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2006;85(3):592-6.
50. Josso N, Cate RL, Pieard JY, Vigier B, di-Clemente N, Wilson C, et al. Anti-müllerian hormone: the Jost factor. *Recent Prog Horm Res.* 1993;48:1-59.
51. Visser JA. L'ovocyte: avancées fondamentales et Thérapeutiques. Rolé de l'AMH (hormone anti-Müllerienne) dans le recrutememnt folliculaire initial et cyclique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2006;35(2):2530-4.
52. Pastor CL, Vanderhoof VH, Lim LCL, Calis KA, Premkumar A, Guerrero NT, et al. Pilot study investigating the age-related decline in ovarian function of regularly menstruating normal women. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1462-9.
53. Seifer DB, Maclaughlin DT. Müllerian Inhibiting Substance in an ovarian growth factor or emerging clinical significance. *Fertil Steril.* 2007;88(3):539-46.
54. Weenen C, Laven JS, Von Berg AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and eyelike follicle recruitment. *Hum Reprod.* 2004;10:77-83.
55. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3178-83.
56. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, et al. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology.* 1995;136(11):4951-62.
57. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2001;142(11):4891-9.
58. McGee EA, Smith R, Spears N, Nachtigal MW, Ingraham H, et al. Müllerian inhibitory substance induces growth of rat preantral ovarian follicles. *Biol Reprod.* 2001;64(1):293-8.
59. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2002;77(3):468-71

60. Fanchin R, Louafi N, Mendez Lozano DH, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Per-follicle measurements indicate that anti-Müllerian hormone secretion is modulated by the extent of follicular development and luteinization and may qualitatively reflect the ovarian follicular status. *Fertil Steril.* 2005;84(1):167-73.
61. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod.* 2003;18(11):2368-74.
62. Fanchin R, Taieb J, Lozano DHM, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005;20(4):923-7.
63. Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotrophin releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod.* 2005;20(4):915-22.
64. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod.* 2003;18(2):328-32.
65. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum anti-müllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril.* 2004;82(5):1323-9.
66. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009;91(3):705-14.
67. Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K. Anti-Müllerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;89(3):586-91.
68. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23(1):160-7.
69. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet.* 1987;2(8560):645-7.
70. Dechaud H. L'ovocyt: avancées fondamentales et thérapeutiques. Les tests dynamiques peuvent-ils prévoir la qualité ovocytaire? *J Gynecol Obst Biol Reprod.* 2006;35(2):2537-8.
71. Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psalti I, Pensis M, Thomas K. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril.* 1990;53(2):295-301.
72. Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LF, Dorland M, Blankenstein MA, te Velde ER. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas.* 1998;30(2):205-14.

Recebido em: 19/06/09

Aprovado para publicação: 30/08/09

Endometriose mínima e técnicas de reprodução assistida: uma revisão

Minimal endometriosis and assisted reproduction techniques: a review

Marinês Rodrigues dos Santos Cezar¹, Gilberto da Costa Freitas²



Marinês Rodrigues dos Santos Cezar é Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professora Adjunta da Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Mestre em Patologia pela Universidade Federal do Pará (UFPA) e Especialista em Reprodução Humana Assistida pela Associação Instituto *Sapientiae* de São Paulo.

Resumo

Objetivo: avaliar os resultados, disponíveis na literatura, do tratamento da endometriose mínima ou leve por técnicas de reprodução assistida. **Material e Método:** foram considerados os trabalhos que mostraram relação positiva entre essas técnicas, associadas ao tratamento cirúrgico, tratamento clínico e não-tratamento, com o aumento das taxas de implantação, gravidez e nascimentos vivos. **Conclusões:** endometriose mínima ou leve leva a uma diminuição das taxas de fecundidade; a ressecção dos focos de endometriose por laparoscopia parece melhorar estas taxas, assim como a estimulação do ovário com gonadotrofinas melhora as taxas de fecundidade sem melhorar taxas de gravidez clínica. A IUI associada com estimulação ovariana também melhora os resultados reprodutivos, enquanto os resultados de ICSI não são alterados pela endometriose mínima ou leve. São inconclusivos os resultados de FIV e de IUI sem estimulação ovariana associados à patologia.

Unitermos: Endometriose; Fertilidade; Fertilização; *In vitro*; Injeções de esperma intracitoplásmicas.

Abstract

Objective: the objective of this paper was to assess the results available in the literature of the treatment of minimal or mild endometriosis by assisted reproduction techniques. **Methods:** the studies that showed positive association between ART, related to surgical treatment, clinical and non-treatment, with the increased rates of implantation, pregnancy and live births. **Conclusions:** minimal or mild endometriosis leads to a decrease in fertility rates; the resection of the foci of endometriosis by laparoscopy seems to improve these rates, just as ovarian stimulation with gonadotrophins improves fertility rates without improving clinical pregnancy rates. The IUI associated with ovarian stimulation also improves the reproductive outcomes, while the results of ICSI are not altered by minimal or mild endometriosis. The results are inconclusive for IVF and the results of IUI without ovarian stimulation associated with pathology.

Uniterms: Endometriosis; Fertility; *In vitro*; Sperm injections, intracytoplasmic.

¹ Especialista do Programa de Reprodução Humana Assistida da Associação Instituto Sapientiae, São Paulo (SP), Brasil; Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA); Professora Adjunta da Universidade Federal de Rondônia (UNIR) – Porto Velho (RO), Brasil.

² Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Coordenador Setor de Reprodução Humana Centro de Referência da Saúde da Mulher; Diretor Setor de Reprodução Humana Maternidade Vila Nova Cachoeirinha – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Marinês Rodrigues dos Santos Cezar – Rua Tabajara, 825, apto. 902 – Olaria – CEP 76801-316 – Porto Velho (RO), Brasil – E-mail: dramarines@hotmail.com.

Introdução

A endometriose é definida como a presença de tecido endometrial, glandular e estromático fora do útero. Adenomióse é a condição onde o tecido endometrial é encontrado na intimidade das camadas musculares uterinas. Embora a adenomióse, também conhecida como endometriose interna, e a endometriose propriamente dita ou endometriose externa, representem uma localização ectópica do endométrio, na prática respondem diferentemente em termos de tratamento¹. Trata-se de uma doença crônica e recorrente que acomete 10% das mulheres em idade reprodutiva. Sugere uma desordem estrogênio-dependente, razão pela qual as lesões tornam-se inativas e sofrem regressão gradual durante os períodos de baixa atividade ovariana, tais como nos períodos de amenorreia fisiológica, como gravidez, lactação e menopausa².

Com base na observação clínica e no exame histopatológico, Sampson³ sugeriu que a endometriose na pelve se originasse da semeadura a partir de endometriose ovariana. Em 1927, ele publicou seu trabalho clássico, "Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity"⁴.

Muitas teorias tentam explicar os reais fatores da sua etiopatogenia, porém, até o momento, nenhuma conseguiu elucidar por inteiro essa dúvida. Dentre as teorias, são citadas: a teoria da metaplasia celômica, de transplante endometrial, dos restos embrionários, teoria imunológica, teoria hormonal, síndrome do Foliculo Luteinizado não-Roto (LUF) e fatores familiares e genéticos⁵.

O endometrioma é uma forma de apresentação localizada da endometriose que afeta principalmente os ovários. O risco de malignização é baixo⁶.

A endometriose é uma patologia encontrada em mulheres em idade reprodutiva de todos os grupos sociais e étnicos. Uma das principais causas de infertilidade, a endometriose tem uma prevalência de 0,5 a 5% em mulheres férteis e de 25 a 40% em mulheres inférteis⁷.

De acordo com o grau de acometimento da pelve pela endometriose, maiores serão as dificuldades reprodutivas. No entanto, permanecem dúvidas quando a endometriose é incipiente, isto é, quando é classificada como endometriose mínima ou leve. Mesmo nesses casos, a endometriose afetaria de forma significativa a fertilidade e os resultados de técnicas de reprodução assistida? Essa é a pergunta que o presente estudo pretende elucidar.

Material e método

Pesquisa bibliográfica nas bases de dados Lilacs, Medline, Biblioteca Cochrane e pesquisa por meio do site de busca PubMed através dos seguintes unitermos: "minimal and mild endometriosis", "fertility", "IVF/ ICSI", "assisted reproduction".

Foram definidos como critérios de inclusão: artigos empíricos de língua inglesa que abordassem os temas taxas de gravidez, implantação e transferência de pré-embriões. Foram selecionados artigos a partir da leitura do resumo e em formato full text, e aqueles cujos temas diferissem do assunto foram excluídos. Na base de dados Cochrane, foi recuperada apenas uma revisão sistemática da literatura que trabalhava o tema proposto pelo trabalho.

Desenvolvimento

Diagnóstico de endometriose

O diagnóstico clínico envolve queixa de dismenorreia, algia pélvica crônica, esterilidade, irregularidade menstrual e dispareunia. Podem ser referidas, ainda: dor à defecação, disfunção ovulatória, insuficiência lútea e distúrbios de implantação como parte da sintomatologia da endometriose, segundo sua localização⁸.

São utilizados na investigação e avaliação da endometriose exames laboratoriais, de imagem e/ou exames especiais e procedimentos diagnósticos. A principal modalidade propedêutica para diagnosticar endometriose é a visualização direta das lesões de endométrio ectópico através da laparoscopia⁹. A visualização dos focos endometrióticos acompanhados pela confirmação histopatológica com a presença de pelo menos dois dos seguintes recursos: macrófagos preenchidos por hemossiderina, epitélio, glândulas ou estroma endometriais confirma o diagnóstico⁸. A histologia positiva para endometriose confirma o diagnóstico, porém um exame histológico negativo não a exclui. A inspeção visual é o suficiente, no entanto a confirmação histopatológica é o ideal¹⁰.

Classificação

A classificação atualmente utilizada é da American Society for Reproductive Medicine (ASRM)¹¹ publicada em 1996. A localização (peritônio, ovários, tubas e fundo de saco posterior), a extensão e o tamanho das lesões recebem números que somados classificam a doença em quatro estádios. A soma dos pontos vai de 1 a 114 pontos. Na endometriose mínima ou leve, a somatória vai de 1 a 15 pontos. Na prática, endometriose mínima/leve corresponde àquelas lesões endometrióticas nas quais não se observam nem aderências densas nem cistos endometrióticos (Figura 1).

Tratamento

O American College of Obstetricians and Gynecologists¹² recomenda que se estabeleça, a priori, o diagnóstico pré-tratamento a fim de se excluírem outras causas de dor pélvica, tais

como doença inflamatória pélvica, fibromas uterinos e cistos ovarianos, além das causas não-ginecológicas de dor. O tratamento deve ser individualizado de acordo com o grau de extensão das lesões, bem como as queixas e os anseios da paciente no sentido de aliviar seus sintomas dolorosos ou seus problemas reprodutivos. As opções de tratamento incluem conduta expectante, terapia medicamentosa e/ou cirúrgica. No tratamento da infertilidade, pode-se lançar mão das técnicas de reprodução assistida (TRA) tanto de baixa quanto de alta complexidade. A terapia medicamentosa das pacientes com endometriose inclui analgésicos (drogas anti-inflamatórias não-hormonais, DAINH), anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCO), agentes androgênicos, progestogênicos, análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e antiprogesteronas⁸.

Os análogos agonistas do GnRH induzem menopausa medicamentosa por causarem uma dessensibilização dos receptores de GnRH da hipófise. Inicialmente, acontece uma estimulação do eixo hipotálamo-hipófise; com a exposição continuada, segue-se um decréscimo da secreção das gonadotrofinas (FSH e LH), suprimindo a ovulação e, com isso, reduzindo os níveis séricos de estrogênio¹³. Os análogos agonistas do GnRH levam a uma atrofia tanto do endométrio quanto dos tecidos endometrióticos ectópicos¹⁴.

O tratamento cirúrgico conservador consiste na ablação dos focos de endometriose, geralmente por laparoscopia. No entanto, uma grande parte dessas pacientes apresenta recidiva da sintomatologia dolorosa e também dos focos de endometriose, necessitando de complementação medicamentosa realizada usualmente à base dos agonistas de GnRH¹⁵.

