

Reprodução Climatério

Volume 24 • Número 4
Outubro/Dezembro 2009

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



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 **Editores Associados**

Eduardo Pandolfi Passos Mario Cavagna João Sabino Pinho Neto Co-editor

Paulo Spinola Leopoldo de Oliveira Tso

Editores Anteriores

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

Edmund Chada Baracat Nilson Roberto de Melo

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP Lucas Vianna Machado, Belo Horizonte, MG Agnaldo Pereira Cedenho, São Paulo, SP Marco Aurélio Albernaz, Goiânia, GO

Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP

Alkindar Soares, Rio de Janeiro, RJ Maria Celeste Osório Wender, Porto Alegre, RS Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR Maria Yolanda Makuch, Campinas, SP

Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS Mario Cavagna, São Paulo, SP Anaglória Pontes, Botucatu, SP Marta Finotti, Goiânia, GO

Angela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP Maurício Simões Abrão, São Paulo, SP

Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP Artur Dzik, São Paulo, SP Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP

César Eduardo Fernandes, São Paulo, SP Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS Edmund Chada Baracat, São Paulo, SP Ricardo Baruffi, Ribeirão Preto, SP

Eduardo Leme Alves da Motta, São Paulo, SP Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG Elsimar Metzer Coutinho, Salvador, BA Rogério Bonassi Machado, São Paulo, SP

Fernando Freitas, Porto Alegre, RS Ronald Bossemeyer, Santa Maria, RS Gilberto Costa Freitas, São Paulo, SP Rosaly Rulli Costa, Brasília, DF

Hans Wolfgang Halbe, São Paulo, SP Rui Alberto Ferriani, Ribeirão Preto, SP

Hugo Maia Filho, Salvador, BA Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT João Carlos Mantese, São Paulo, SP Selmo Geber, Belo Horizonte, MG

José Carlos de Lima, Recife, PE Sonia Maria Rolim Rosa Lima, São Paulo, SP

José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP Wagner José Gonçalves, São Paulo, SP Juliano Augusto Brum Scheffer, Belo Horizonte, MG

Conselho Editorial Internacional

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

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

Índice

Artigo de Revisão

123 Isoflavonas na pós-menopausa: uma revisão

Isoflavones in post-menopause: a review

Adriana Aparecida Ferraz Carbonel, Rinaldo Florêncio da Silva, Miriam Aparecida dos Santos, Ricardo Santos Simões, Rejane Daniele Reginato, Maria Cândida Pinheiro Baracat, Edmund C Baracat, José Maria Soares Júnior

Atualização

132 Insuficiência ovariana precoce em mulheres submetidas a tratamento contra câncer de mama: alternativas para preservação da fertilidade

Precoce ovarian insuficience in women submitted to breast cancer treatment: alternatives for fertility preservation

Juliana Souto Teles, Ariel Brandes, Denise Maria Christofolini, Bianca Bianco, Caio Parente Barbosa

140 Climatério e síndrome metabólica

Metabolic syndrome and climacteric

Mariane de Fatima Yukie Maeda, Juliana Ikeda Niigaki, Angela Maggio da Fonseca, Edmund Chada Baracat

147 Contaminação em laboratórios de reprodução humana

Contamination in human reproduction laboratories

Waldemar Naves do Amaral, Barbara Rosa Foizer

Artigo Original

151 Microarquitetura óssea de uma família portadora de osteogênese imperfeita, tipo I: análise comparativa entre as ferramentas oferecidas pela osteossonografia e osteossonometria - terceira geração falangeal e a densitometria óssea convencional

Bone microarchitecture of a family with osteogenesis imperfecta type I: comparative analysis of the parameters offered by osteosonography - third generation phalangeal and standard bone densitometry Renata lannetta, João Monteiro Pina-Neto, Daniel Garcia, Vivian Suen, José Sergio Marchini, Odilon lannetta

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 Uniterms.

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 pósmenopausa. 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 shortand long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002:42 Suppl 2:S93-9.

Livros:

Norman IJ, 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&tlng=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.

Isoflavonas na pós-menopausa: uma revisão

Isoflavones in post-menopause: a review

Adriana Aparecida Ferraz Carbonel¹, Rinaldo Florêncio da Silva², Miriam Aparecida dos Santos², Ricardo Santos Simões³, Rejane Daniele Reginato⁴, Maria Cândida Pinheiro Baracat⁵, Edmund C Baracat⁶, José Maria Soares Júnior⁷



Adriana Aparecida Ferraz Carbonel Aluna de Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Graduada em Fisioterapia (FCNM) Vencedora do Prêmio Jovem Pesquisador-2009 NAMS-New Investigator Awards The North American Menopause Society Tem experiência na área de Morfologia e Ginecologia, com ênfase nos seguintes temas: saúde da mulher, climatério, reprodutor feminino e hormônios sexuais.

Resumo

Este artigo de revisão abordou os efeitos das isoflavonas na prevenção dos sintomas decorrentes da pós-menopausa na mulher. Isoflavonas são fenóis heterocíclicos com estrutura semelhante à do 17-beta-estradiol, atuando como modulador seletivo dos receptores de estrogênio (SERM). As ações na célula dependem do tecido-alvo, do *status* do receptor tecidual e dos níveis de estrogênios endógenos. As isoflavonas são produtos naturais que podem ser utilizados como uma alternativa à terapia hormonal na menopausa. Estudos *in vitro* e em modelos animais mostraram que agem de várias maneiras para exercer seus efeitos, podem atuar nas células através de vias genômicas e não-genômicas. Estudos epidemiológicos sugerem um efeito protetor das isoflavonas sobre o tecido mamário como é evidenciado pelas menores taxas de câncer de mama nos países do Leste Asiático, onde a soja é uma parte predominante da dieta. Os produtos que contêm isoflavonas também aliviam os sintomas da menopausa, reduzindo fogachos. No entanto ainda há necessidade de novos estudos relacionando a segurança em longo prazo de suplementos de isoflavonas na mulher na pós-menopausa.

Unitermos: Isoflavonas; Menopausa; Pós-menopausa; Terapia de reposição hormonal.

Abstract

This article review was designed to address the effects of isoflavones in postmenopausal women and their place in the prevention and treatment of postmenopausal symptoms. Isoflavones are heterocyclic phenols with structural similarity to estradiol-17 beta and selective estrogen receptor modulators (SERM). Actions at the cellular level depend on the target tissue, receptor status of the tissue, and the level of endogenous estrogen. Isoflavones are natural products that could be used as an alternative to menopausal hormone therapy. *In vitro* and animal studies have shown that they act in multiple ways to exert their postmenopausal effects. They act on both cells of through genomic and nongenomic pathways. Epidemiological studies suggest a protective effect of isoflavone on breast tissue as evidenced by the lower rates of breast cancer in East Asian countries where soy is a predominant part of the diet. Soy products also alleviate menopausal symptoms by reducing hot flashes. However there is still need for further studies relating to long-term safety of isoflavone supplements in postmenopausal women.

Uniterms: Isoflavones; Menopause; Postmenopause; Hormone replacement therapy.

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP). Brasil.

¹ Mestre em Ciências da Saúde e Doutoranda do Departamento de Morfologia e Genética da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Mestrando em Ciências da Saúde do Departamento de Morfologia e Genética da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico Assistente do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP); Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professora Adjunto da Disciplina de Histologia e Biologia Estrutural do Departamento de Morfologia e Genética da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Aluna de Iniciação Científica da Disciplina de Histologia e Biologia Estrutural da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professor Titular da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁷ Professor Associado e Livre Docente da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: José Maria Soares Júnior – Departamento de Ginecologia – Rua Napoleão de Barros 740 – 7º Andar – Vila Clementino, São Paulo – SP CEP: 04043007 – Tel: 55 11 5081-3685 – E-mail: jsoares415@hotmail.com

Introdução

A terapia de reposição hormonal é considerada atualmente o tratamento de escolha para o alívio dos sintomas relacionados à menopausa, tais como, ondas de calor, fogachos, secura vaginal, perda da libido e alterações de humor¹, bem como no combate à osteoporose².

No entanto, estudos têm atribuído à terapia estrogênica ou estroprogestativa o surgimento de efeitos colaterais como, por exemplo, aumento no risco de câncer de mama, endométrio e tromboembolismo e, dessa forma, seu uso tem sido limitado³.

Por essa razão, e pela crescente demanda por alternativas terapêuticas naturais, um número significativo de mulheres climatéricas tem utilizado os fitoestrogênios, particularmente as isoflavonas, como alternativa terapêutica para o alívio dos sintomas do climatério⁴.

Os fitoestrógenos são compostos vegetais não-esteroides que possuem estrutura química semelhante ao 17-β-estradiol, podendo dessa forma exercer efeitos estrogênicos⁵. Nas plantas, esses compostos exercem funções fungicidas, herbicidas, antioxidantes, regulam alguns hormônios vegetais e protegem as plantas contra os raios ultravioletas⁶.