Sallam et al.¹⁶, em 2007, realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de determinar a efetividade de agonistas de GnRH por três a seis meses antes de fertilização in vitro (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide (Intracytoplasmatic sperm injection, ICSI). Foram incluídos na revisão estudos controlados e randomizados de mulheres que faziam uso de algum agonista de GnRH antes de FIV ou de ICSI para tratamento de algum grau de endometriose diagnosticada por laparoscopia ou laparotomia. Estes autores concluíram que mulheres com endometriose tratadas por FIV ou por ICSI apresentam menores taxas de gestação quando em comparação a mulheres com fator de infertilidade tubário. Nesta revisão, observou-se que o tratamento prévio por três ou seis meses com agonistas de GnRH aumentou a chance de gravidez clínica em quatro vezes. Entretanto, até o momento, não há informação sobre o feito do tratamento na incidência de gravidez ectópica, gravidez múltipla ou complicações associadas para as mulheres e sua descendência.

Check et al.¹⁷ sugerem remoção laparoscópica de implantes endometrióticos após seis a oito meses de tratamento

Estágio I (Mínima)	Estágio II (Leve)	Estágio III (Moderada)
Peritônio	Peritônio	Peritônio
Endometriose superficial 1-3 cm 2 pontos	Endometriose profunda > 3 cm 6 pontos	Endometriose profunda > 3 cm 6 pontos
Ovário Direito	Ovário direito	Fundo de saco posterior
Endometriose superficial < 1 cm 1 ponto	Endometriose superficial < 1 cm 1 ponto	Obliteração parcial 4 pontos
Aderências velamentosas < 1/3 1 ponto	Aderências velamentosas < 1/3 1 ponto	Ovário esquerdo Endometriose profunda 1-3 cm 16 pontos
Total de pontos 4	Total de pontos 9	Total de pontos 26
Estágio III (Moderada)	Estágio IV (Severa)	Estágio IV (Severa)
Peritônio	Peritônio	Peritônio
Endometriose superficial > 3 cm 4 pontos	Endometriose superficial > 3 cm 4 pontos	Endometriose profunda > 3 cm 6 pontos
Tuba direita	Ovário esquerdo	Fundo de saco posterior
Aderências velamentosas < 1/3 1 ponto	Endometriose profunda 1 - 3 cm 32 pontos** Aderências densas < 1/3 8 pontos**	Obliteração completa 40 pontos
Ovário direito		Ovário direito
Aderências velamentosas < 1/3 1 ponto		Endometriose profunda 1-3 cm 16 pontos Aderências densas 1/3 4 pontos
Tuba esquerda	Tuba esquerda	Tuba esquerda
Aderências densas < 1/3 16 pontos*	Aderências densas < 1/3 8 pontos**	Aderências densas > 2/3 16 pontos
Ovário esquerdo		Ovário esquerdo
Endometriose profunda < 1 cm 4 pontos		Endometriose profunda 1-3 cm 16 pontos
Aderências densas < 1/3 4 pontos		Aderências densas > 2/3 16 pontos
Total de pontos 30	Total de pontos 52	Total de pontos 114

* atribuição pontual alterada para 16

** atribuição pontual duplicada

Figura 1 – Classificação da endometriose revisada pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (1996)

conservador para então considerar a possibilidade de fertilização in vitro. Werbrouck et al., em 2006, em um trabalho retrospectivo, não observaram melhora nas taxas de gestação e de nascidos vivos após hiperestimulação e inseminação intrauterina (IIU) em mulheres com endometriose mínima/leve comparadas a mulheres com infertilidade de causa indeterminada. Nesta revisão,

ambos os grupos submeteram-se a tratamento cirúrgico laparoscópico previamente ao tratamento de IIU.

De acordo com os resultados da revisão realizada por Scarselli et al.¹⁸, o correto manejo da infertilidade feminina com endometriose é uma combinação de cirurgia e FIV/ICSI nas mulheres que não engravidam espontaneamente após tratamento cirúrgico.

Milingos et al.¹⁹ realizaram estudo prospectivo randomizado incluindo um total de 151 mulheres inférteis diagnosticadas como portadoras de endometriose mínima/leve de acordo com a classificação da ASRM. Todas foram submetidas à laparoscopia e, ao acaso, subdivididas em dois grupos: um cujas pacientes foram submetidas à ablação ou ressecção dos implantes visíveis de endometriose e outro cujas pacientes foram submetidas à laparoscopia diagnóstica simplesmente, sem receber qualquer tratamento. Depois disso, essas pacientes foram redistribuídas em três grupos. O primeiro grupo (n=49) incluiu as pacientes que se submeteram à ablação ou ressecção das lesões endometrióticas, o segundo grupo (n=59) incluiu mulheres que foram apenas diagnosticadas com endometriose mínima, para as quais foi receitado terapia com GnRHα (Triptoreline® 3,75 mg, Abbott) por seis meses e o terceiro grupo (n=43) que incluiu as pacientes que só foram submetidas à laparotomia diagnóstica, sem nenhum tratamento a não ser o expectante. Todas as mulheres foram seguidas por 24 meses ou até engravidarem e levarem a gestação até 20 semanas pelo menos.

A conclusão do estudo sugere que a cirurgia laparoscópica com ressecção ou ablação dos implantes de endometriose é melhor em termos reprodutivos do que o tratamento medicamentoso para os casos de endometriose mínima e leve, apesar de essas taxas ainda serem menores do que das pacientes férteis. O tratamento medicamentoso também melhora as taxas de gestação e pode ser uma boa escolha para as pacientes jovens que apresentam endometriose mínima/leve.

Endometriose mínima/leve associada à infertilidade

Quando a endometriose afeta os ovários e causa aderências que bloqueiam a motilidade tubária e a captação do óvulo da superfície ovariana, é compreensível seu papel mecânico em interferir na fertilidade. O Comitê Prático da Sociedade Americana para Medicina Reprodutiva¹², em 2006, concluiu que a terapêutica médica ou cirúrgica é eficaz para a dor pélvica devido à endometriose, entretanto o tratamento da infertilidade atribuída à endometriose levanta uma série de questões complexas cujas respostas não são tão simples.

Em paciente com endometriose e sem comprometimento das tubas uterinas, os motivos que levam à baixa da fecundidade

ainda não foram globalmente esclarecidos. Hipóteses como falta de maturidade do ovócito no final da fase folicular (grau B de evidência) ou presença de um efeito antiespermatozoide (grau B) tentam explicar os achados. Por outro lado, a endometriose não afeta negativamente a implantação (grau B), não aumenta o risco de aborto espontâneo (grau B) e nem o risco de patologias obstétricas associadas (grau C)²⁰.

Em um estudo envolvendo 17 pacientes com endometriose mínima/leve diagnosticadas por laparoscopia, com média de 3,3 anos de infertilidade, no qual se optou pela conduta expectante com suporte emocional, a taxa de gravidez foi 11 (64,7%) ao final de dois anos de seguimento²¹.

Berubé et al.²² realizaram estudo prospectivo avaliando 331 mulheres inférteis com idade entre 29 e 39 anos. As pacientes foram pareadas em termos de tempo de infertilidade, ciclos ovarianos ovulatórios, fertilidade normal do esposo e ausência de fator tubário para fertilidade ou outro fator detectado além da endometriose mínima/leve. Foram submetidas à laparoscopia e nenhum tratamento clínico ou médico foi realizado. As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com o problema de infertilidade: 168 com endometriose mínima e 263 com infertilidade de causa não-determinada. Definiu-se fecundidade, para o estudo, como a probabilidade de se tornar grávida em 36 semanas após cirurgia de laparoscopia e levar a gravidez até 20 semanas ou mais. Taxa de fecundidade foi definida como o número de gravidez por 100 mulheres/mês. Os autores do estudo concluíram que a fecundidade e a taxa de fecundidade das mulheres com endometriose mínima não são significativamente mais baixas do que nas mulheres com infertilidade de causa não-determinada.

Por outro lado, em estudo realizado por D'Hooghe et al.²³ foi observado que, tanto as taxas de fecundidade por ciclo, quanto as taxas de gestação são significativamente menores em mulheres com endometriose mínima/leve quando comparadas com mulheres com pelve normal.

Resultados de inseminação intrauterina em pacientes com endometriose mínima/leve

Com relação à inseminação intrauterina (IIU), segundo as diretrizes da European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE) para o diagnóstico e tratamento da endometriose, através de revisão bibliográfica, concluiu-se que o tratamento com inseminação intrauterina com estimulação ovariana melhora a fertilidade nos casos de infertilidade associada à endometriose mínima/leve. Entretanto, nos ciclos não-estimulados e na IIU, os resultados são inconclusivos. Os autores indicaram grau de evidência 1b para essa afirmação¹⁰.

Resultados de fertilização *in vitro* na presença de endometriose mínima/leve

Em 2001, Omland et al.²⁴ realizaram um estudo para explicar as possíveis diferenças entre endometriose mínima/leve (30 casais), infertilidade de causa não-determinada (33 casais) e por fator tubário (24 casais) utilizando ciclos de FIV naturais com indução da ovulação com gonadotrofina coriônica humana (hCG). O principal achado conclusivo foi uma redução no crescimento folicular nas pacientes com infertilidade de causa não-determinada em relação aos outros dois grupos. Os autores acreditam que deve haver, entre as pacientes de infertilidade de causa indeterminada, baixa qualidade do oócito e que FIV em ciclos naturais não seria o tratamento mais indicado para esses casais.

Em outra revisão, a pergunta foi: a endometriose altera as taxas de sucesso de indução da ovulação, inseminação intrauterina e de FIV? Os autores verificaram que a estimulação ovariana com gonadotrofina em mulheres ovulatórias com endometriose mínima resultou em aumento de ciclos de fecundidade em comparação àquelas que não receberam o tratamento. No entanto, as taxas de gravidez clínica foram significativamente menores no grupo com endometriose mínima (6,5%) em relação ao grupo de mulheres com infertilidade de causa não-determinada (15%)²⁵.

Em um trabalho retrospectivo, avaliou-se a efetividade de FIV em pacientes com endometriose mínima/leve em comparação a pacientes com infertilidade por fator tubário em termos de taxas de fertilização, gravidez e nascidos vivos. Um total de 612 ciclos de mulheres com endometriose mínima/leve nas quais se utilizou gonadotrofina menopausal humana e gonadotrofina coriônica humana (HMG/hCG) e análogo GnRH como co-tratamento, foram comparadas com 7.339 ciclos de mulheres com fator tubário para infertilidade submetidas ao mesmo tratamento de estimulação que as anteriores. A conclusão foi que não houve diferença nas taxas de fertilização, gravidez e nascidos vivos entre os dois grupos²⁶.

Barnhart et al.²⁷ concluíram, através de estudo de meta-análise, que mulheres tratadas com FIV associada à endometriose têm chance menor de engravidar (Odds Ratio: 0,56; intervalo de confiança [IC]: 0,44-0,7) se comparadas a mulheres com infertilidade por fator tubário. Essa chance é ainda menor quando se comparam pacientes com endometriose severa àquelas com endometriose mínima/leve. Os autores afirmam que, entre essas últimas, as taxas de gestação são menores do que aquelas com fator tubário para infertilidade. Da mesma forma, Kennedy et al.¹⁰, em 2005, pela diretriz ESHRE, concluíram que as taxas de gravidez com FIV são menores em pacientes com endometriose quando comparadas a pacientes com infertilidade por fator tubário (grau A de evidência).

Resultados de ICSI e endometriose mínima/leve

Na análise das taxas de sucesso de ICSI de paciente com endometriose, De Hondt et al.²⁷ realizaram revisão na qual foram analisados dois estudos retrospectivos. Um deles, o maior, com 980 ciclos de ICSI em pacientes com endometriose na presença de severo fator masculino. O outro, também retrospectivo, com 280 ciclos de 834 casais submetidos à ICSI com esperma ejaculado. Em ambos, as taxas de gestação e de implantação não foram afetadas. Em conclusão, o que se observou foi que a presença de endometriose, de mínima a severa, não afetou as taxas de implantação e de gravidez clínica em pacientes submetidas à ICSI.

Omland et al.²⁸, em 2006, concluíram que procedimentos de ICSI parecem melhorar os resultados em casais sem fator masculino que impeça a fertilidade e cuja mulher apresenta endometriose mínima/leve, bem como para aqueles casais com infertilidade de causa não-determinada e que tiveram falhas em tentativas de FIV anteriores.

Discussão

Existe uma grande dificuldade para escolha, dentre tantas opções de tratamento de infertilidade, para os diferentes estágios da endometriose. Isso se deve também à falta de dados conclusivos e trabalhos bem desenhados.

Um estudo de coorte observacional prospectivo com o objetivo de estudar endometriose mínima em relação à infertilidade seria a melhor maneira de avaliar cientificamente os detalhes desta questão. Para tanto, dois grupos de mulheres com características semelhantes quanto à idade, condições socioeconômicas, e cujo esposo não apresentasse fatores que diminuíssem a fertilidade, seriam hipoteticamente selecionados. Os pacientes seriam divididos em um grupo com endometriose histologicamente comprovada, e outro sem a patologia. O segundo passo seria submeter todas essas mulheres a um exame laparoscópico antes que tentassem engravidar espontaneamente. Infelizmente, isso implicaria problemas éticos que inviabilizariam o projeto²⁵.

Vieses de estudo são muito relatados em críticas aos estudos envolvendo endometriose mínima/leve e infertilidade. O trabalho de Werbrouck et al.¹⁸, de 2006, por exemplo, é um trabalho retrospectivo baseado na análise de prontuários eletrônicos com relação a taxas de gravidez e de nascidos vivos entre pacientes que realizaram tratamento por cirurgia para endometriose mínima/leve e aquelas com infertilidade de causa não-explicada após estimulação ovariana controlada seguida de IIU. Esse trabalho concluiu não haver diferenças estatisticamente significativas nas referidas taxas entre os dois grupos estudados. Foram comparados dois grupos com problemas de infertilidade, e talvez por isso

os resultados tenham sido semelhantes quando se empregou a ablação laparoscópica de focos de endometriose seguida de IIU.

No estudo de Menden-Vrtovec et al.²⁶, de 2000, também retrospectivo, foi feita uma comparação de tratamento de fertilização in vitro e transferência de embrião (FIVETE) em mulheres com endometriose mínima/leve e mulheres com fator tubário para a esterilidade. Os autores analisaram 612 ciclos de FIVETE, sendo a maioria dos casos associados a fator tubário para tratamento de infertilidade. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito ao número de oócitos capturados, número de embriões, taxas de gravidez e de nascidos vivos. Apesar de ter sido um trabalho retrospectivo, o número de ciclos foi considerável.

O estudo de Garcia e David²¹, de 1977, envolveu 119 pacientes com endometriose e problemas de infertilidade. Destas, apenas 17 tinham a forma mínima ou leve da patologia confirmada por exame histopatológico. Optou-se pela conduta expectante e, ao final de dois anos, a taxa de gestação no grupo foi de 64%, ou seja, uma taxa menor do que se espera para mulheres normais. O número de pacientes analisadas foi muito pequeno, por isso, não foi possível chegar a qualquer conclusão de valor estatístico.

A conclusão acerca desses três trabalhos é que a endometriose mínima/leve afeta de certa maneira a fertilidade natural; no entanto, quando se aplicaram técnicas de reprodução assistida, tais como FIVETE e IIU, a presença de endometriose não alterou os resultados.

Os resultados de ICSI associados à endometriose mínima ou leve também não foram alterados^{25,26}.

Com relação à intervenção cirúrgica e ao uso de análogos de GnRH, o trabalho prospectivo randomizado de Milingos et al.¹⁹, de 2002, mostrou uma melhora dos resultados quando foi feito o tratamento com ressecção ou ablação dos implantes endometrióticos, ou com o uso de análogos de GnRH. No entanto, estas pacientes com endometriose mínima/leve apresentam maiores dificuldades reprodutivas do que as mulheres naturalmente férteis.

Existem vários mecanismos que tentam explicar como a endometriose em si diminui a taxa de fecundidade mensal. Se ela causa danos aos órgãos pélvicos pela presença de aderências e obstrução tubária, torna-se fácil esse entendimento. No entanto, em se

tratando de endometriose mínima/leve, esse dano não ocorre. São implantes apenas com aderências mínimas e isso certamente não dificultaria a concepção. São aventadas as possibilidades de deficiência ovariana e alterações do ambiente peritoneal, o que poderia ocasionar falhas de implantação e perdas precoces da gestação. No entanto, essas afirmativas ficam no campo da especulação até que se comprove o real motivo da diminuição da infertilidade na presença de endometriose, mesmo que mínima ou leve.

Conclusões

As considerações aqui feitas permitiram as seguintes conclusões:

- observa-se uma diminuição das taxas de fecundidade por ciclo nas mulheres com endometriose mínima/leve em relação às mulheres com pelve normal;
- quando se comparam taxas de fecundidade entre mulheres com endometriose mínima/leve e mulheres com infertilidade de causa não-determinada, as taxas são semelhantes;
- a cirurgia laparoscópica com ressecção ou ablação dos implantes de endometriose parece melhor do que o tratamento medicamentoso para os casos de endometriose mínima/leve em termos de reprodução;
- estimulação ovariana com gonadotrofina em mulheres ovulatórias com endometriose mínima/leve resultou em aumento de ciclos de fecundidade em comparação àquelas que não receberam o tratamento. No entanto, as taxas de gravidez clínica foram significativamente menores no grupo com endometriose mínima/leve;
- inseminação intrauterina com estimulação ovariana melhora a fertilidade nos casos de infertilidade associada à endometriose mínima/leve, entretanto, nos ciclos não-estimulados e IIU, os resultados são inconclusivos;
- os resultados também são inconclusivos quando se analisam os resultados de FIV associados à endometriose mínima/leve, pois depende do tipo de estimulação e dos grupos de pacientes estudados e comparados;
- a presença de endometriose de intensidade mínima a severa não afetou as taxas de implantação e de gravidez clínica em pacientes submetidas à ICSI.

Referências bibliográficas

1. Lemgruber I. Endometriose. In: Oliveira CH, Lemgruber I. Tratado de ginecologia Febrasgo. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 116-1123.
2. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. Hum Reprod. 2006;12(2):179-89.
3. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927;14(4):422-69.
4. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary, their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type. Arch Surg. 1921;3:345. p 243-88.

5. Abrão MS, Pinotti JA. Endometriose. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. *Reprodução Humana*. São Paulo: F E Byk; 1996. p. 162-70.
6. Chambô Filho A, Melhem MEV, Viana Loureiro FL, Duarte SR, Brasil AN, Almeida SMB. Treatment of ovarian endometriomas: options, results and consequences. *Femina*. 2006;34(6):395-9
7. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and Infertility: Epidemiology and Evidence-based Treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127:92-100
8. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and management of endometriosis. *Am Fam Physician*. 2006;74(4):594-600.
9. Scarselli RIF, Cammilli F, Ginocchini L, Coccia ME. Diagnosis and treatment of endometriosis. A review. *Minerva Ginecol*. 2005;57(1):55-78.
10. Kennedy S, Bergqvist, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R Hummelshoj, Prentice LA and Saridogan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction*. 2005;20(10):2698-2704.
11. [No authors listed]. Revisited American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
12. Practice Committee of The American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril*. 2006;86(5):156-60.
13. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: An update for clinicians. *Hum Reprod*. 2006;12(2):179-89.
14. Fernandez H, Lucas C, Hédon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. *Human Reprod*. 2004;19(6):1465-71.
15. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage II-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1128-9.
16. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2007; Issue 4 Oxford: Update Software.
17. Check JH. The association of minimal and mild endometriosis without adhesions and infertility with therapeutic strategies. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(1):13-8.
18. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe TM. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2006;86(3):566-71.
19. Milingos S, Mavrommatis C, Elsheikh A, Kallipolitis G, Loutradis D, Diakomanolis E, et al. Fertility of infertile women with minimal or mil endometriosis. A clinical study. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;297(1):37-40.
20. Pouly JL, M Canis M, Velemir L, Brugnion F, Rabischong B, B Botchorichvil R, et al. La stérilité par endometriose. Endometriosis related infertility. Elsevier Masson. 2007;36(2):151-61. Pouly JL, M. Canis M, Velemir L, Brugnion F, Rabischong B, B Botchorichvil R, Jardon K, Peikrishvili R, Mage G, Janny L. La stérilité par endometriose. Endometriosis related infertility. Elsevier Masson. 2007;36 (2):151-161.
21. Garcia CR, David SS. Pelvic endometriosis: infertility and pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129(7):740-7.
22. Berubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with explained infertility. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1034-41.
23. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):243-53.
24. Omland AK, Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Abyholm T, Tanbo T. Natural cycle IFV in inexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod*. 2001;17(7):2587-92.
25. De Hondt A, Peeraer K, Meuleman C, Meeuwis L, De Loecker P, D'Hooghe TM. Endometriosis and subfertility treatment: a review. *Minerva Ginecol*. 2005;57(3):257-67.
26. Menden-Vrtovec H, Tomazevic T, Verdenik I. Infertility treatment by in vitro fertilization in patients with minimal or mild endometrioses. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002;27(3-4):191-4.
27. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutitaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1148-55.
28. Omland AK, Bjercke S, Ertzeid G, Fedorcsák P, Oldereid NB, Soteng R, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in unexplained and stage I endometriosis-associated infertility after fertilization failure with in vitro fertilization (IVF). *Assist Reprod Genet*. 2006;23(7-8):351-7.

Recebido em: 05/06/09

Aprovado para publicação: 17/07/09

Avaliação da influência da terapia hormonal na saúde oral de mulheres na menopausa

Evaluation of the influence of hormonal therapy on oral health of menopausal women

Patrícia Consorte Gomes Ferraz¹, Mariama dos Santos Trindade¹, Luiz Gustavo Oliveira Brito², Luciane Maria Oliveira Brito³, Maria Bethânia da Costa Chein³, Ana Emília Figueiredo de Oliveira⁴



Patrícia Consorte Gomes Ferraz é graduanda em medicina pela Universidade Federal do Maranhão.

Resumo

O incremento da expectativa de vida nos últimos anos desencadeou um interesse crescente na qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa. Alguns trabalhos destacam que, além das doenças sistêmicas já reconhecidas neste grupo, como doenças cardiovasculares, osteoporose e diabetes, mudanças fisiológicas que ocorrem durante este período podem ser responsáveis por alterações bucais, tais como: xerostomia, doença periodontal, aumento da sensibilidade, ardência e dor na mucosa bucal. Estas alterações podem levar a um aumento na incidência de cáries, perda dentária e sensações de desconforto bucal. A terapia de reposição hormonal (TRH) é proposta para o alívio da sintomatologia da pós-menopausa, como fogachos e hipotrofia urogenital, além de reduzir eventos adversos secundários à osteoporose e diminuir o risco de doenças cardiovasculares. Apesar de a associação entre baixos níveis de estrogênio e alterações bucais terem sido sugeridas por vários estudos, poucos deles abordam a influência da TRH na melhora da saúde bucal.

Unitermos: Pós-menopausa; Terapia de reposição hormonal; Saúde bucal; Doenças bucais.

Abstract

The increase in life expectancy in recent years inspired a growing interest in quality of life of menopausal women. Some studies emphasize that, in addition to systemic diseases currently recognized in this group, such as cardiovascular diseases, osteoporosis and diabetes, physiological changes that occur during this period may be responsible for oral changes, such as xerostomia, periodontal disease, increased sensitivity, burning sensation and pain in the oral mucosa. These alterations may lead to an increase in the incidence of caries, tooth loss and oral discomfort. The hormone replacement therapy (HRT) is proposed to relieve the symptoms of postmenopausal women, such as hot flushes and urogenital atrophy, and to reduce adverse events secondary to osteoporosis, as well as the risk of cardiovascular diseases. Despite the fact that the association between low levels of estrogen and oral changes was suggested by several studies, only few of them address the influence of HRT in improving oral health.

Uniterms: Postmenopause; Hormone replacement therapy; Oral health; Mouth diseases.

¹ Graduandas do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA); integrantes da Liga Acadêmica de Ginecologia Endócrina e Climatério da UFMA – São Luís (MA), Brasil.