Existem em torno de 20 tipos de fitoestrógenos, encontrados em cerca de 300 plantas, sendo estas divididas em 16 famílias diferentes, que podem ser agrupadas em quatro classes: as isoflavonas, os coumestanos (cujo principal representante é o coumestrol) os lignanos, representados principalmente pelo enterodiol e pela enterolactona e os micoestrógenos (lactonas do ácido resorcílico), representados pela zearalenona e zearalenol⁷. Existe ainda outro grupo denominado de estilbenos, cujo principal representante é o resveratrol⁸.

Os lignanos, fitoestrógenos com maior prevalência na dieta são encontrados no trigo, frutas e outros vegetais⁵. Seus principais representantes são o enterodiol e enterolactona⁸, exercendo atividades estrogênicas fracas⁹.

As isoflavonas são os fitoestrógenos mais conhecidos e estudados, porém existem poucos estudos em relação aos coumestanos e estilbenos⁵. Os coumestanos são potentes ativadores da via de sinalização dos receptores de estrógenos, porém são pouco prevalentes na dieta⁵.

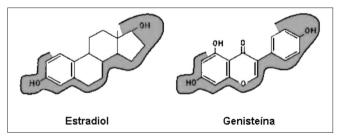


Figura 1. Estrutura química da genisteína e do estradiol.

O resveratrol é o estilbeno mais comum, sendo usado como agente quimiopreventivo contra o câncer de mama e também estudado com frequência em modelos roedores⁸.

Isoflavonas

As isoflavonas são as formas mais comuns de fitoestrógenos¹⁰. São encontradas na soja, nos grãos, e em seus derivados (leite, queijo "tofu" e sucos), lentilhas, ervilha verde, feijão e seus derivados¹¹.

As principais isoflavonas são genisteína, daidzeína e gliciteína, podendo ser encontradas na forma não-conjugada (aglicona), conjugada (glicosilada), acetilglicosilada, emalonilglicosilada¹².

As isoflavonas são compostos não-esteroides, estruturalmente similares ao estrogênio natural, por apresentarem um anel fenólico com um radical hidroxila ligado ao carbono três, estrutura que lhe confere a capacidade de ligação seletiva de alta afinidade aos receptores estrogênicos, exercendo dessa forma atividade estrogênica em tecidos humanos (Figura 1)¹³.

As isoflavonas possuem efeito estrogênico ou antiestrogênico, dependendo da concentração destes, dos esteroides sexuais endógenos e do órgão-alvo específico na interação com os receptores estrogênicos¹⁴. A existência de dois tipos de receptores estrogênicos, alfa e beta conferem especificidade dos diferentes órgãos-alvo aos fitoestrogênios¹⁵.

Metabolismo das isoflavonas

As isoflavonas geralmente estão presentes na maioria dos alimentos sob as suas principais formas glicosiladas, daidzina e genistina, ou seja, ligadas a açúcares e beta-glicosídeos. No entanto, sob esta forma, as isoflavonas não são absorvidas pelo organismo humano, tendo que ser degradadas em moléculas menores por enzimas específicas para serem absorvidas sem a molécula de açúcar¹⁶. A ingestão de isoflavonas glicosiladas, biologicamente inertes, é submetida às hidrólises ácida e enzimática pelos ácidos gástricos e pelas glicosidases intestinais¹⁷.

O processo de digestão das formas conjugadas ou glicolíticas das isoflavonas é realizado por bactérias intestinais por meio de enzimas hidrolíticas denominadas β -glucosidases que hidrolisam as formas conjugadas daidzina e genistina, convertendo-as em suas respectivas formas não-conjugadas ou agliconas, daidzeína e genisteína, que dessa forma são absorvidas pelo epitélio intestinal¹⁸. Essas bactérias são capazes de romper as ligações heterocíclicas presentes na estrutura química das moléculas de isoflavonas e convertê-las a ácidos fenólicos, que podem ser absorvidos, conjugados, excretados ou metabolizados¹⁹.

As formas agliconas das isoflavonas ainda podem ser convertidas em outros tipos de metabólitos específicos como o equol

ou O-desmetilangolensin, a partir da daidzeína, e o p-etinilfenol a partir da geinsteína²⁰.

A maneira pela qual as isoflavonas são absorvidas varia, e suas vias metabólicas ainda não estão totalmente elucidadas. Acredita-se que, após a absorção, essas moléculas são incorporadas nos quilomícrons, que por sua vez transportam ao sistema linfático antes de entrar no sistema circulatório. Os quilomícrons distribuem as isoflavonas para todos os tecidos extra-hepáticos, onde irão exercer seus efeitos biológicos influenciando a atividade de todas as células que possuem receptores para estrógenos²¹.

Após exercer seus efeitos estrogênicos ou antiestrogênicos, as isoflavonas retornam ao fígado como quilomícrons remanescentes, onde serão secretadas na bile, sendo parte reabsorvida pela circulação entero-hepática e parte excretada pelas fezes e urina¹⁶.

O estudo do metabolismo desses compostos é de extrema importância, pois este pode influenciar sua biodisponibilidade e absorção através do intestino²².

Mecanismos de ação das isoflavonas

As isoflavonas possuem mecanismos gerais de ação que podem influenciar o metabolismo de vários nutrientes. Os efeitos desses compostos no organismo variam de tecido para tecido e, em cada tipo, as isoflavonas apresentam afinidade por receptores específicos¹⁶.

O fato de as isoflavonas apresentarem sua estrutura química semelhante aos estrogênios endógenos e de se ligar aos mesmos receptores destes, confere às isoflavonas a capacidade de regular a expressão gênica de produtos regulados pelo estrógeno^{23,24}.

Existem dois tipos conhecidos de receptores de estrógenos: o receptor estrogênico alfa (ER α), e o receptor estrogênico beta (ER β). As isoflavonas ligam-se com maior afinidade aos receptores estrogênicos do tipo beta, enquanto os estrógenos apresentam maior afinidade pelos ER α ²³.

O potencial estrogênico das isoflavonas é baixo quando comparado ao 17- β -estradiol. Esses compostos possuem aproximadamente a proporção de 1/1.000 e 1/3 da afinidade do 17- β -estradiol para com os ER α e ER β , respectivamente²³. A genisteína possui afinidade de ligação de 4% aos ER α e de 87% aos ER β em relação ao estrógeno, enquanto a daidzeína apresenta-se menos potente, tendo uma afinidade de 1 e 5% aos ER α e ER β , respectivamente²³.

A alta afinidade das isoflavonas pelo ER β , comparada ao ER α , e a distribuição diferente nos tecidos desses receptores sugerem uma atividade tecido/seletiva desses compostos, exercendo ação estrogênica em alguns tecidos tais como nos vasos coronários, mas não em outros tecidos como, por exemplo, no endométrio $^{23-25}$.

Alguns autores têm classificado as isoflavonas como moduladores seletivos de receptores de estrógenos (SERM, do inglês Selective modulators of the estrogen receptors). As isoflavonas agiriam semelhantemente aos SERMs sobre os receptores estrogênicos²⁵. SERMs são agentes sintéticos não-esteroides que se ligam aos receptores de estrógeno induzindo uma mudança na atividade biológica do receptor dependendo do tipo de tecido⁵.

As isoflavonas, todavia, exercem seus efeitos biológicos por meio de outras vias, não através dos receptores de estrógenos. Por exemplo, as isoflavonas agiriam através de receptores tirosino-quinase e outros receptores peptídicos presentes na membrana plasmática de certas células²⁶. Outros possíveis mecanismos de ação das isoflavonas incluem regulação do ciclo celular e efeitos antioxidantes²⁷.

As isoflavonas desempenham um papel importante na prevenção de doenças crônicas tais como, doenças do coração, câncer e diabetes e outras relacionadas à menopausa²⁸.

Isoflavonas e osteoporose

Em populações asiáticas existe uma relação positiva entre o consumo de isoflavonas da soja e a densidade mineral óssea²⁹. De fato, a incidência de osteoporose em mulheres asiáticas é menor do que no ocidente³⁰.

O efeito benéfico das isoflavonas da soja sobre o tecido ósseo também foi demonstrado em modelos animais^{16,31,32}.

Tem sido demonstrado que as isoflavonas agem sobre os osteoblastos e os osteoclastos. Estudos em cultura de osteoblastos-like demonstraram que a genisteína combina com receptores de estrógeno presente nessas células e exerce seus efeitos pelo mesmo mecanismo dos estrogênios endógenos. Sugere-se que os osteoclastos são dependentes da atividade de receptores tirosina quinase (PTK). A daidzeína e genisteína são inibidoras de PTK e poderiam agir por esse mecanismo na prevenção da osteoporose²⁶. Além disso, acredita-se que as isoflavonas estimulam a produção de fatores inibidores da reabsorção óssea, como, por exemplo, a osteoprotegerina³³, bem como na inibição de interleucina 6 (IL-6), uma citocina que estimula a reabsorção óssea³⁴.

É sabido que o estrógeno regula a atividade dos osteoblastos e induz a apoptose dos osteoclastos³⁵. Tem sido verificado que a atividade estrogênica das isoflavonas, da mesma forma que os estrógenos, também induzem a proliferação de osteoblastos³⁶ e morte dos osteoclastos³⁷.

Isoflavonas e menopausa

Isoflavonas e fogachos

As Mulheres asiáticas sofrem menos com os sintomas de fogachos do que as mulheres dos países ocidentais³⁸. Estudos constataram que o consumo de derivados da soja reduz os sintomas

de fogachos nas mulheres na pós-menopausa, e que há algum benefício no consumo de alimentos rico em soja e derivados da soja para reduzir os sintomas menopausais³⁷⁻⁴⁰.

Estudo prospectivo duplo-cego observou redução importante dos fogachos e suores noturnos nas mulheres menopausadas que consumiram 60 mg de isoflavonas diariamente, por um período de três meses. O tratamento não afetou a expressão de $ER\alpha$ e $ER\beta$, de progesterona A e B, nem a proliferação do marcador Ki-67 em nível do endométrio e da mama³4.

Outros estudos indicam um efeito mínimo sobre fogachos, com redução de 45 *versus* 30%, em comparação com placebo, enquanto a terapia hormonal (TH) convencional os reduz em 70%⁴¹.

Isoflavona e função cognitiva

A administração de 60 mg diárias de isoflavonas em mulheres menopausadas durante seis meses pode ter efeitos positivos na melhora da função cognitiva e em seu humor⁴².

Foram encontrados efeitos favoráveis na função cognitiva, particularmente na memória verbal, de mulheres menopausadas tratadas com extrato de isoflavonas⁴³.

Isoflavonas e sistema imunológico

O sistema imune é responsável por uma série de mecanismos de defesa do nosso corpo contra certas doenças relacionadas à idade, assim como outros sistemas do corpo humano. O sistema imune está sujeito às alterações adversas causadas por estresse oxidativo e alterações hormonais⁴³⁻⁴⁵.

O estrógeno apresenta diversos efeitos sobre o sistema imune, a maioria das doenças autoimune é mais comum em mulheres que apresentam mudanças nos níveis de estrógenos endógenos, que ocorrem durante a puberdade, gravidez e menopausa⁴⁶. O sistema imune pode ser influenciado também pelas propriedades biológicas das isoflavonas³³.

Acredita-se que as isoflavonas, quando conjugadas com ácido glucurônico, não competem apenas com os estrogênios endógenos (inibindo a proliferação de células cancerígenas dosedependentes), sendo também capazes de ativar células *Natural Killer* e aumentar as defesas imunológicas contra o câncer⁴⁷.

A genisteína reduziu o processo inflamatório em modelos animais com artrite reumatoide, por meio da modulação da secreção de Interleucina 4 e Interferon γ . Estudos *in vitro* têm sugerido que a daidzeína poderia aumentar ativação de linfócitos em camundongos^{48,33}.

Tem sido relatado que a genisteína aumenta a resistência de ratas contra tumores B16F10 e aumentam a dose-dependente na atividade de células NK e T citotóxicas^{49,50}.

Isoflavonas e doenças cardiovasculares

Os efeitos benéficos das isoflavonas explicam a baixa incidência de doenças cardiovasculares no Japão, quando comparada com países ocidentais, e a grande variabilidade de seu consumo poderia ter um papel nessa diferença²⁴.

O óxido nítrico (ON), derivado do endotélio vascular, é um potente vasodilatador que medeia os efeitos de drogas anti-hipertensivas⁵¹. Acredita-se que a genisteína (mas não a daidzeína) proteja as células endoteliais dos danos causados pelo estresse oxidativo²⁴.

Em virtude de análises de diversas pesquisas, preparações contendo 25 g de proteína de soja passaram a ser recomendadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA), desde outubro de 1999, por contribuir com a redução do colesterol¹².

A redução na oxidação do colesterol LDL em pacientes que consumiram 60 mg de isoflavonas/dia em estudos *in vitro* e *in vivo* desempenhou comprovado efeito antioxidante das isoflavonas⁵².

Sugeriu-se que as isoflavonas possuem efeitos contra a formação de trombos e placas de ateromas, sendo que a genisteína e daidzeína diminuíram os níveis da proteína-1quimiotática de monócitos da agregação plaquetária induzida pelo colágeno, bem como efeitos benéficos da genisteína sobre o sistema cardiovascular por meio da diminuição de moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e de molécula de adesão celular vascular 1 produzidas por células endoteliais humanas⁵³.

Além disso, tem sido sugerido que 54 mg/dia de genisteína são suficientes na diminuição significativa do excesso de glicose e da resistência à insulina⁵⁴.

Os efeitos benéficos das isoflavonas na saúde do sistema cardiovascular foram comprovados por meio de uma meta-análise com 38 indivíduos que consumiram isoflavonas, induzindo uma diminuição significativa no perfil lipídico incluindo redução nos níveis de colesterol HDL e de triglicérides e um aumento do colesterol HDL¹⁶.

Isoflavonas e pele

As mulheres menopausadas queixam-se frequentemente de alterações que ocorrem na pele, que se torna fina, ressecada e sem elasticidade. Essas alterações são decorrentes, além do hipoestrogenismo, da própria idade e também do nível de exposição ao sol. As ações das isoflavonas parecem ser benéficas, por sua ação antioxidante, diminuindo radicais livres e inibindo os danos provocados pelos raios ultravioletas.⁵⁵.

As isoflavonas da soja também têm demonstrado ser uma alternativa promissora para melhora da vascularização dérmica, levando à proliferação epidérmica, com efeito sobre o trofismo cutâneo sem significativa repercussão sistêmica⁵⁶.

Isoflavonas e mama

As mulheres japonesas têm concentrações mais elevadas de fitoestrógenos na corrente sanguínea e na urina e apresentam menor risco para o câncer de mama, comparadas às mulheres do ocidente⁵⁷.

A excreção maior de equol e enterolactona associa-se com um risco substancialmente menor de câncer de mama, comparando-se mulheres recém-diagnosticadas com pacientes-controle 58 .

Os níveis urinários de daidzeína e genisteína em pacientes com câncer de mama recém-diagnosticados são significativamente menores, quando comparados aos controles saudáveis⁵⁹.

Entretanto, nem todos os estudos mostram evidências convincentes da relação entre exposição aos fitoestrógenos e redução do risco de câncer de mama⁶⁰.

Isoflavonas e útero

Altas doses de ginesteína têm efeito proliferativo sobre o útero de ratas, efeitos esses menores do que os dos estrogênios, podendo até diminuir sua ação se ministrados simultaneamente. Elas se ligam aos ER α , embora com menor afinidade que o estradiol. Em alta concentração podem vencer a competição pelo receptor. Sua interação com o receptor é complexa, sofrendo várias influências, como a presença e a quantidade de coativadores e correpressores no tecido alvo 61 .

Estudo com ratas castradas mostrou ausência de estímulo em útero com doses inferiores a 2,5 mg/kg ao dia de geniste-ína⁶². Já em estudos com camundongos o estímulo uterino só foi conseguido com doses superiores a 200 mg/Kg por dia. Em ratas mostrou estímulo uterino com administração de doses de 50 e 100mg/Kg ao dia de genisteína, apesar de não ter evidenciado o aumento de expressão do c-fos, um marcador da atividade estrogênica⁶³.

Estudo de Gallo et al. 64 , utilizando 50 ou 100 mg de extrato concentrado de soja/kg/dia em ratas, não mostrou atividade estimuladora sobre o peso do útero de ratas. No entanto, quando analisado imuno-histologicamente, observou uma redução na expressão dos ER α em epitélio uterino quando tratados com 17 beta-estradiol, mas não quando tratados com o extrato concentrado de soja nas concentrações de 50 ou 100 mg/Kg/d durante seis semanas.

No mesmo estudo, observou-se que o estroma endometrial não apresentou diferença na expressão dos ER α entre os grupos tratados com estradiol ou extrato de soja nas concentrações estudadas. Após o tratamento com estradiol, a expressão dos ER β não sofreu modificações tanto no estroma como no epitélio uterino. Por outro lado, o extrato concentrado de soja elevou a expressão do ER β no estroma. Esses resultados sugerem que a falta de atividade estimuladora do extrato concentrado de soja

na concentração utilizada sobre o epitélio uterino é devido à falta de atividade estimuladora sobre os $ER\alpha$, tanto no epitélio quanto no estroma e/ou aumento da expressão dos $ER\beta$ no estroma 64 .

Estudos mostram que concentrações farmacológicas de genisteína podem modular a expressão dos receptores dos esteroides sexuais. Em ratas pré-púberes, administrando genisteína em doses fisiológicas e farmacológicas ou benzoato de estradiol, identificou-se aumento do estrogênio circulante e redução da concentração de progesterona, além de redução dos ERα e dos receptores androgênicos uterinos com o tratamento com genisteína. No entanto, os níveis de ERβ, receptores de progesterona e o RNAm de receptores androgênicos não seguiram a mesma tendência, ou seja, não reduziram com o uso de genisteína. Já as ratas pré-púberes tratadas com estrogênio não alteraram significativamente os níveis de ERα, bem como dos receptores androgênicos e dos de progesterona.

Dieta rica em isoflavonas em mulheres na pós-menopausa não aumentou a espessura do endométrio, mas os estudos em animais mostram resultados contraditórios. Em alguns casos, quando se utiliza altas doses de isoflavonas pode ocorrer efeito proliferativo, aumentando a espessura do endométrio semelhante ao dos estrogênios^{66,67}.