² Médico assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA – São Luís (MA), Brasil.

⁴ Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA; Professora do Departamento de Odontologia I da UFMA – São Luís (MA), Brasil.

Endereço para correspondência: Patrícia Consorte Gomes Ferraz – Rua Pindaré, 2 apto. 1.501, São Marcos – CEP 65076-300 – São Luís (MA), Brasil – E-mail: pattygomes18@hotmail.com.

Introdução

Com o aumento da expectativa de vida da população brasileira propiciado pelo avanço técnico-científico de diversos setores, com destaque para a área de saúde, vem crescendo o número de pessoas acima dos 65 anos de idade, o que reflete no aparecimento de diversas alterações no processo de envelhecimento.

No Brasil, em 1999, as mulheres com mais de 40 anos correspondiam a 32% da população feminina do país, com projeção de um aumento ao redor de 11% até 2010¹. Segundo dados censitários, a expectativa de vida feminina em 2000 chegava aos 75,6 anos, e a masculina não ultrapassava os 64,8 anos².

Esse aumento progressivo da expectativa de vida feminina a partir da segunda metade do século 20, em virtude dos progressivos avanços tecnológicos no campo da saúde, desencadeou um interesse crescente pelas questões relacionadas ao envelhecimento feminino².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a utilização dos termos “perimenopausa” ou “climatério” para o período no qual surgem as irregularidades menstruais e queixas vasomotoras que antecedem a menopausa, estendendo-se até o primeiro ano seguinte a ela, e “pós-menopausa” para o período após o evento da menopausa, independentemente de a menopausa ter sido natural ou induzida ou ter se prolongando até uma idade avançada³.

Dentre os agravos da longevidade, destaca-se a mortalidade provocada pelas doenças crônico-degenerativas, tais como alterações cardiovasculares, diabetes e osteoporose, dentre outras. É bem reconhecida a alta prevalência mundial da osteoporose. No continente europeu, de acordo com Chesnut et al.⁴, a osteoporose afeta um terço das mulheres com idade entre 60 e 70 anos e dois terços a partir dos 80 anos. Além disso, esse aumento da expectativa de vida também acarreta um aumento no número de pessoas dentadas. A maioria das pessoas consegue manter os seus dentes por toda a vida, mas com o subsequente aumento de problemas periodontais, especialmente nos idosos¹.

As mulheres na perimenopausa podem manifestar sintomas desagradáveis associados ao hipoestrogenismo que prejudicam a sua qualidade de vida, fazendo com que muitas, nesta fase, procurem os ginecologistas para tratamento, iniciando, então, a primeira avaliação individual para a indicação ou não da terapia hormonal (TH). Esta fase está diretamente relacionada à gênese da osteoporose, que é mais intensa nos primeiros cinco anos após a menopausa⁵.

Alguns trabalhos disponíveis na literatura^{6,7} destacam que mudanças fisiológicas associadas à menopausa podem causar alterações bucais, tais como: redução do fluxo salivar, aumento da incidência de cáries, doença periodontal, aumento da sensibilidade, ardência, queimação e dor na mucosa bucal, e que esses

sintomas aumentam à medida que o tempo de menopausa se prolonga. Entretanto, não existem estudos que tratem da influência da TH nessas condições.

A TH está indicada para o alívio da sintomatologia (fogachos, hipotrofismo urogenital, etc.) e prevenção da osteoporose, podendo ser utilizada em mulheres na peri ou pós-menopausa selecionadas de acordo com sua individualidade, considerando-se sua eficácia e segurança. A TH consiste na administração de estrogênios associados ou não com progestogênios e, em algumas situações, com androgênios⁸.

Sendo assim, tornou-se imprescindível tratar os sintomas e, desta maneira, ajudar as mulheres para que esse período seja o mais agradável possível, oferecendo uma melhoria na qualidade de vida.

Influência das alterações hormonais na mucosa oral

Surpreendentemente, pouco se sabe sobre os fatores relacionados às mudanças no ambiente oral durante a menopausa apesar dos relatos de desconforto oral, hipofunção salivar e atrofia da mucosa oral em mulheres na peri e pós-menopausa⁹.

A mucosa bucal é histologicamente semelhante à mucosa vaginal, sendo ambas composta por epitélio escamoso estratificado que possui um crescimento descamativo padrão. Assim, seria previsível que um ambiente oral responderia a estrogênios circulantes com proliferação e maturação do epitélio. É evidente que os distúrbios salivares e da mucosa oral têm etiologias multifatoriais, porém parecem ser, pelo menos indiretamente, dependentes do estado hormonal nas mucosas e salivares⁹.

Ainda não existem estudos que investiguem a integridade da mucosa oral em mulheres na pós-menopausa. Essa investigação é essencial, uma vez que essa integridade epitelial, do ponto de vista da saúde bucal, é de fundamental importância na defesa do espaço parenteral contra o ambiente externo, protegendo as camadas profundas dos tecidos contra a invasão microbiana¹⁰.

Osteoporose e perda dentária

A osteoporose representa a forma mais grave de osteopenia, podendo ter como resultado de suas complicações: dor, deformidade ou fratura óssea. Uma em cada quatro mulheres na menopausa e uma em cada três após os 65 anos de idade é atingida pela osteoporose. Na maioria das mulheres, o pico da massa óssea ocorre na terceira década de vida e vai declinando com os anos. A perda óssea ocorre rapidamente nos anos subsequentes à menopausa, quando os níveis naturais de estrógeno são gradualmente reduzidos¹¹.

No Brasil, não existem dados concretos sobre a prevalência da osteoporose, no entanto, de acordo com a OMS, de 12 a 18% das mulheres com 50 anos ou mais têm osteoporose vertebral, e 8 a 22% no colo do fêmur. A OMS define, ainda, que a população idosa dos países em desenvolvimento é aquela acima de 60 anos, subindo para 65 quando se trata de países desenvolvidos¹².

A possibilidade da identificação de sinais de osteoporose sistêmica nos ossos maxilares foi enfatizada ao se demonstrar que a osteoporose sistêmica pode levar à perda óssea bucal em determinadas regiões dos maxilares. A perda dentária na região posterior pode estar associada à diminuição do nível ósseo e da densidade mineral óssea alveolar, e esta última, por sua vez, com a redução da densidade mineral óssea da vértebra lombar, havendo relação positiva entre a diminuição da massa óssea mandibular e os dentes perdidos¹³.

Em um estudo longitudinal de sete anos de seguimento de 189 mulheres na pós-menopausa que não faziam uso de estrogênio, associando perda dentária e perda mineral óssea em regiões no corpo, como colo femoral e coluna vertebral, Krall et al.¹⁴ concluíram que existe relação entre a perda óssea sistêmica e a perda dentária em mulheres na pós-menopausa.

Lopes et al., porém, em estudo com 50 mulheres na menopausa com idade entre 51 e 80 anos, concluiu que há uma fraca associação positiva e estatisticamente significativa entre a densidade mineral óssea da coluna lombar e a quantidade de dentes nas mulheres na pós-menopausa¹³.

Por outro lado, Lerner demonstrou que o tratamento com estrogênio diminui o risco de perda dentária. Também foi relatado que um baixo nível sérico de estrogênios está associado ao aumento dos sinais de inflamação na gengiva e aumento da perda óssea em torno dos dentes¹⁵.

Além disso, tem sido sugerido que fatores sistêmicos responsáveis pela osteoporose podem interagir com fatores locais (doença periodontal), aumentando o padrão de perda óssea alveolar. Um fator que tem sido relacionado a esta interação é o efeito da alteração dos níveis de estrogênio relacionada ao aumento da reabsorção óssea alveolar¹⁶.

Xerostomia

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca consequente ou não da diminuição da função das glândulas salivares, com alterações na quantidade ou na qualidade da saliva. Se a deficiência de saliva for acentuada, pode haver alterações graves na mucosa e o paciente passará a sentir grande desconforto. Além de umedecer os tecidos da cavidade oral, a propriedade lubrificante da saliva auxilia na formação e deglutição do bolo alimentar, facilita a fonética e previne danos dos tecidos causados por agentes mecânicos ou microorganismos nocivos^{7,17-20}.

A redução do fluxo salivar é bem reconhecida na literatura como uma condição que afeta diretamente a saúde oral, podendo levar a problemas digestivos, perda de peso e processos cariosos severos. Por essas razões, a presença de um dentista na equipe clínica profissional é de fundamental importância para o tratamento de pacientes portadores dessas condições²⁰.

Embora haja recentes trabalhos abordando os temas xerostomia e/ou redução do fluxo salivar e consequente aumento de cárie durante a menopausa^{6,7}, observa-se ausência de trabalhos que investiguem a influência da TH sobre essas condições.

Jansson et al., em 1999, realizou um estudo com 1.760 mulheres na pós-menopausa recente, com idade entre 53 e 54 anos, e não encontrou aumento na prevalência de xerostomia, alegando, porém, que os sintomas orais, se relacionados com a deficiência de estrogênio, poderiam aparecer alguns anos após a menopausa²¹.

Síndrome da boca ardente

De acordo com Cerchiari et al., a Síndrome da Boca Ardente (SBA) é caracterizada por dor na cavidade oral com ou sem sinais inflamatórios, mas sem lesões específicas. Acomete geralmente mulheres na faixa etária dos 40 aos 60 anos. A dor é do tipo queimação, de intensidade moderada a severa, sendo a língua o local mais acometido e podendo haver sensação dolorosa também em gengivas, lábios e mucosa jugal²².

Cherubini et al., em uma revisão de 100 pacientes com SBA, observaram que são acometidas principalmente mulheres na faixa etária entre 51 e 70 anos, achado que corrobora a informação de que a SAB ocorre com maior frequência em mulheres no período da pós-menopausa. Apesar disso, no presente estudo, 15 das 85 mulheres portadoras de SAB estavam sob TRH sem, no entanto, relatarem recidiva da sintomatologia²³.

Em estudo prospectivo realizado por Del Valle et al. com 30 mulheres diagnosticadas com SAB, observou-se que 24 (82,8%) dessas pacientes encontravam-se na pós-menopausa, o que, mais uma vez, confirma a relação entre SBA e menopausa²⁴.

Doença periodontal e menopausa

Periodontite é definida como uma inflamação nos tecidos de suporte dos dentes de caráter destrutivo e progressivo, caracterizada pela reabsorção do osso alveolar e perda do tecido de inserção dental. É considerada a maior causa de perda dental e edentulismo em adultos. A etiologia da doença periodontal associada à infecção bacteriana já está bem estabelecida. Como agentes etiológicos, podem ser citados micro-organismos subgengivais como *Porphyromonas gingivallis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e espiroquetas¹⁶.

A doença periodontal não tem apenas efeitos locais na dentição, e parece também estar associada a doenças sistêmicas, como a aterosclerose. Foi sugerido, também, que a inflamação gengival e a hiperplasia em mulheres estão associadas com as concentrações séricas dos hormônios sexuais femininos⁴.

Sabe-se que os estrogênios podem inibir os mediadores celulares da inflamação, o que leva a crer que a deficiência desse hormônio pode alterar a resposta aos produtos da placa bacteriana. Além disso, a presença de lipopolissacarídeos e endotoxinas derivadas dos micro-organismos (gram-negativas) ativa várias células do hospedeiro a liberarem citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), um dos mais potentes mediadores de reabsorção óssea, estimulando a diferenciação e ativação dos osteoclastos e inibindo também a formação óssea¹⁶.

Com base no conhecimento de que a densidade mineral óssea esquelética também pode ser relacionada com a perda óssea alveolar e a perda de inserção clínica. A osteopenia na pós-menopausa se apresenta como um fator de risco para doença periodontal¹¹.

Mafetano et al. iniciaram um estudo com 23 mulheres na menopausa com média de idade de 51,9, variando de 44 a 61 anos, e não encontraram associação entre os parâmetros clínicos periodontais e o nível de densidade mineral óssea na perda alveolar nesse período¹¹.