Isoflavonas e vagina

A vagina é sensível aos hormônios sexuais, principalmente para os estrógenos, isso ocorre devido à presença de receptores específicos (em especial do alfa) que a torna mais sensível a alterações morfológicas estruturais, tais como a proliferação do epitélio⁶⁸.

A presença do ER α na vagina é encontrada em humanos e animais, sendo distribuídos no epitélio vaginal, muscular, estroma e fibroblastos, mas não na parede dos vasos sanguíneos⁶⁹⁻⁷².

Chiechi et al.⁷³, em estudo clínico, demonstraram efeito estrogênico das isoflavonas sobre a citologia vaginal, pois ocorreu aumento do índice de maturação de células vaginais. Essa fraca estrogenicidade ou a curta duração da ação dos estrogênios poderia explicar o comportamento diferente que ocorre em outros órgãos do trato reprodutivo como, por exemplo, no endométrio, onde não houve efeito proliferativo, sendo então os resultados positivos atribuídos provavelmente à prolongada exposição aos fitoestrógenos.

Alguns autores relataram efeito estrogênico no epitélio vaginal, com aumento do diâmetro vaginal e hiperqueratinização do epitélio^{73,74}. Outros relatam também efeito estrogênico na citologia vaginal em animais e em mulheres ⁷⁵ e melhora da secura vaginal^{76,77}. No entanto, em relação à maturação de células vaginais, os resultados ainda são controversos^{39,40,53,74}.

Wilcox et al.⁷⁸ relataram efeitos positivos na maturação do epitélio vaginal em mulheres na pós-menopausa, enquanto Kaari

et al.⁷⁹, em estudo clínico relataram que as isoflavonas da soja não provocaram efeitos na mucosa vaginal. Uesugi et al.⁸⁰ em estudo em que foi administrado 60 mg de isoflavona, durante 3 meses, às mulheres, notaram mudanças na maturação do epitélio vaginal, a citologia sugeriu que as isoflavonas estimulam as células do tipo basal para o tipo intermediário, sendo que os estrogênios conjugados estimulam a maturação desse epitélio do tipo basal paro o tipo superficial, o que indica que os efeitos estrogênicos da soja são mais fracos.

Em um estudo *cross-over* randomizado, foram avaliados os efeitos das isoflavonas nos sintomas urogenitais, tais como dispareunia e ressecamento vaginal. Essas mulheres tiveram dieta reduzida em proteínas animais, com baixos teores de gordura e com quantidades de isoflavonas maiores do que 50 mg/dia. Os autores concluíram que dieta rica em isoflavonas da soja não melhorou os sintomas urogenitais. Entretanto, houve piora dos sintomas, ressecamento vaginal

no grupo controle, sugerindo um possível efeito positivo das isoflavonas⁸¹.

Carbonel et al. ⁸² em estudo experimental concluíram que os animais que receberam isoflavonas em altas doses obtiveram um efeito trófico na morfologia da vagina semelhante ao dos estrogênios conjugados equinos, ou seja, aumento da espessura do epitélio vaginal, incremento do colágeno presente na lâmina própria, expressão do fator de crescimento vásculo-endotelial (VEGF-A) presente apenas no epitélio vaginal. No grupo ao qual foi associado isoflavonas e estrogênios conjugados equinos não notamos haver ação antagônica no epitélio vaginal.

Conclusão

Concluiu-se que as isoflavonas exercem muitos papéis benéficos contra os diversos sintomas da menopausa, bem como na prevenção de vários tipos de câncer.

Referências bibliográficas

- Manea M, Popescu CF, Mitrut P. Correlations between gonadotropins level, vaginal cytology and menopause vessel-active phenomena. Rom J Morphol Embryol. 2009;50(4):631-7.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA. 2002;288:872-81.
- 3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Koperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.
- Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medical products for the treatment of menopausal symptoms. Menopause. 2003;10(5):465-76.
- 5. Oseni T, Patel R, Pyle J, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. Plants Med. 2008;74:1656-65.
- 6. Barret J. Phytoestrogens. Friends or froes? Environ Health Perspect. 1996;104(5):478-82.
- Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. Lancet Oncology. 2002;3(6):364-73.
- 8. Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. Breast Cancer Res 2004;6(3):119-27.
- 9. Welshons WV, Murphy CS, Koch R, Calaf G, Jordan VC. Stimulation of breast cancer cells in vitro by the environmental estrogen

- enterolactone and the phytoestrogen equol. Breast Cancer Res Treat. 1987;10(2):169-75.
- Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(7):2223-35.
- 11. Lima SMRR. Fitoestrogênios: classificação e metabolismo. In: Lima SMRR. Fitomedicamentos na prática ginecológica e obstétrica. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 121-5.
- 12. Bedani R, Rossi EA. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. Bol.CEPPA. 2005;23(2):231-64.
- 13. Alekel DL, Loan MD, Koehler KJ, Hanson LN, Stewart JW, Hanson KB, et al. The Soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2010;91(1):218-30.
- Sena VMGM, Costa LOBF, Costa HLFF. Efeitos da isoflavona de soja sobre os sintomas climatéricos e espessura endometrial: ensaio clínico, randomizado duplo-cego e controlado. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29(10):532-7.
- Morito K, Aomori T, Hirose T, Kinjo J, Hasegawa J, Ogawa S, et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (II). Biol Pharm Bull. 2002;25(1):48-52.
- 16. Anderson JJB, Garner SC. Phytoestrogens and human function. Nutrition Today. 1997;32(6):232-9.
- 17. Heinonen S, Wähälä K, Adlercreutz H. Identification of isoflavone metabolites dihydrodaidzein, dihydrogenistein, 6"-OH-O-dma,

- and cis-4-OH-equol in human urine by gas chromatographymass spectroscopy using authentic reference compounds. Anal Biochem. 1999;274(2):211-9.
- 18. Setchell K.D. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. Am J Clin Nut. 1998;68(6 Suppl):1333S-46S.
- 19. Peterson J, Dwyer J. Flavonoids. Dietary occurrence and biochemical activity. Nutrition Research. 1998;18(12):1995-2018.
- Setchell KD. Absorption and metabolism of soy isoflavones from food to dietary supplements and adults to infants. J Nutr. 2000;130(3):654-5S.
- 21. Lambert N, Kroon PA, Faulds CB, Plumb GW, McLauchlan WR, Day AJ, Williamson G. Purification of cytosolic beta-glucosidase from pig liver and its reactivity towards flavonoid glucosides. Biochim Biophys Acta. 1999;1435(1-2):110-6.
- Rimbach G, Boesch-Saadatmandi C, Frank J, Fuchs D, Wenzel U, Daniel H, et al. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease –a molecular perspective. Food Chem Toxicol. 2008;46(4):1308-19.
- 23. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93(12):5925-30.
- 24. Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. J Nutr. 1999;129(3):758S-67S. Review.
- 25. Cassidy A, de Pascual TS, Rimbach G. Molecular mechanisms by which dietary isoflavones potentially prevent atherosclerosis. Expert Rev Mol Med. 2003;5:1-15.
- 26. Williams JP, Jordan SE, Barnes S, Blair HC. Tyrosine kinase inhibitor effects on avian osteoclastic acid transport. Am J Clin Nutr. 1998;68(6 Suppl):1369-74S.
- 27. Kurzer MS; Xu X. Dietary phytoestrogens. Annu Rev Nutr. 1997:17:353-81.
- 28. Esteves EA, Monteiro JBR. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. Rev Nutr. 2001;14(1):43-52.
- 29. Mei J, Yeung SS, Kung AW. High dietary phytoestrogens intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(11):5217-21.
- 30. Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int. 2000;11(8):721-4.
- 31. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T: Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. Am J Clin Nutr. 2000;72(3):844-52.
- 32. Tsuang YH, Chen LT, Chiang CJ, Wu LC, Chiang YF, Chen PY, et al. Isoflavones prevent bone loss following ovariectomy in young adult rats. J Ort Surg Res. 2008;3:12.

- 33. Wang J, Zhang Q, Jin S, He D, Zhao S, Liu S. Genistein modulate immune responses in collagen-induced rheumatoid arthritis model. Maturitas. 2008;59(4):405-12.
- 34. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. Menopause. 2007;14(3Pt 1):468-73.
- Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka PV, Carroll JS, Lane TF, Fredman LP, et al. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. EMBO J. 2008;27(3):535-45.
- 36. Lieberherr M, Cournot G, Robins SP. Guidelines for using *in vitro* Methods to study the effects of phytoestrogens on bone. Br J Nutr. 2003;89 Suppl 1:S59-73.
- 37. Rassi CM, Lieberherr M, Chaumaz G, Pointillart A, Cournot G. Downregulation of osteoclast differentiation by daidzein via caspase 3. J Bone Miner Res. 2002;17(4):630-8.
- 38. Lock M. Anthropological approaches to menopause: questioning received wisdom. Introduction. Cult Med Psychiatry. 1986;10(1):1-5.
- Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, De Aloysio D, Morton MS. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. Obstet Gynecol. 1999;94(2):229-31.
- Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. Menopause. 2000;7(2): 105-11.
- 41. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. Obstet Gynecol. 1998;91(1):6-11.
- 42. Casini ML; Marelli G; Papaleo E; Ferrari A; D'Ambrosio F; Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. Fertil Steril. 2006; 85:972-8.
- 43. Kritz-Silverstein D, Von Mühlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. Menopause. 2003;10(3):196-202.
- 44. Watanabe S, Uesugi S, Kikuchi Y. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation. Biomed Pharmacother. 2002;56(6):302-12.
- 45. Wang HJ, Murphy PA. Isoflavone composition of American and Japanese soybeans in Iowa: effects of variety, crop year, and location. J Agri Food Chem. 1994;42:1674-7.
- 46. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors an overview. J Intern Med. 1999;246(2):133-8.
- 47. Zhang Y, Song TT, Cunnick JE, Murphy PA, Hendrich S. Daidzein and genistein glucuronides in vitro are weakly estrogenic and activate human natural killer cells at nutritionally relevant concentrations. J Nutr.1999;129(2):399-405.

- 48. Wang W, Higuchi CM, Zhang R. Individual and combinatory effects of soy isoflavones on the in vitro potentiation of lymphocyte activation. Nutr Cancer. 1997;29(1):29-34.
- 49. Sakai T, Kogiso M. Soy isoflavones and immunity. J Med Invest. 2008;55(3-4):167-73.
- Guo TL, McCay JA, Zhang LX, Brown RD, You L, Karrow NA, et al. Genistein modulates immune responses and increases host resistance to B16F10 tumor in adult female B6C3F1 mice. J Nutr. 2001;131(12):3251-8.
- 51. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. Fertil Steril. 2007;87(6):1243-9.
- 52. Tikkanen MJ, Adlercreutz H. Dietary soy-derived isoflavone phytoestrogens. Could they have a role in coronary heart disease prevention? Biochem Pharmacol. 2000;60(1):1-5.
- 53. Rimbach G, Weinberg PD, De Pascual S, Alonso MG, Ewins BA, Turner R, et al. Sulfation of genistein alters its antioxidant properties and its effect on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. Biochim Biophys Acta. 2004;1670(3):229-37.
- 54. Crisafulli A, Altavilla D, Marini H, Bitto A, Cucinotta D, Frisina N, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Menopause. 2005;12(2):186-92.
- 55. Wei H, Bowen R, Zhang X, Lebwohl M. Isoflavone genistein inhibits the initiation and promotion of two-stage skin carcinogenesis in mice. Carcinogenesis. 1998;19(18):1509-14.
- 56. Moraes AB, Haidar MA, Soares Júnior JM, Simões MJ, Baracat EC, Patriarca MT. The effects of topical isoflavones on postmenopausal skin: double-blind and randomized clinical trial of efficacy. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2009; 146(2):188-92.
- 57. Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A, Fotsis T, Hämäläinen E, Hasegawa T, et al. Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. Am J Clin Nutr. 1991;54(6):1093-100.
- 58. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. Lancet. 1997;350(9083):990-4.
- 59. Murkies A, Dalais FS, Briganti EM, Burger HG, Healy DL, Wahlqvist ML, et al. Phytoestrogens and breast cancer in postmenopausal women: a case control study. Menopause. 2000;7(5):289-96.
- Stark A, Madar Z. Phytoestrogens: a review of recent findings. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15(5):561-72.
- 61. Jordan VC, Schafer JM, Levenson AS, Liu H, Pease KM, Simons LA, et al. Molecular classification of estrogens. Cancer Res. 2001;61(18):6619-23.
- 62. Mäkelä S, Savolainen H, Aavik E, Myllärniemi M, Strauss L, Taskinen E, at al. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to oestrogen receptors alpha and beta. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(12): 7077-82.

130

- 63. Santell RC, Chang YC, Nair MG, Helferich WG. Dietary genistein exerts estrogenic effects upon the uterus, mammary gland and the hypothalamic/pituitary axis in rats. J Nutr. 1997;127(2): 263-9
- 64. Gallo D, Ferlini C, Fabrizi M, Preslei S, Scambia G. Lack of stimulatory activity of a Phytoestrogen-containing soy extract on the growth of breast cancer tumors in mice. Carcinogenesis. 2007;27(7): 1404-9.
- 65. Cotroneo MS, Wang J, Eltoum IA, Lamartiniere CA. Sex steroids receptor regulation by genistein in the prepubertal rat uterus. Mol Cell Endocrinol. 2001;173(1-2):135-45.
- Hale G, Paul-Labrador M, Dwyer JH, Merz CN. Isoflavone supplementation and endothelial function in menopausal women. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(6):693-701.
- 67. Mosquette R, de Jesus Simões M, da Silva ID, Oshima CT, Oliveira Filho RM, Haidar MA, et al. The effects of soy extract on the uterus of castrated adult rats. Maturitas. 2007;56(2): 173-83.
- Jensen EV, Suzuki T, Numata M, Smith S, DeSombre ER. Estrogenbinding substances of target tissues. Steroids. 1969;13(4): 417-27.
- 69. Fu X, Rezapour M, Wu X, Li L, Sjögren C, Ulmsten U. Expression of estrogen receptor-alpha and -beta in anterior vaginal walls of genuine stress incontinent women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2003;14(4):276-81.
- 70. Pelletier G, Luu-The V, Li S, Labrie F. Localization and estrogenic regulation of androgen receptor mRNA expression in the mouse uterus and vagina. J Endocrinol. 2004;180(1):77-85.
- 71. Pessina MA, Hoyt RF Jr, Goldstein I, Traish AM. Differential regulation of the expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors by sex steroid hormones in the vagina: immunohistochemical studies. J Sex Med. 2006;3(5):804-14.
- Pessina MA, Hoyt RFJr, Goldstein I, Traish AM. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. Endocrinol. 2006;147(1):61-9.
- Chiechi LM, Putignano G, Guerra V, Schiavelli MP, Cisternino AM, Carriero C. The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in post menopause: a randomized double blind trial. Maturitas. 2003;45(4):241-6.
- 74. Cline JM, Franke AA, Register TC, Golden DL, Adams MR. Effects of dietary isoflavone aglycones on the reproductive tract of male and female mice. Tox Pathol. 2004;32:91-9.
- Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinberg CR, et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(5):1685-90.
- Balk JL, Whiteside DA, Naus G, DeFerrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. J Soc Gynecol Invest. 2002;9(4): 238-42.

- 77. Albert A, Altabre C, Baró F, Buendia E, Cabero A, Cancelo MJ, et al. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from Glycine max (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. Phytomedicine. 2002;9(2):85-92.
- 78. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. BMJ. 1990;301(6757):905-6.
- 79. Kaari C, Haidar MA, Soares Jr JM, Nunes MG, Quadros LGA, Kemp C, et al. Randomizes clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. Maturitas. 2006;53(1):49-58.
- 80. Uesugi T, Toda T, Okuhira T, Chen JT. Evidence of estrogenic effect by the three-month intervention of isoflavone on vaginal maturation

- and bone metabolism in early postmenopausal women. Endocr J. 2003;50(5):613-9.
- 81. Manonai J, Songchitsomboon S, Chanda K, Hong JH, Komindr S. The effect of a soy-rich diet on urogenital atrophy: a randomized, crossover trial. Maturitas. 2006;54(2):135-40.
- 82. Carbonel AAF. Aspectos histomorfométricos e imuno-histoquímicos da vagina de ratas tratadas com isoflavonas e/ou estrogênios. 83f (dissertação). Mestrado em Ciências. Universidade Federal de São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2008.

Recebido em: 05/06/10 Aprovado para publicação: 17/07/10

Insuficiência ovariana precoce em mulheres submetidas a tratamento contra câncer de mama: alternativas para preservação da fertilidade

Precoce ovarian insuficience in women submitted to breast cancer treatment: alternatives for fertility preservation

Juliana Souto Teles¹, Ariel Brandes¹, Denise Maria Christofolini², Bianca Bianco², Caio Parente Barbosa³



Caio Parente Barbosa: Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC, Mestre em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental pela Universidade Federal de São Paulo, Doutor em Medicina (Ginecologia) pela Universidade Federal de São Paulo e Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina do ABC. Atualmente é Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade e Chefe do Serviço de Reprodução Humana de Medicina do ABC.