Tezal et al., em estudo com 70 mulheres caucasianas na pós-menopausa, com idade entre 51 e 78 anos, buscaram identificar a perda óssea sistêmica como fator de risco para doença periodontal. Os autores concluíram que a perda óssea mineral do esqueleto estava substancialmente relacionada à perda óssea alveolar interproximal e também à perda de inserção periodontal. Esses dados mostram que a osteoporose causada pela pós-menopausa é um indicador de risco para a progressão da doença periodontal²⁵.

Apesar dessas observações, a relação entre doença periodontal e osteopenia/osteoporose ainda não está bem estabelecida. Segundo Pallos et al.¹⁷, vários estudos foram desenvolvidos com o objetivo de determinar esta associação. Steinberg²⁶ demonstrou que a osteoporose não é fator etiológico da periodontite, mas pode afetar a gravidade da doença periodontal preexistente. Porém, Elders et al.²⁷ não observaram significativa correlação entre parâmetros clínicos de periodontite e a medida de massa óssea esquelética, o que sugere que esta relação não era tão importante. No entanto, não excluíram a hipótese de que a manifestação da periodontite avançada poderia estar relacionada com osteoporose.

Microbiota oral e menopausa

Segundo Marcotte et al., os dentes e a cavidade oral podem ser descritos como estruturas que oferecem muitos sítios

diferentes para a colonização por bactérias. Em contrapartida, a mucosa bucal é caracterizada por uma contínua descamação da superfície das células epiteliais que permite uma rápida eliminação de bactérias aderidas²⁸.

A densidade de micro-organismos da cavidade oral varia de acordo com fatores como saúde do indivíduo, práticas de higiene oral e dieta, mas as colônias microbianas são geralmente bastante estáveis ao longo da vida. No total, mais de 700 espécies de micro-organismos foram identificadas na cavidade oral¹⁰.

O aumento da incidência de cárie tornou-se uma importante questão de saúde bucal. Estudos baseados em culturas de micro-organismos mostram que os agentes mais envolvidos nesse processo são *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* e algumas espécies de *Actinomyces*²⁹.

Como já foi mencionado, a menopausa está relacionada à redução do fluxo salivar implicado no comprometimento de importantes propriedades de tamponamento ácido da saliva, o que resulta em quedas do pH do biofilme e seleção ecológica de bactérias, tanto as acidogênicas (formadoras de ácido) como as acidúricas, isto é, aquelas que sobrevivem bem em ambiente ácido. Nesse biofilme diferenciado, um aumento da quantidade de micro-organismos de gêneros como *Actinomyces*, *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* pode ser esperado, assim como um aumento dos níveis de desmineralização dental nessas pacientes³⁰. Esse é um dos fatores que leva aos frequentes achados na literatura que relacionam estabelecimento de processos cariosos severos com a presença de xerostomia²⁰.

São poucos os dados na literatura que relacionam os efeitos dos hormônios sexuais femininos na microbiota oral de mulheres climatéricas²¹. Assim, não se encontram registros da relação da TH com o aumento da quantidade de micro-organismos do biofilme dental, mais especificamente aqueles diretamente relacionados à formação do processo carioso, como os gêneros *Actinomyces*, *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus Acidophilus*^{6,7}.

Considerações finais

Devido ao aumento na expectativa de vida, os estudos relacionados à saúde na terceira idade tornam-se cada vez mais essenciais, principalmente os que estão relacionados à menopausa, que causa um grande impacto na qualidade de vida feminina.

São várias as alterações que sofre o organismo feminino durante a menopausa, e muitas se relacionam à saúde oral. Em nossos levantamentos, observamos que são escassos os estudos sobre as alterações sofridas pela mucosa oral, apesar de serem grandes os relatos de desconforto oral e diminuição do fluxo salivar. Além disso, é essencial o conhecimento dessas alterações teciduais, uma vez que o epitélio bucal é uma barreira contra a invasão por bactérias da cavidade oral, servindo de proteção.

Em relação à osteoporose, os dados da literatura permitem concluir que, apesar de alguns estudos discordantes, a osteoporose sistêmica pode levar à perda óssea bucal em determinadas regiões dos maxilares, bem como à perda dentária.

Já a xerostomia, apesar de ser uma das queixas mais frequentes durante a menopausa na maior parte dos estudos, ainda não estão disponíveis na literatura trabalhos que expliquem a influência da terapia hormonal sobre essas condições.

Em nossas observações à respeito da síndrome da boca ardente, encontramos grande prevalência dessa queixa em mulheres com idade entre 40 e 60 anos, o que já evidencia sua relação com a menopausa. Além disso, praticamente todos os autores que pesquisaram esse tema conseguiram estabelecer essa associação.

A partir dos estudos que associam doença periodontal e menopausa, a relação entre osteopenia/osteoporose e periodontite não está bem estabelecida. Os dados presentes na literatura são contraditórios e, enquanto alguns mostram que a osteoporose não é fator etiológico da periodontite, mas pode afetar a gravidade da doença periodontal preexistente, outros não observaram significativa correlação entre parâmetros clínicos de periodontite

e a medida de massa óssea esquelética, sugerindo que esta relação não é tão importante.

Os estudos que relacionam os efeitos dos hormônios sexuais femininos sobre a microbiota oral são ainda escassos e não avaliam a relação da terapia hormonal com o aumento da quantidade de micro-organismos do biofilme dental. Além disso, destaca-se a dependência de fatores como saúde do indivíduo, práticas de higiene oral e dieta.

Observa-se, na literatura, um aumento progressivo nos estudos sobre o tema, porém os dados são bastante conflitantes e há necessidade de pesquisas randomizadas e controladas, com casuísticas maiores e que avaliem com maior profundidade a origem das alterações que levam a toda a sintomatologia relacionada ao hipostrogenismo da menopausa e a influência da terapia hormonal.

Agradecimentos

Ao fomento concedido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo no.123134/2008-0

Referências bibliográficas

1. Takkila L, Furuholm J, Tiitinen A, Meurman JH. Oral health in perimenopausal and early postmenopausal women from baseline to 2 years of follow-up with reference to hormone replacement therapy. *Clin Oral Invest*. 2008;12:271-7.
2. Lorenzi DRS, Baracat EC, Saciloto B, Junior IP. Fatores associados à qualidade de vida após menopausa. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(5):312-7.
3. Vígeta SMG, Brêtas ACP. A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem uso ou não da terapia de reposição hormonal. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(6):1682-9.
4. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American from BONE. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(3):391-401.
5. Amadei SU, Silveira VAS, Pereira AC, Carvalho YR, Rocha RF. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. *J Bras Patol Med Lab*. 2006;42(1):5-12.
6. Rydholm M, Strang P. Physical and psychosocial impact of xerostomia in palliative cancer care: interview study. *Int J Palliat Nurs*. 2002;8(7):318-23.
7. Turner MD, Ship JA. Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc*. 2007;138 Suppl:15S-20S.
8. Brito LMO, Magalhães JDS, Brito LGO, Filho CSS, Sampaio ALO. Um estudo sobre as mulheres climatéricas atendidas no Hospital Universitário Unidade Materno-Infantil. In: 1.º Congresso Nacional de Iniciação Científica (CONIC), 2001, São Paulo. Resumos do 1.º Congresso Nacional de Iniciação Científica (CONIC), 2001. v. 2. p. 386-386.
9. Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjänen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas*. 2000;36(2):131-7.
10. Meurman JH, Tarkkila L, Tiitinen A. The menopause and oral health. *Maturitas*. 2009;63(1):56-62.
11. Mafetano LR, Souza DM, Perozini C, Pallos D. Influência dos níveis de densitometria mineral óssea na perda óssea alveolar e parâmetros clínicos periodontais em mulheres na pós-menopausa. *Revista da AMRIGS*. 2007;51(4):280-4.
12. Torres JM, Urena SG. Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int*. 2004;15(8):625-32.
13. Lopes FF, Loureiro HF, Pereira FV, Pereira LA, Alves MC. Associação entre osteoporose e doença periodontal em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(8):379-83.
14. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int*. 1996;59(6):433-7.
15. Lerner UH. Bone remodeling in postmenopausal osteoporosis. *J Dent Res*. 2006;85(7):584-95.

16. Pallos D, Ceschin A, Victo GA, Bulhões RC, Quirino MRS. Menopausa: fator de risco para doença periodontal? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(5):292-7.
17. Farsi NM. Signs of oral dryness in relation to salivary flow rate, pH, buffering capacity and dry mouth complaints. *BMC Oral Health.* 2007;7:15.
18. Feio M, Sapeta P. Xerostomia em cuidados paliativos. *Acta Med Port* 2005;18:459-66.
19. Flink H. Studies on the prevalence of reduced salivary flow rate in relation to general health and dental caries and effect of iron supplementation. *Swed Dent J Suppl.* 2007;(192):3-50.
20. Wick JY. Xerostomia: causes and treatment. *Consult Pharm.* 2007; 22(12):985-92.
21. Jansson C, Johansson S, Lindh-Åstrand L, Hoffmann M, Hammar M. The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas.* 2003;45(2):129-35.
22. Cerchiari DP, Moricz RD, Sanjar FA, Rapoport PB, Moretti G, Guerra MM. Síndrome da boca ardente: etiologia. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(3):419-24.
23. Cherubini K, Maidana JD, Weigrt KL, Figueiredo MA. Síndrome da ardência bucal: revisão de cem casos. *Revista Odonto Ciência.* 2005;20(48):109-13.
24. Del Valle AE, Urizar JMA, Martinez-conde R, Goikouria MAE, Pujana OS. Síndrome de boca ardiente en el país vasco: estudio preliminar de 30 casos. *Medicina Oral.* 2003;8:84-90.
25. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AL, Dunford R, Genco R. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *Journal of Periodontology.* 2000;71(9): 1402-98.
26. Steinberg BJ. Women's oral health tissues. *J Dent Educ.* 1999; 63(3):271-5.
27. Elders PJ, Habets LL, Netelenbos JC, van der Linden LW, van der Stelt PF. The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age. *J Clin Periodontol.* 1992;19(7):492-6.
28. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 1998;62(1):71-109.
29. Preza D, Olsen I, Willumsen T, Boches SK, Cotton SL, Grinde B, et al. Microarray analysis of the microflora of root caries in elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(5):509-17.
30. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.* 1994;8(2):263-71.

Recebido em: 14/07/09

Aprovado para publicação: 21/08/09

Exercício físico como coadjuvante no tratamento dos sintomas da endometriose: revisão de literatura

Physical exercise as adjuvant in the treatment of symptoms of endometriosis: review of literature

Ana Cristina Falcade¹, Vivian Ferreira do Amaral²



Vivian Ferreira do Amaral é Doutora em Ginecologia e Obstetrícia; Professora Adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) e da Universidade Federal do Paraná (UFPR), e Coordenadora do Ambulatório de Endometriose e Infertilidade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

Resumo

A endometriose é uma moléstia benigna que afeta de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva com prevalência elevada e que promove profundas alterações no âmbito social, físico e psicológico dessas pacientes. Há muito tempo se sabe do efeito benéfico dos exercícios físicos como prevenção e mesmo como coadjuvante no tratamento de inúmeras doenças. O objetivo desta pesquisa foi identificar e analisar estudos de impacto científico que abordassem os efeitos da atividade física sobre os sintomas da endometriose. Foi realizada uma revisão da literatura nacional e internacional em bases de dados como Scielo, Lilacs, Medline, Pubmed e Medscape, Redalix, Google Acadêmico e biblioteca digital da Unicamp, com busca realizada por meio das palavras-chave “endometriose” e “exercício físico”, por trabalhos publicados entre 1966 e 2009. Os resultados mostraram a necessidade de novos estudos prospectivos que relacionem os benefícios do exercício físico sobre os sintomas específicos da endometriose.

Unitermos: Endometriose; Exercício.

Abstract

Endometriosis is a benign disease that affects 10 to 15% of women in the reproductive age, with a high prevalence, and that causes deep changes in the social, physical and psychological aspects of these patients. Since a long time the beneficial effects of exercise as prevention and even as the treatment of many diseases is known. The objective of this paper was to identify and analyze studies of scientific impact that assessed the effects of physical activity on the symptoms of endometriosis. A literature review was carried out in national and international databases, such as SciELO, Lilacs, Medline, Pubmed and Medscape, Redalix, Google Scholar and Digital Library of Unicamp, as the keywords “endometriosis” and “exercise” was employed in the search for papers published between 1966 and 2009. The results emphasize the importance of further prospective studies that correlate the benefits brought by physical exercises on the endometriosis-specific symptoms.

Uniterms: Endometriosis; Exercises.

¹ Fisioterapeuta especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória e Acupuntura pelo Colégio Brasileiro de Estudos Sistêmicos (CBES) – Curitiba (PR), Brasil.

² Doutora em Medicina na área de Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP); Professora adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) e da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Vivian Ferreira Amaral – Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Rua Imaculada Conceição, 1.155 – Prado Velho – CEP 80215-901 – Curitiba (PR), Brasil – Fone: (41) 271- 2285 / Fax: (41) 271-1657 – E-mail: v.amaral@pucpr.br

Introdução

A endometriose consiste na presença de endométrio, caracterizado por glândulas e/ou estroma, em locais fora do útero, essa manifestação atípica induz uma reação inflamatória crônica que provoca episódios dolorosos constantes¹. Um estudo sobre o perfil e o estilo de vida das mulheres que manifestam a endometriose revelou que 90% delas tinham depressão, um transtorno que deve ser também tratado e não apenas entendido como um resultado esperado do sofrimento decorrente da cronicidade do sintoma doloroso². Essa condição é observada em mulheres em idade reprodutiva e oriundas de todos os grupos étnicos e sociais³. A endometriose é uma doença progressiva que pode provocar lesões no aparelho reprodutor feminino, manifestações dolorosas e infertilidade⁴. Sua prevalência é bastante elevada, especialmente em pacientes portadoras de infertilidade e dor pélvica crônica⁴.

Dentre os sintomas principais da endometriose, pode-se citar a dor pélvica crônica, que é uma doença comum com duração de mais de seis meses e que acomete 3,8% das mulheres⁵. Por se tratar de uma patologia complexa, muitas pacientes com endometriose ficam sem o diagnóstico específico e, conseqüentemente, sem um tratamento apropriado⁶. Devido a isso, nota-se a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para buscar a promoção da melhoria global na qualidade de vida das pacientes, pois as mulheres muitas vezes se frustram quando procuram compreender a sua dor e uma maneira como controlá-la⁷.

Muitas mulheres com dor pélvica crônica têm endometriose e, portanto, um componente inflamatório importante⁸. Além disso, qualquer estrutura abdominopélvica pode estar envolvida na etiologia da dor pélvica crônica⁹. É necessário tratar a mulher globalmente e não apenas o órgão acometido¹⁰. Torna-se importante dar adequada atenção aos aspectos psíquicos e ambientais envolvidos no processo, já que há um aumento na demanda por serviços de saúde que oferecem uma gama completa de tratamentos¹¹.

Dentre as estruturas acometidas pela endometriose destacam-se principalmente órgãos do trato genital superior, vasos sanguíneos, músculos e fâscias da parede abdominal e do assoalho pélvico, bexiga, ureteres e trato gastrointestinal, em uma proporção onde o trato gastrointestinal está acometido em 37% dos pacientes com endometriose diagnosticada e, em 90% destes casos, o reto e/ou sigmoide são as partes afetadas¹². O tratamento consiste em conduta médica cirúrgica ou clínica, as quais têm como objetivo principal eliminar ou diminuir os depósitos de endométrio ectópico¹³. Nestes casos, o estado clínico está relacionado à dor na região pélvica, dispareunia de profundidade e mudanças nos hábitos intestinais, tais como sangramento e dor na evacuação, especialmente durante a menstruação¹⁴. Além

disso, também se apresenta com outros sintomas debilitantes, como graves cólicas menstruais, dispareunia e infertilidade¹⁵.

A mudança de hábitos alimentares (menos gordura, mais vitaminas C e E) e a prática de exercícios físicos para, entre outras coisas, diminuir o estresse podem mudar o padrão de incidência de problemas hormonais¹⁶. A endometriose relaciona-se ao estresse, à ansiedade e ao estilo de vida em especial nas grandes cidades, e ocorre principalmente em mulheres que nunca tiveram filhos¹⁶.

Material e método

Para a efetivação do presente trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando-se as palavras-chave “endometriose” e “exercício físico”. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura nacional e internacional, com busca realizada em documentos relevantes identificados por meio eletrônico de varredura nos indexadores Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), PubMed, Lilacs (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde), Cochrane, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Bireme, Redalib (Rede de Revistas Científicas da América Latina e Caribe, Espanha e Portugal), Google Acadêmico e Biblioteca Digital da Unicamp (Universidade Estadual de Campinas, SP), por trabalhos publicados no período de 1966 a 2009 em português, inglês e espanhol.

Resultados

O estudo de Dhillon e Holt abordou o exercício físico como responsável por benefícios sobre a endometriose através da diminuição da estimulação ovariana e conseqüente regulação de estradiol, centrando-se especificamente na endometriose ovariana (endometriomas), e selecionou mulheres com idade entre 18 e 39 anos com casos recém-diagnosticados e examinou uma ampla gama de atividades físicas variando níveis de intensidade, duração e frequência. As mulheres que relataram os gastos com maior número de horas envolvidas na atividade de alta intensidade (média de 2,5 horas por semana) tiveram risco reduzido de endometrioma. As mulheres envolvidas em atividades moderadas ou leves não apresentavam diferença de risco em relação àquelas que não relataram nenhuma atividade física. Para avaliar os efeitos da atividade física, os autores focaram-se apenas nas mulheres que participaram de atividade de alta intensidade por pelo menos, 30 minutos, três ou mais vezes por semana, e dez ou mais meses por ano. O risco de endometrioma foi significativamente reduzido em 70% com relação aos exercícios de alta intensidade em comparação a mulheres que declaram não fazer atividade de alta intensidade durante os dois anos anteriores à pesquisa.

Além disso, na medida em que a menstruação retrógrada desempenha um papel no desenvolvimento da endometriose, a melhora das irregularidades menstruais ao longo do tempo com o exercício poderia baixar o risco do desenvolvimento de endometriose ovariana.

Dentre os trabalhos não diretamente relacionados a esta revisão, mas que citam algum tipo de exercício, encontra-se o de Loreçatto et al., que delineou um estudo no qual participaram 128 mulheres no Ambulatório de Endometriose da Universidade Estadual de Campinas, destacando-se a fisioterapia através de exercícios isométricos e isotônicos que visavam a atuar nos encurtamentos musculares e nas retrações provocadas pela posição antálgica, além de buscar elevar a liberação de beta-endorfinas por meio de exercícios de deslocamentos e atividades lúdicas em clima de descontração e relaxamento, sempre associados a música e movimento. A comparação entre os grupos (que receberam ou não a intervenção multidisciplinar de apoio psicológico e físico) permitiu observar diferenças significativas entre os escores de dor e depressão nas mulheres.

Em relação ao efeito psiconeurofisiológico das endorfinas liberadas pelo exercício físico, há conflitos de opinião e muito ainda a ser discutido. Não foram encontradas na literatura revisada evidências que proporcionassem consistência científica à hipótese das endorfinas, bem como não há como se levar em conta somente as endorfinas como responsáveis pelas alterações psicológicas positivas que as atividades físicas ou exercícios agudos possam causar. Além disso, em um dos estudos encontrados, afirmou-se que o exercício físico aeróbico de intensidade moderada, mantido por mais de dez minutos, pode ativar os mecanismos endógenos de controle da dor, mas tal estudo tem o viés de ter sido realizado somente com pessoas saudáveis.

Estudo prospectivo com 104 mulheres diagnosticadas com endometriose, realizado por Sepulcri e Amaral, demonstrou que as queixas relacionadas às limitações físicas aumentaram em paralelo com a intensidade da dor. Além disso, os autores afirmaram que a avaliação do perfil emocional e da qualidade de vida devem ser incluídas na abordagem racional da endometriose.

Já é conhecido que no organismo ocorrem adaptações e benefícios físicos e mentais devido ao praticante de exercício físico e das melhorias que algumas dessas adaptações trazem à saúde física e mental do praticante, e considerando-se a atividade física aguda (efeitos notados de três a seis horas após o exercício) e crônica (efeitos notados de cinco dias a oito semanas após o início do treino). Os resultados consensuais sobre o efeito da atividade física em relação a níveis de neurotransmissores são apresentados na Tabela 1.

Dillon e Holt avaliaram os efeitos da atividade de alta intensidade e notaram que as mulheres que relataram ter gasto maior número de horas com atividade física de alta intensidade (média

Tabela 1 – Efeitos do exercício físico nos níveis de serotonina (5-HT)*

Exercício agudo		Exercício crônico	
Área	Resultado	Área	Resultado
Todo cérebro	↑ 5- HT corrida, 3h ↑ 5- HT natação, até exaustão, 15°C 15-30' e 23°C, 4-6h	Todo o cérebro Cerebelo Mesencéfalo	↑ 5- HT ↑ 5- HT ↑ 5- HT (8 sem, 5 dias, 30')
Estriado	↑ 5-HIAA	Todo cérebro	↓ 5- HT durante o exercício
TcC	↔ 5- HT		↑ TRP, 5- HT e 5 HIAA após recuperação
Hipotálamo	↔ 5- HT (corrida, 36 m/min)		(5 dias, 1h, 20 m/min)
Hipotálamo	↑	Córtex	↑ 5- HT ↑ 5- HIAA
TcC	↑	Hipocampo	↔ 5- HT 5- HIAA
Hipocampo	↔	hipotálamo	↓ 5- HT ↑ 5- HIAA
Córtex	↔ (natação, 1h)	Tronco cerebral	↓ 5- HT ↓ 5- HIAA (4 sem, 6 dias, 30', 7 dias) após ultima sessão
Estriado	↑ 5 – HIAA e 5 HT	Sistema límbico	↓ sig 5- HT e 5 – HIAA (1 a 2 h)
Mesencéfalo		TcC	↓ sig 5– HIAA (48h)
Hipocampo		Estriado Córtex	(5 semanas) Treino

Fonte: Adaptado de Ferreira SE, Tufik S e Mello MT.

* 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); 5- HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético.

de 2 horas e 50 minutos por semana) tiveram um risco reduzido de endometrioma, sendo que a maior diminuição no risco foi observada em mulheres envolvidas em atividade de alta intensidade durante o período de dois anos (uma média de três ou mais vezes por semana), essas mulheres tinham 76% menos probabilidade de serem diagnosticadas com endometrioma do que as mulheres que não se envolveram em nenhum tipo de atividade física de alta intensidade. Ainda para os mesmos autores, a atividade física nas idades de 12 a 21 anos não foi associada ao risco de endometrioma quando focaram a atividade de alta intensidade, bem como não houve redução significativa no risco de endometrioma em associação ao aumento da duração ou frequência da atividade física, como pode ser visto na Tabela 2.

Discussão

Sabe-se que o papel de fatores exógenos, tais como os exercícios físicos, no desenvolvimento da endometriose são muito discutidos, mas ainda não bem compreendidos¹⁵. A maioria das pesquisas aponta a influência que os aspectos emocionais, físicos, alimentares, profissionais e familiares têm sobre males como ovários policísticos, endometriose e infertilidade, mas a patologia ainda possui causa obscura e, dentre as teorias mais aceitas, estão a menstruação retrógrada e a imunológica¹⁶.

Tabela 2 – Análise multivariada do risco relativo* ajustado do desenvolvimento de endometrioma e atividade física em mulheres com idade entre 12 e 21 anos

Nível de atividade física	casos † (n=72)	%§	Número controle † (n= 635)	%§	OR±	CI95%±
Alguma atividade física						
Não	25	34,7	239	37,6	1,00	
Sim	47	65,3	396	62,4	1,27	0,75-2,15
Atividades de intensidade Baixa, média e alta	25	34,7	239	37,6	1,00	
Exclusivamente baixa	6	8,3	26	4,1	2,35	0,88-6,28
Média ou média baixa	7	9,7	64	10,1	1,15	0,47-2,80
Somente alta	34	47,2	306	48,2	2,29	0,68-2,08
Número total de horas de Alta intensidade entre idade de 12 e 21 anos	38	52,8	329	51,8	1,00	
≤240	13	18,1	101	15,9	1,19	0,61-2,34
>240-816	12	16,7	101	15,9	1,13	0,56-2,28
>816	9	12,5	104	16,4	0,82	0,38-1,77
Número total de vezes de alta Intensidade entre idade de 12 e 21 anos	38	52,8	329	51,8	1,00	
≤240	11	15,3	111	17,5	0,94	0,46-1,91
>240-732	18	25,0	95	15,0	1,80	0,97-3,35
>732	5	6,9	1000	15,8	0,47	0,18-2,23

Fonte: adaptado de Dhillon PK e Holt VL.