Resumo

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, sendo responsável, a cada ano, por 22% dos casos novos de câncer em mulheres, além de representar 30% dos tumores malignos que ocorrem na idade reprodutiva. Nas últimas décadas, houve uma melhora nas taxas de sobrevida devido ao aumento de consciência sobre doenças da mama e programas de triagem bem estabelecidos, o que levou à detecção precoce e ao melhor tratamento, que inclui o uso liberal de quimioterapia citotóxica adjuvante. Entretanto, o uso de regimes quimioterápicos adjuvantes, juntamente com o aumento do número de mulheres que retardam o primeiro filho para além dos 35 anos, tem resultado numa ampla proporção de pacientes com câncer de mama enfrentando infertilidade, levando à maior procura de ajuda para preservação da fertilidade. Isso se reflete na proliferação de técnicas de reprodução assistida, as quais vão desde as bem estabelecidas clinicamente, como a criopreservação de embriões, até as mais experimentais, como a criopreservação de oócitos e de tecido ovariano. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sobre as técnicas disponíveis para preservação da fertilidade nas mulheres submetidas ao tratamento contra câncer de mama.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Menopausa; Fertilidade

Abstract

Breast cancer is the second most frequent type of cancer worldwide and most common among women, accounting for each year by 22% of new cases of cancer in women, and it represents 30% of malignant tumors in women of reproductive age. In recent decades, there was an improvement in survival rates due to increased of knowledge about breast diseases and well-established screening programs, that lead to early detection and better treatment, which includes the liberal use of adjuvant cytotoxic chemotherapy. However, the use of adjuvant chemotherapy regimens, with the increasing number of women who delay the first child beyond 35 years, has resulted in a large proportion of patients in reproductive age with breast cancer experiencing infertility. This resulted in an increased demand for assistance for preservation of fertility, which is reflected in the proliferation of techniques to preserve fertility through techniques of assisted reproduction, ranging from well established clinically technique, as embryo cryopreservation, to the most experimental, such as oocytes and ovarian tissue cryopreservation. The aim of this study was to make a review of the available techniques for fertility preservation in women under breast cancer chemotherapy.

Keywords: Breast neoplasms; Menopause; Fertility

¹ Alunas do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) – Brasil.

² Professora colaboradora da Disciplina de Ginecologia Patológica e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) – Brasil.

³ Professor regente da Disciplina de Ginecologia Patológica e Reprodução Humana; chefe do Serviço de Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) – Brasil. Endereço para correspondência: Caio Parente Barbosa – Avenida Príncipe de Gales, 821 – CEP: 09060-650 – Santo André/SP, Brasil – Fone/Fax: (11) 4438-7299 – E-mail: caiopb@uol.com.br

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, sendo responsável, a cada ano, por 22% dos novos casos de câncer em mulheres, além de representar 30% dos tumores malignos que ocorrem na idade reprodutiva¹. Em 2008, o número de novos casos de câncer de mama no Brasil foi de 49 mil². A incidência desse tipo de câncer tem crescido em torno de 0,5% por ano na última década, enquanto a taxa de mortalidade diminuiu 1,4% ao ano no mesmo período³.

Nas últimas três décadas houve um aprimoramento nas taxas de sobrevida devido ao aumento de consciência sobre doenças da mama e programas de triagem bem estabelecidos, o que levou à detecção precoce e melhor tratamento, que incluiu o uso liberal de quimioterapia citotóxica adjuvante e terapia hormonal^{4,5}.

Entretanto, a quimioterapia com múltiplos agentes está associada a sequelas importantes em longo prazo, como problemas cardiovasculares, tumores malignos secundários e falência reprodutiva⁶. Em consequência do aumento do número de sobreviventes de câncer, maior atenção tem sido focada aos efeitos tardios do tratamento oncológico na qualidade de vida dessas pacientes⁷.

A perda precoce da função ovariana é uma das consequências devastadoras em longo prazo da quimioterapia e coloca a paciente não só em risco de complicações relacionadas à menopausa numa idade jovem, como também se associa à infertilidade⁸.

O uso de regimes quimioterápicos adjuvantes, juntamente com o aumento do número de mulheres que retardam o primeiro filho para além dos 35 anos, têm resultado numa ampla proporção de pacientes com câncer de mama enfrentando infertilidade⁹. Como resultado houve maior procura de ajuda para preservação da fertilidade¹⁰, que refletiu na proliferação de técnicas para preservar a fertilidade por meio da reprodução assistida. As opções vão desde técnicas bem estabelecidas clinicamente como criopreservação embrionária, até as mais experimentais como criopreservação de tecido ovariano⁷.

Quimioterapia associada à insuficiência ovariana precoce

A quimioterapia com múltiplos agentes constitui a base do tratamento moderno para muitos cânceres, inclusive o de mama. Os ovários têm número limitado de folículos primordiais¹¹ que são extremamente sensíveis às drogas citotóxicas que causam, aparentemente, apoptose dessas células, além de prejudicarem a maturação folicular¹². O resultado final dos danos induzidos

pela quimioterapia às células produtoras de esteroides do ovário (células da granulosa e da teca) e aos oócitos é a insuficiência ovariana precoce (IOP), levando à menopausa precoce e à infertilidade permanente¹³.

A falência ovariana prematura, mais apropriadamente denominada IOP, é um processo pelo qual a queda gradativa das funções ovarianas resulta na falência da foliculogênese antes dos 40 anos de idade. Caracteriza-se pela presença de amenorreia primária ou secundária por no mínimo quatro meses, anovulação, hipoestrogenismo e níveis elevados de gonadotrofinas séricas¹⁴. Essa perda precoce da função ovariana provoca sequelas psicossociais e implicações significativas na saúde¹⁵, como efeitos vasomotores (fogachos e suores noturnos), sintomas geniturinários (vaginites, dispareunia e disúria) e osteoporose¹⁶.

A reversão hormonal do estado de hipogonadismo hipergonadotrópico, que comumente ocorre com o tratamento quimioterápico para o estado normogonadotrópico é esperada especialmente em pacientes jovens. No entanto, essas mulheres sempre terão um risco elevado de desenvolverem menopausa precoce e infertilidade durante a idade reprodutiva¹⁷.

Agentes alquilantes, como ciclofosfamida, clorambucil, melfalan, busulfan, mostarda de nitrogênio e procarbazina, por não serem células específicas, são extremamente gonadotóxicos. Entres os agentes gonadotóxicos moderados podem ser citados a cisplatina e a antraciclina. Enquanto que a bleomicina, a actinomicina D, a vincristina, o metotrexate e o 5-fluorouracil estão associados à leve ou nenhuma gonadotoxicidade⁷ (Tabela 1).

Apesar da menstruação irregular e da amenorreia serem altamente sugestivas de IOP e ocorrerem num número significativo de pacientes durante a quimioterapia, muitas delas retomam o seu padrão menstrual prévio em até seis meses pós-quimioterapia¹⁸. Na realidade, em mulheres com idade inferior a 35 anos, a retomada da menstruação foi relatada em até 18 meses da quimioterapia¹⁹. Num relato prévio de pacientes que ficaram amenorreicas depois da quimioterapia, enquanto menos de 11% das mulheres acima dos 40 anos retomaram a menstruação, de 22 a 56% das mulheres com menos de 40 anos retomaram a menstruação durante o seguimento²⁰. Isso porque a produção de esteroides foi invariavelmente prejudicada, levando de três a seis meses

Tabela 1 - Gonadotoxicidade de drogas usadas em esquemas terapêuticos contra o câncer de mama

Extrema	Moderada	Leve/nenhuma
Ciclofosfamida	Cisplatina	Bleomicina
Clorambucil	Antraciclina	Actinomicina D
Melfalan		Vincristina
Busulfan		Metotrexate
Mostarda de nitrogênio		5-fluorouracil
Procarbazina		

pós-quimioterapia para que os folículos primordiais crescessem novamente²¹.

Muitos estudos subestimam a extensão dos danos, pois esquecem que a amenorreia é o último evento da transição menopausal e que muitas mulheres com reserva ovariana diminuída continuam a menstruar regularmente. Então, a retomada da menstruação pós-quimioterapia não significa que a fertilidade tenha sido preservada. Assim, os danos nos ovários devido à quimioterapia podem ser identificados por meio da depleção folicular, da fertilidade prejudicada e da redução da idade média na menopausa²².

A quimioterapia contra câncer de mama parece adicionar, aproximadamente, dez anos na idade ovariana em termos de função reprodutiva. Infelizmente, muitas mulheres jovens não são totalmente alertadas ou bem informadas sobre os potenciais efeitos adversos da quimioterapia na fertilidade²³. Assim como é importante curar as pacientes com câncer de mama, é vital também prover informações a respeito dos efeitos da depleção ovariana induzidos pela quimioterapia.

Preservação da fertilidade

O risco de dano ovariano persistente após o tratamento quimio ou radioterápico fez com que a comunidade médica procurasse alternativas para a preservação da fertilidade em pacientes submetidas a esses tratamentos. Entre elas podemos citar a fertilização *in vitro* com criopreservação de pré-embriões, a vitrificação de oócitos, a criopreservação de tecido ovariano, assim como o transplante autólogo ortotópico, que envolve o reimplante de tecido ovariano retirado à sua localização anatômica original, permitindo a possibilidade de restabelecimento do desenvolvimento folicular²⁴.

Fertilização *in vitro* e criopreservação de pré-embrião

Pacientes com câncer de mama que possuem um parceiro ou acesso a espermatozoides doados, podem realizar tratamento de fertilização *in vitro* (FIV) e os pré-embriões resultantes podem ser criopreservados e armazenados para futura transferência⁸.

No câncer de mama ocorre, geralmente, um hiato de seis semanas entre a cirurgia e a quimioterapia, correspondendo ao tempo adequado para realizar a estimulação ovariana e a FIV²⁵. No entanto, como regimes convencionais de estimulação da ovulação são normalmente evitados em mulheres com câncer de mama, pois resultam num nível de estradiol suprafisiológico (10 a 15 vezes maior do que num ciclo natural), adotam-se protocolos alternativos que utilizam o tamoxífeno ou os inibidores da aromatase²⁶.