* Modelo incondicional de regressão logística para a atividade física entre as idades de 12 e 21 anos foram ajustadas para a idade (contínua); † análise restrita a mulheres com idade entre 24 anos ou mais; ‡ OR: odds ratio; § algumas porcentagens não totalizam 100 devido ao arredondamento. Tertiles baseados na distribuição entre os controles.

IC: intervalo de confiança.

O atendimento multiprofissional tem demonstrado ser de grande importância no tratamento e seguimento de mulheres com endometriose, onde se resgata a visão global do ser humano e suas apresentações como resultantes de um conjunto biopsicosocial¹⁷.

De modo geral, observa-se que a mulher com endometriose apresenta baixos índices de qualidade de vida, e nota-se um resultado significativamente superior no componente “saúde mental” nas mulheres que fazem exercícios regularmente¹⁸.

Um outro estudo revela que os mecanismos pelos quais a atividade física melhora a saúde mental ainda também são pouco conhecidos¹⁹. Mas, o efeito da atividade física pode ser moderador no controle da depressão e ainda reduz a confusão, a fadiga e a tensão²⁰.

A endometriose provoca uma sintomatologia dolorosa crônica na região pélvica e esse estímulo doloroso é potencialmente capaz de agir como estressor físico, químico e psicológico, desencadeando a reação de estresse com estímulo constante sobre o eixo hipotálamo-hipófise-córtex adrenal o que pode levar a prejuízo na qualidade de vida²¹.

Os exercícios de alta intensidade (acima de 70% VO₂ máximo) e/ou de longa duração otimizam a liberação de endorfinas,

apontando indicações para a prescrição de exercícios físicos com o objetivo de promover melhorias psicológicas. Mas a hipótese das endorfinas é suportada por alguns e rejeitada por outros estudos²². Mas Souza afirma que o exercício físico, principalmente o aeróbico, age como modulador do aspecto desagradável da dor através do córtex, motivador psicológico e da dopamina; no sistema nervoso autônomo (dopamina e opioides); nos mecanismos descendentes (noradrenalina, serotonina e peptídeos opioides); na medula espinhal, (opioide, gaba, fibras Aδ)²³. A mesma autora afirma que, ao contrário do que era proposto na década de 1990, o exercício aeróbico não precisa ser de alta intensidade ou de intensidade submáxima para exercer um efeito sobre a dor²³. Estudos realizados nos últimos cinco anos mostram que o exercício físico aeróbico de intensidade moderada, mantido por mais de dez minutos, pode ativar os mecanismos endógenos de controle da dor (em indivíduos saudáveis)²³.

A elucidação diagnóstica tardia devido as características peculiares da doença e a escolha de um tratamento adequado muitas vezes leva à cronificação dos sintomas dolorosos, dificultando a resolução do problema²⁴. Os modelos terapêuticos levam efeitos colaterais que influem na qualidade da vida destas pacientes, trazendo limitação física e social e, conseqüentemente, comprometimento psicossomático²⁴.

A prática de exercícios aeróbicos que melhoram a imunidade e aumentam a capacidade de suportar a dor associada a um ritmo tranquilo de vida servem como prevenção da endometriose²⁵.

Há muito se sabe das adaptações que ocorrem no organismo devido ao exercício físico, bem como seus benefícios funcionais^{26,27}. Dessa forma, a atividade física tem sido relatada a reduzir os sintomas de depressão e ansiedade e melhorar a lidar com o stress, logicamente, muitos pesquisadores têm tentado então determinar os mecanismos fisiológicos que são responsáveis por esse efeito de elevação do exercício e dentre as hipóteses atuais, as relativas à endorfina e os sistemas de monoaminas ter recebido uma grande atenção²⁸.

É conhecido que ocorrem algumas adequações no organismo resultante dos exercícios físicos, e estes podem ser resultantes de uma atividade física aguda ou crônica^{29,30}. E ele é uma meio importante para estimular os processos cerebrais influencia os sistemas centrais dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico³¹.

Existe a afirmação da necessidade de se conhecer e avaliar o perfil emocional bem como a qualidade de vida de mulheres com endometriose, com o intuito de se diminuir o dano funcional de pacientes com essa doença³². E associado ao exposto anteriormente, a atividade física parece ser benéfica para reduzir os índices de endometriose quando praticada precocemente, pois promove a melhora imunológica e a redução do estradiol devido à liberação de beta-endorfinas que inibem o GnRH, conhecido como hormônio liberador de gonadotrofina, e, por

consequência, o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, o que parece explicar a menor incidência em mulheres que praticam a atividade física regular³³.

Em relação aos exercícios aeróbios, tem sido recomendado que eles sejam realizados de três a seis vezes por semana, com intensidade de 40 a 85% da frequência cardíaca de repouso, (40 a 85% do VO_2 máximo, ou 55 a 90% da frequência cardíaca máxima ou nível 12 a 16 na escala de Borg), e duração de 20 a 60 minutos³⁴. Pelo fato de maiores intensidades de exercício estarem associadas a maior risco cardiovascular e lesão ortopédica, assim como à menor aderência a programas de atividade física, recomenda-se que programas direcionados a indivíduos sedentários e com fatores de risco para doença cardiovascular enfatizem intensidade moderada (50 a 70% da frequência cardíaca de repouso e níveis 12 a 13 na escala de Borg) e prolongada duração (30 a 60 minutos)³⁴. A recomendação atual para a prática de exercício resistido é de uma série de 8 a 12 repetições (10 a 15 para indivíduos acima de 50/60 anos) com 50 a 70% da carga máxima (13 a 15 na escala de Borg) e realizadas com 8 a 10 exercícios que trabalhem todos os grandes grupos musculares de duas a três vezes por semana, no entanto, esta recomendação toma por base apenas os melhoramentos na força e resistência muscular³⁴.

Conclusão

Foi possível observar o quanto é escassa a literatura científica que trata dos efeitos da atividade física sobre os sintomas da endometriose, bem como sobre o mecanismo da possível melhora da saúde mental.

A maioria dos trabalhos aborda a endometriose de forma ampla e voltada sempre ao tratamento convencional, medicamentoso e cirúrgico, enquanto poucos estudos se limitam a citar os benefícios imunológicos e sobre o estradiol da atividade física regular preventiva.

Percebe-se, também, que os estudos encontrados não apresentam dados específicos sobre os possíveis efeitos da atividade física na mulher com endometriose e, além disso, não há nenhum estudo que especifique qual o tipo atividade física teria maior impacto benéfico sobre essa doença.

O único estudo que abordou especificamente um tipo de atividade física, de Dhillon e Holt, concluiu que, embora os ovários sejam o local mais comum para os implantes de endometriose, a etiologia da endometriose ovariana pode ser diferente da doença que se desenvolve em outros locais, especialmente quando o seu único sistema endócrino ambiente é considerado. Diferentes microambientes podem implicar diferentes vias de causalidade para o desenvolvimento e manutenção de endometriose. Há uma necessidade de investigar os benefícios potenciais da atividade física vigorosa em outros locais também afetados pela endometriose.

Dentre os outros trabalhos encontrados, não houve outros achados significativos de estudos cientificamente relevantes e específicos sobre a atividade física e seus efeitos sobre os sintomas da endometriose.

Além disso, os estudos disponíveis sobre o efeito da atividade física sobre neurotransmissores também são de caráter generalista, sendo que não foi encontrado nenhum estudo específico sobre níveis de neurotransmissores liberados pela atividade física e sua relação com a endometriose.

Desta forma, com a realização desta revisão, foi possível notar as evidências de que os exercícios físicos realmente podem promover benefícios em relação aos sintomas da endometriose e principalmente à depressão. Além disso, nota-se que a atividade física gera melhorias na qualidade de vida dessas mulheres, mas também fica clara a necessidade de mais estudos corretamente projetados, executados e randomizados, sem o viés de poucos indivíduos testados, assim como ensaios controlados para determinar e quantificar os reais benefícios da atividade física na endometriose.

Referências bibliográficas

1. Abrão MS, Abrão CM, Reiss RW, Vasconcelos E. Ansiedade, estresse e endometriose. In: Abrão MS. Endometriose: uma visão contemporânea. Revinter; 2000. p. 249-57.
2. Loreçatto C, Veira MJ, Pinto CL, Petta, CA. Avaliação da frequência de depressão em pacientes com endometriose e dor pélvica. Rev Bras Ginecol Obstet. 2002;48(3):217-21.
3. Navarro PA, Barcelos ID, Rosa e Silva JC. Tratamento da Endometriose. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(10):612-23.
4. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Human Reproduction. 2005;20(10):2698-704.
5. Howard FM. Clinical gynecologic series: an expert's view Chronic Pelvic Pain. 2003;101(13):594-611.
6. Farquhar C, Latthe P. Practice Chronic pelvic pain: a etiology and therapy. Reviews in Gynaecological and Perinatal. 2006;6(3-4): 177-84.
7. Nogueira OB, Reis FJ, Polineto OB. Abordagem da dor pélvica crônica em mulheres. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(12):733-40.
8. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008;111(1):88-96.

9. Melchor HB, Castro MD. Obstrucción intestinal debido a endometriosis ileal: reporte de um caso y revision bibliográfica. *Acta Médica Costarricense*. 2003;45(3):117-9.
10. Abrão MS, Dias Jr. JA, Podgaec S. Endometriose, a mulher moderna e o Brasil. *Prática hospitalar*. 2007;IX(50):73-7.
11. Stones RW, Price C. Health services for women with chronic pelvic pain. *Journal of Royal Society of Medicine*. 2002;95(11):531-5
12. Nasir L, Bope E. Management of Pelvic Pain from Dysmenorrhea or Endometriosis *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2004;17:43-7
13. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Ver*. 2007;(4):19-30. Epub.
14. Abrão MS, Gonçalves MO, Podgaec S, Klajner S. Dor epigástrica relacionada ao período menstrual pode ser um sinal de endometriose intestinal. *Medical Journal*. 2008;126(4):242-4.
15. Dhillon PK, Holt VL. Recreational physical activity and endometrioma risk. *American Journal of Epidemiology*. 2003;158(2):56-64.
16. Menezes A. Pesquisa vincula excesso de peso e má qualidade de vida a doenças hormonais. *Ciência e Cultura*. 2005;57(1):15-6.
17. Loreçatto C, Veira MJ, Pinto CL, Petta CA. Avaliação de dor e depressão em mulheres com endometriose após intervenção multiprofissional em grupo. *Rev Assoc Med*. 2007;53(5):433-8.
18. Marques AA. Qualidade de vida de mulheres com endometriose através do SF-36. [dissertação]. Campinas (SP): Unicamp; 2002.
19. Lane A, Lovejoy DJ. The effects of exercise on mood changes: the moderating effect of depressed mood. *J Sports Med Phys Fitness*. 2001;41(4):539-45.
20. Fontaine K. Physical activity improves mental health. *Phys Sports Med*. 2000;28:83-4.
21. Petrelluzzi KFS. Dor, estresse e qualidade de vida em mulheres com endometriose: avaliação de um protocolo de intervenção [dissertação]. Campinas (SP): Unicamp; 2005.
22. Werneck FZ, Bara Filho MG, Ribeiro LCS. Mecanismos de melhoria do humor após o exercício: revisando a hipótese das endorfinas. *R Bras Ci Mov*. 2005;13(2):135-44.
23. Souza JB. Poderia a atividade física induzir analgesia em pacientes com dor crônica? *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(2):145-50.
24. Telles ER, Amaral VR. Neurofisiologia da dor na endometriose pélvica. *Femina*. 2005;33(10):753-8.
25. Sepulcri RP. Avaliação dos sintomas depressivos, ansiosos e da qualidade de vida em mulheres com endometriose pélvica [dissertação]. Curitiba (PR): PUC-PR; 2007.
26. Ferreira SE, Tufik S, Mello MT. Neuroadaptação: uma proposta alternativa de atividade física para usuários de drogas em recuperação. *Rev Bras Ciê e Mov*. 2001;9(1):31-9.
27. Samulski D, Lustosa L. A importância da atividade física para a saúde e a qualidade de vida. *Revista de Educação Física e Desportos*, 1996;12(1):60-70.
28. Chaouloff F. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physical Scandinavia*. 1989;137(1):1-13.
29. Chaouloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(1):58-62.
30. Dishman RK. Brain monoamines, exercise, and behavioral stress: animal models. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(1):63-74.
31. Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med*. 1995;20(3):160-88.
32. Sepulcri RP, Amaral VF. Avaliação dos sintomas depressivos, ansiosos e da qualidade de vida em mulheres com endometriose pélvica. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;142 Suppl1: S53-6.
33. Marques MR. Endometriose e infertilidade: revisão sistemática da literatura e relatos de casos [monografia]. Florianópolis (SC): UFSC; 2005.
34. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(4):319-24.