134

Indução da ovulação com tamoxifeno

O tamoxifeno, um modulador seletivo de estrogênio com ações antiestrogênicas no tecido mamário, é uma importante terapia adjuvante para câncer de mama hormônio sensível em estágio inicial²⁷, além de ser utilizado na quimioprevenção do câncer mamário²⁸. Provou-se que o tamoxifeno é um indutor de ovulação tão eficiente quanto o citrato de clomifeno²⁹, usado por mais de quatro décadas.

Oktay et al. 10 demonstraram que o tamoxifeno pode ser usado seguramente na estimulação ovariana e na FIV em mulheres com câncer de mama. Nesse estudo, 12 mulheres (15 ciclos) com câncer de mama foram estimuladas com 40 e 60 mg de tamoxifeno por um tempo médio de 6,9 dias a partir do 2° ou 3° dia do ciclo menstrual e foram submetidas à FIV e a posterior transferência de embriões frescos (6 ciclos) e criopreservados (9 ciclos) e depois comparadas com um Grupo Controle de mulheres com câncer de mama que passaram por FIV com ciclo natural (CNFIV). O cancelamento de ciclos foi significantemente menor no Grupo Tamoxifeno do que no Grupo CNFIV (1/15 versus 4/9). O pico médio de estradiol no dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG) e do antagonista de GnRH de ação curta foi significantemente maior nas mulheres que utilizaram tamoxifeno do que nas que realizaram CNFIV (442,4pg/ml versus 278pg/ml). O número total de oócitos maduros $(1,6\pm0,3)$ versus $(1,6\pm0,2)$ e o número total de embriões $(1,6\pm0,3)$ versus 0,6±0,2) foram maiores no Grupo Tamoxifeno do que no Grupo CNFIV. Como resultado, a FIV com tamoxifeno levou à geração de um embrião em todas as pacientes (12/12), enquanto somente três das cinco pacientes tiveram desenvolvimento de embrião na CNFIV.

Apesar de o tamoxifeno resultar em aumento do nível de estradiol, ele não provoca nenhum efeito prejudicial no câncer de mama, pois age bloqueando os efeitos do nível suprafisiológico de estrógeno no tecido mamário, inibindo o crescimento de tumores mamários por meio de antagonismo competitivo pelo receptor estrogênico³⁰. Além disso, nenhum efeito prejudicial no desenvolvimento fetal foi demonstrado³¹.

Indução da ovulação com inibidores da aromatase

Letrozole é um potente inibidor da aromatase e altamente seletivo, que se liga competitivamente ao sítio ativo da enzima aromatase, suprimindo, significativamente, os níveis plasmáticos de estradiol, estrona e sulfato de estrona para faixa de 0,1 a 5 mg/dia³². Outros inibidores da aromatase também usados no tratamento de câncer de mama são o anastrozole e o exemestane³³.

Estudos clínicos demonstram benefício na indução da ovulação com esse tipo de droga isolada ou combinada ao *follicle-stimulating hormone* (FSH). O letrozole pode aumentar a resposta à indução da ovulação, agindo tanto centralmente, ao bloquear o *feedback* negativo do estradiol na hipófise e hipotálamo, quanto perifericamente, ao melhorar a sensibilidade dos receptores das células da granulosa ao FSH⁹.

Em más respondedoras, o letrozole mostrou melhorar a resposta ovariana à estimulação com FSH e aumentar o número de folículos pré-ovulatórios, enquanto diminuiu a necessidade de gonadotrofina a ser utilizada na indução³⁴. Azim et al.³⁵ compararam pacientes com câncer de mama que foram submetidas à estimulação ovariana com anastrozole ou letrozole e observou que as mulheres do grupo anastrozole apresentaram maiores níveis de estradiol do que as mulheres que foram estimuladas com letrozole.

A estimulação com letrozole em pacientes com câncer de mama consiste na administração oral de 5 mg dessa droga a partir do 2° ou 3° dia do ciclo menstrual até o dia de administração do hCG. Depois de dois dias de administração de letrozole, 150 unidades de gonadotrofinas são administradas e o antagonista de GnRH é administrado quando os folículos atingirem entre 14 e 15 mm ou quando os níveis de estradiol excederem 250 pg/mL. Os níveis de estradiol devem ser medidos no terceiro dia depois da aspiração de oócitos, e o letrozole deve continuar sendo administrado quando esses níveis forem superiores a 250 pg/mL até que eles abaixem para menos de 50 pg/mL.

Azim et al.³⁵ estudaram a taxa de recorrência da doença em mulheres com câncer de mama que foram submetidas à estimulação ovariana com o uso de gonadotrofinas e letrozole antes da quimioterapia. A duração média do seguimento foi de 23,4 meses no grupo submetido à estimulação e 33 meses no Grupo Controle, cujas pacientes não se submeteram à estimulação. Recorrências e câncer na mama contralateral ocorreram em 3,8% das pacientes submetidas à estimulação e em 8,1% do Grupo Controle. Este estudo sugere que a estimulação ovariana com letrozole e gonadotrofinas dificilmente afeta de forma negativa a taxa de recorrência de câncer de mama durante um período de dois anos.

Além dos menores níveis de estradiol, do maior número de oócitos obtidos e do perfil de segurança quanto à taxa de recorrência de câncer de mama, inúmeros bebês já nasceram como resultado da estimulação combinada de letrozole e FSH em pacientes com câncer de mama⁹ e não há evidências de que a exposição dos oócitos ao letrozole possa aumentar a incidência de defeitos congênitos. É importante notar que, quando usado nos ciclos de FIV, os embriões não são expostos ao letrozole sistêmico, pois quando aqueles são transferidos para o útero materno, o letrozole já foi depurado da circulação²¹.

Criopreservação de oócitos

Quando a criopreservação de pré-embrião não for viável, como no caso de mulheres solteiras que não querem usar espermatozoide doado para FIV, oócitos maduros ou imaturos podem ser criopreservados^{7,21,36}.

Infelizmente, o congelamento de oócitos é tecnicamente mais desafiador do que a criopreservação de espermatozoides ou de pré-embriões²¹. Diversos parâmetros devem ser considerados na criopreservação de oócito: características da célula, permeabilidade aos crioprotetores, toxicidade, temperatura e tempo de exposição aos crioprotetores.

O primeiro obstáculo é a sensibilidade dos oócitos em metáfase II ao resfriamento, provavelmente, devido à sensibilidade do fuso meiótico, ao aspecto volumoso, ao alto conteúdo aquoso e ao arranjo cromossômico dessas células. O resfriamento e a exposição a agentes crioprotetores afetam a membrana, os microtúbulos, a organização do citoesqueleto e a zona pelúcida, podendo agravar a incidência de aneuploidias nos oócitos humanos³⁷.

Outra desvantagem é que pacientes com câncer não podem esperar muito tempo para realizarem a estimulação ovariana antes do início do tratamento que pode levar à esterilização. Além disso, o sucesso desse método também é dependente do número total de oócitos aspirados, uma vez que a aspiração de menos de 10 oócitos significa chances muito baixas de gestação³⁷. Segundo relatos recentes, as taxas de sobrevivência e fertilização de oócitos maduros congelados-descongelados variam entre 25 e 95%^{38,39} e entre 13,5 e 71%^{40,41}, respectivamente. Após revisão de 21 estudos, observou-se que as taxas médias de sobrevivência, fertilização e gestação por oócito descongelado foram de 47, 52,5 e 1,52%, respectivamente⁷.

Devido aos efeitos conhecidos no fuso meiótico do oócito e à observação de algumas anormalidades cromossômicas depois da criopreservação de oócitos de humanos e de ratos, persistem as preocupações quanto ao potencial de aneuploidias cromossômicas e outras anormalidades no cariótipo da prole, além do potencial de malformações de órgãos e problemas no desenvolvimento⁴².

Um estudo que acompanhou 13 crianças resultantes da criopreservação de oócitos não demonstrou quaisquer anormalidades no cariótipo, no peso médio ao nascimento ou na formação dos órgãos⁴³.

Apesar de alguns relatos evidenciarem a baixa taxa de segurança desse método⁷, em um estudo de 32 gestações, cujos resultados perinatais foram relatados, observou-se apenas um defeito do septo ventricular e uma gestação triploide¹¹.

Na tentativa de prevenir os prejuízos causados pelo congelamento, os protocolos tradicionais de criopreservação com taxas de congelamento lento (-1 a -2°C/min) vêm sendo substituídos

pela tecnologia de congelamento ultrarrápido (>-20°C/min), também chamada vitrificação⁴⁴. Essa técnica associada ao uso de etilenoglicol e dimetilsulfóxido como crioprotetores, possibilitou melhora das taxas de sobrevivência pós-congelamento, de fertilização e nascidos vivos³⁹. Revisão de dados indica uma taxa média de sobrevivência, de fertilização e de gestação de 68,4, 48,5 e 1,7% por oócitos vitrificados-descongelados, respectivamente⁷.

Recente meta-análise realizada por Sonmezer e Oktay⁴⁵ relatou que apesar das taxas de nascidos vivos utilizando protocolos convencionais de congelamento lento (15,4%) serem significantemente menores que as obtidas por meio da FIV com oócitos frescos (38,4%), elas se aproximam com o uso da vitrificação, que evita a formação de cristais de gelo no citoplasma.