Recebido em: 04/06/09

Aprovado para publicação: 13/08/09

XXIV Congresso Brasileiro de Reprodução Humana

Contagem regressiva para o maior evento da reprodução humana assistida brasileira

De 24 a 27 de novembro, Goiânia sedia o XXIV Congresso Brasileiro (Teórico e Prático) de Reprodução Humana da SBRH, evento referência da especialidade no País e um dos maiores da América Latina. Com programação científica de alto nível, integrada por temas como reprodução assistida, medicina fetal, endoscopia (laparoscopia e histeroscopia), contracepção, climatério e mama, o congresso contará também com uma parte prática, quando os participantes poderão ver de perto os assuntos abordados na parte teórica, com transmissão ao vivo para os auditórios. Também estão previstos dois auditórios independentes para encontros do tipo "hands-on". "Mais uma vez o CBRH será um momento privilegiado de atualização, troca de experiências, confraternização e construção de novas amizades", garante Waldemar Naves do Amaral, presidente da SBRH.

O evento, que em novembro colocará Goiânia no centro

nacional das discussões sobre as novas técnicas e avanços da reprodução humana assistida, será realizado no Centro de Convenções e reunirá renomados especialistas brasileiros, além de consagrados convidados internacionais. Já confirmaram presença no congresso os conceituados médicos Ashok Agarwal (EUA), Renato Fanchin (França), Gian Carlo Di Renzo (Itália), Antonio Pellicer (Espanha), Antônio Setubal (Portugal), Juan Carlos Mannara (Argentina), Mario Palermo (Argentina), Roberto Cocco (Argentina) e Fidel Cano (Colômbia). "A comissão organizadora, que tem como presidente de honra o especialista Nilson Roberto de Melo (SP), e a SBRH não tem poupadia dedicação para que esta edição de nosso congresso seja um marco na história da especialidade no Brasil", conclui Waldemar Amaral.

Inscrições: www.sbrhcongresso2010.org.br. Mais informações: (62)3092-5407 e congresso2010@sbrh.org.br

XXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO HUMANA

24/11/2010 **CONFERÊNCIA DE ABERTURA**

"SEXUALIDADE: PERFUME DE MULHER"

24/11/2010 **PRÉ-CONGRESSO (REPRODUÇÃO HUMANA)**

CURSO I - INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

CURSO II - LABORATÓRIO EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA

25/11/2010 **PRÁTICA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

PRÁTICA DE FIV

25/11/2010 **CONFERÊNCIA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

25/11/2010 **MESA REDONDA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

PACIENTES EM PROGRAMA DE FIV, COMO CONDUZIR NA PRESENÇA DE:

- ENDOMETRIOMA OVARIANO
- HIDROSSALPINGE
- MIOMA E PÓLIPO ENDOMETRIAL

25/11/2010 **SIMPÓSIO PATROCINADO**

BAYER SCHERING

25/11/2010 **PONTO E CONTRA PONTO (REPRODUÇÃO HUMANA)**

O PROTOCOLO IDEAL PARA HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA NA MÁ/NORMO E HIPERRESPONDIDORA. AGONISTA X ANTAGONISTA

25/11/2010 **PRÁTICA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

ENDOCEPTIVO - "MIRENA"

25/11/2010 **CONFERÊNCIA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

FALHAS DE IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA - ONDE ESTÁ O PROBLEMA? O QUE FAZER?

25/11/2010 **MESA REDONDA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

O MELHOR RESULTADO EM FIV

- EM BUSCA DA INDUÇÃO IDEAL
- EM BUSCA DO EMBRIÃO IDEAL
- EM BUSCA DA TRANSFERÊNCIA E SUPLEMENTAÇÃO IDEAL

25/11/2010 **SESSÃO INTERATIVA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

FATOR MASCULINO

26/11/2010 **PRÁTICA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

PRÁTICA DE FIV

26/11/2010 **CONFERÊNCIA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

REPRODUÇÃO HUMANA EM MULHERES ACIMA DOS 40 ANOS

26/11/2010 **MESA REDONDA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

INVESTIGAÇÃO EM REPRODUÇÃO HUMANA

- FATOR MASCULINO
- FATOR FEMININO
- CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO COITO PROGRAMADO, IUI, FIV

26/11/2010 **PONTO E CONTRA PONTO (REPRODUÇÃO HUMANA)**

SUPER ICSI. SIM X NÃO

26/11/2010 **SIMPÓSIO PATROCINADO**

FERRING

26/11/2010 **CONFERÊNCIA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

MATURAÇÃO OVOCITÁRIA E FOLICULAR IN-VITRO

26/11/2010 **MESA REDONDA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

SITUAÇÕES NÃO CONSENSUAIS EM RH

- ATÉ ONDE O ESPERMOGRAMA PODE DEFINIR A CONDUTA EM REPRODUÇÃO HUMANA
- A ORIGEM DA SOP
- PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS RECIDIVAS EM ENDOMETRIOSE PÉLVICA

26/11/2010 **SESSÃO INTERATIVA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

GENÉTICA E DST EM REPRODUÇÃO HUMANA

27/11/2010 **CONFERÊNCIA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

ABORTAMENTO RECORRENTE: EVIDÊNCIAS ATUAIS

27/11/2010 **MESA REDONDA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

OVODOAÇÃO

- ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS E TÁTICAS PARA INCENTIVAR A OVODOAÇÃO
- COMO SINCRONIZAR DOADORA DE ÓVULO PARA RECEPTORA
- CESSÃO TEMPORÁRIA DO ÚTERO

27/11/2010 **CONFERÊNCIA (REPRODUÇÃO HUMANA)**

O IMPACTO DO ENVELHECIMENTO NA INFERTILIDADE MASCULINA

24/11/2010 **PRÉ-CONGRESSO (MEDICINA FETAL)**

"FETAL TEST"

25/11/2010 PRÁTICA (MEDICINA FETAL)
USG 1º TRIMESTRE
25/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
PESQUISA DE CÉLULAS FETAIS EM SANGUE MATERNO: ATUALIDADES E PERSPECTIVAS
25/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL)
INFECÇÕES CONGÊNITAS: RASTREAMENTO E CONDUTA
• TOXOPLASMOSE
• RUBÉOLA E CITOMEGALOVIRUS
• SÍFILIS
25/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
ULTRASSONOGRÁFIA TRIDIMENSIONAL E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM MEDICINA FETAL
25/11/2010 SESSÃO INTERATIVA (MEDICINA FETAL)
O CORAÇÃO FETAL
25/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL)
GESTAÇÃO MÚLTIPLA (VISÃO DO FETOLOGO / VISÃO DO OBSTETRA)
• ULTRASSOM NA GESTAÇÃO MÚLTIPLA
• SÍNDROME DE TRANSFUÇÃO FETO-FETAL
• REDUÇÃO EMBRIONÁRIA
25/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
ÁCIDO FÓLICO / VITAMINAS E PRÉ-NATAL (DOSE E TEMPO DE USO)
26/11/2010 PRÁTICA (MEDICINA FETAL)
USG - ANOMALIAS FETAIS
26/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
ULTRASSONOGRÁFIA MORFOLÓGICA FETAL
26/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL)
VITALIDADE FETAL E ALOIMUNIZAÇÃO RH
• TESTE DE COOMBS INDIRETO / MOBILOGRAMA / AMMIOCENTESE
• DOPPLERVELOCIMETRIA
• CORDOCENTESE X TRANSFUÇÃO INTRA-UTERINA
26/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
TERAPÊUTICA FETAL INVASIVA FETOSCOPIA
26/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
DILEMAS NO LAUDO ECOGRÁFICO
26/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL)
RASTREAMENTO DAS ANEUPLOIDIAS (MÉTODOS BIOQUÍMICOS E MÉTODOS BIOFÍSICOS)
• IDENTIFICAÇÃO DA GESTANTE RISCO PARA CROMOSSOMOPATIAS E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS
• MÉTODOS BIOQUÍMICOS
• MÉTODOS BIOFÍSICOS
26/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO (CIUR) - DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO
27/11/2010 PRÁTICA (MEDICINA FETAL)
USG NO ALTO RISCO
27/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA
27/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL)
VITALIDADE FETAL E PREMATURIDADE
• PREDIÇÃO DO PARTO PREMATURO
• PERFIL BIOFÍSICO FETAL
• DOPPLERVELOCIMETRIA
27/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)
TROMBOFILIAS (HEREDITÁRIA E ADQUIRIDA): COMO RASTREAR E COMO CONDUZIR

24/11/2010 PRÉ-CONGRESSO (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

CURSO - PUNÇÃO DE MAMA: PAAF / COREBIOPSY

CURSO - PRÁTICO E HANDS ON BIOPSIA DE MAMA

25/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

TERAPIA HORMONAL COMBINADA X ESTROGÊNICA ISOLADA X RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

25/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

ANTICONCEPÇÃO

- DST / HIV / AIDS
- ANTICONCEPÇÃO NOS EXTREMOS DA VIDA
- ANTICONCEPÇÃO EM DOENÇAS CRÔNICAS

25/11/2010 SESSÃO INTERATIVA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

CRITÉRIOS MÉDICOS DE ELEGIBILIDADES EM CONTRACEPÇÃO HORMONAL

25/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

SÍNDROME METABÓLICA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO

25/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

HORMÔNIOS E A MAMA

- ANTICONCEPÇÃO HORMONAL E RISCO DE CÂNCER DE MAMA
- SERMS E CÂNCER DE MAMA
- INDUTORES DA OVULAÇÃO E CÂNCER DE MAMA

25/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA O USO DE ANTICONCEPÇÃO HORMONAL

26/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

BENEFÍCIOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS ANTICONCEPCIONAIS

26/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

EPIDEMIOLOGIA DA OSTEOPOROSE NO BRASIL

- IDENTIFICANDO OS FATORES DE RISCO
- PROPEDEÚTICA MÍNIMA: O VALOR DA DENSITOMETRIA
- CRITÉRIOS DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO

26/11/2010 SESSÃO INTERATIVA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

TERAPIA HORMONAL

26/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

HORMÔNIO TERAPIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

26/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

CLIMATÉRIO

- A IMPORTÂNCIA DO CONCEITO DE JANELA DE OPORTUNIDADES
- ORIENTAÇÃO GERAL (ATIVIDADE FÍSICA, DIETA E STRESS)
- COSMIATRIA NO CLIMATÉRIO

26/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

AMOR NO CLIMATÉRIO

27/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

FITOHORMÔNIOS E CLIMATÉRIO

27/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

CONTRACEPÇÃO HORMONAL -

EFEITOS COLÁTERAIS:

COMO PREVENIR E TRATAR

- SANGRAMENTO ANORMAL
- CEFALÉIA E RETENÇÃO HÍDRICA
- GALACTOREIA E MASTALGIA

27/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)

TERAPIA HORMONAL DE BAIXA DOSE

24/11/2010 PRÉ-CONGRESSO (ENDOSCOPIA)

CURSO: HISTEROSCOPIA

CURSO PRÁTICO DE HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA E CIRÚRGICA AMBULATORIAL