Outra opção de preservação da fertilidade é a criopreservação de oócitos imaturos com ou sem maturação *in vitro*. A vantagem desse método consiste na obtenção desses oócitos durante o ciclo menstrual espontâneo, evitando, dessa forma, problemas relacionados à estimulação ovariana, além de apresentarem uma taxa de gestação comparável a ciclos de FIV convencionais. Huang et al.⁴⁶ também sugeriram a possibilidade de maturação *in vitro* e vitrificação de oócitos aspirados de folículos antrais de tecido ovariano removido para criopreservação.

Apesar do menor volume celular e do não-alinhamento dos cromossomos ao longo do fuso sugerirem maior resistência dos oócitos imaturos contra os danos resultantes da criopreservação e das altas taxas de maturação nuclear relatadas com a criopreservação, a capacidade de desenvolvimento tem sido, geralmente, baixa. Isso talvez seja resultante da maior sensibilidade das membranas dessas células ao resfriamento, do risco aumentado de endurecimento da zona pelúcida decorrente da extensão do período de cultura dos oócitos e dos danos ou interrupções das projeções das células do *cumulus*, que talvez controlem a comunicação intercelular entre as células do *cumulus* e os oócitos durante a maturação⁴⁴.

Criopreservação de tecido ovariano

A criopreservação de tecido ovariano, rico em folículos primordiais, é uma interessante alternativa à criopreservação de oócitos para pacientes jovens com desejo reprodutivo futuro.

Existem duas abordagens quanto ao autotransplante de tecido ovariano: ortotópico e heterotópico. Na técnica de transplantação ortotópica, fatias de tecido ovariano cortical descongelado podem ser enxertadas perto do ligamento do infundíbulo pélvico ou em um ovário já em falência. Já foram relatados dois nascimentos com o uso de enxertos ortotópicos, porém ainda existem muitas dúvidas sobre a fonte dos oócitos fertilizados, já que podem ter vindo do tecido ovariano remanescente⁴⁷. A vantagem do enxerto ortotópico é que a concepção natural é possível. Entretanto, essa técnica requer anestesia geral. Já no método de transplante heterotópico,

136

o tecido é enxertado no antebraço ou na região suprapúbica, e não requer nem anestesia geral nem cirurgia abdominal. Além disso, a monitorização do desenvolvimento tecidual e sua possível retirada é muito mais fácil, sendo mais aconselhado em pacientes que tenham maior risco de metastatização do tecido enxertado⁴⁸.

As biópsias de tecido ovariano podem ser extraídas de ooferectomia uni ou bilateral por videolaparoscopia ou laparotomia⁴⁸. As vantagens da criopreservação de tecido ovariano são: o tecido pode ser obtido sem qualquer atraso no tratamento oncológico, já que nessa técnica, não é necessário realizar estimulação ovariana; as pacientes não necessitam de um parceiro no período de tratamento e, por último, o tecido reimplantado irá voltar a produzir esteroides sexuais, fazendo com que elas não precisem submeter-se a terapia de reposição hormonal após o tratamento oncológico, vantagem essa de grande importância, já que mulheres com tumores estrógeno-dependentes não são aconselhadas a receber terapia de reposição hormonal.

Por outro lado, as pacientes devem se submeter à cirurgia para a retirada do tecido ovariano e posterior reimplantação, o número de gestações relatadas mundialmente é ainda baixo, há possibilidade de isquemia do tecido transplantado e diminuição da reserva ovariana. A perda folicular devido à isquemia tecidual pode variar entre 26 e 50%⁴⁹.

Importante obstáculo a essa técnica é o fato de o tecido ovariano ser um potencial local de metástases tumoral. Apesar de muitos tumores não se metastatizarem no ovário, o câncer de mama pode reaparecer no enxerto em frequência não-desprezível. Elizur et al. 50 mostraram possíveis micrometástases no tecido ovariano depois de sua reimplantação. A fim de minimizar o risco de tecido ovariano criopreservado com metástases, é aconselhável avaliação histológica de diversas biópsias coletadas.

Em pacientes que apresentam mutação do gene supressor de tumor ou nos genes BRCA1 ou BRCA2, ou seja, que apresentam risco aumentado de câncer ovariano, a reimplantação desse tecido pode aumentar o risco futuro de recidiva ovariana em cerca de 60%⁵¹. No caso de o risco de câncer de ovário ser mínimo no momento da extração do tecido, este pode ser reimplantado heterotopicamente e retirado assim que a gestação for confirmada⁵².

Os procedimentos de criopreservação e de transplante, até agora, foram exclusivamente realizados com fragmentos avasculares da região cortical do ovário. O transplante do ovário intacto com suas anastomoses foi proposto como meio de reduzir a isquemia do tecido que é reimplantado. A vida funcional do tecido transplantado é cerca de três anos. Isso ocorre, pois apenas pequena porção de tecido é transplantada e parte dele sofre atresia folicular por isquemia até que o enxerto desenvolva suporte vascular colateral. Até 2009 apenas quatro nascimentos utilizando esse procedimento foram relatados: Siber et al.⁵³ publicaram o relato de dois nascimentos e três gestações em andamento e Andersen et

al.⁵⁴ reportaram dois nascimentos, um aborto na sétima semana e uma gravidez bioquímica após seis reimplantações.

O córtex ovariano tem maior vantagem com relação aos folículos antrais na questão da criopreservação. Os oócitos com folículos primordiais são retirados no estágio diplóteno da prófase-I da meiose, apresentando maior relação superfície/volume, menor taxa metabólica e não apresentando a zona pelúcida, diminuindo assim, a chance de ocorrência de dano devido à criopreservação⁴⁸. Essa técnica, seguida do transplante, ainda é experimental. Pesquisas futuras e um maior número de pacientes serão determinantes para a aceitação desse novo procedimento. O foco de estudo deverá ser a triagem das pacientes para a utilização desse método, a melhoria nas técnicas de coleta do tecido ovariano e dos protocolos de criopreservação e a possível maturação in vitro dos oócitos coletados. Além disso, a melhoria das técnicas cirúrgicas de revascularização do tecido transplantado serão fundamentais para a melhoria dos resultados, evitando a perda considerável de folículos primordiais por isquemia⁵⁵.

Conclusão

Devido aos avanços nos tratamentos oncológicos, mulheres portadoras de câncer de mama apresentam altas taxas de sobrevivência, aumentando, dessa forma, a preocupação com a qualidade de vida pós-quimioterapia. Apesar disso, essas pacientes ainda são pouco informadas pelos oncologistas sobre o impacto negativo do tratamento na fertilidade e sobre as opções de preservação da fertilidade.

Claro que o tratamento do câncer é de extrema importância, mas várias técnicas de reprodução assistida podem proporcionar alívio das incertezas quanto ao estado fértil futuro sem comprometer o tratamento contra o câncer. O número de opções disponíveis para preservar a fertilidade nessas pacientes vem crescendo continuamente, sendo algumas mais estabelecidas, como a criopreservação de embriões, e algumas ainda experimentais, como a criopreservação de tecido ovariano e de oócitos. A escolha da técnica mais apropriada depende de vários fatores, que incluem a idade da paciente e o tempo disponível antes do início da quimioterapia.

Enquanto a criopreservação de embriões é a técnica mais estabelecida e reconhecida tanto para mulheres com parceiros, quanto para as que optarem por espermatozoides doados, a criopreservação de oócitos é considerada a melhor opção para as mulheres solteiras que não querem receber espermatozoides doados. Ambas as técnicas necessitam de, aproximadamente, duas semanas de estimulação ovariana e os protocolos podem utilizar tamoxifeno ou letrozole para aumentar a margem de segurança a essas pacientes, evitando altos picos de estradiol sérico.

Quando a paciente não tiver tempo suficiente para se submeter à estimulação, a criopreservação de tecido ovariano e de oócitos imaturos podem ser oferecidas como opção para preservar a fertilidade.

Dessa forma, os oncologistas devem informar as pacientes sobre os prejuízos do tratamento oncológico na fertilidade e encaminhá-las aos centros de reprodução assistida desde o diagnóstico, a fim de que as opções para preservar a fertilidade sejam discutidas.

Referências bibliográficas

- Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1734-6.
- 2. Estatística do Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_incidencia_cancer_2008.pdf.Acesso em 15 maio 2010.
- [No authors listed]. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1998;352(9132):930-42.
- [No authors listed]. Tamoxifen forearly breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351(9114):1451-1467.
- 5. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2001;344(26):1997-2008.
- 6. Tauchmanovà L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. Cancer. 2002;95(5):1076-84.

- 7. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update. 2004;10(3):251-66.
- Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. Hum Reprod Update. 2009;15(3):323-39.
- Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol. 2005;23:4347-53.
- Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z. Novel use of an aromatase inhibitor for fertility preservation via embryo cryopreservation in endometrial cancer: a case report. Fertil Steril. 2003;80(Suppl 3):144.
- Oktay K, Kan MT, Rosenwaks Z. Recent progress in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. Curr Opin Obstet Gynecol. 2001;13:263-8.
- 12. Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005;17(1):21-6.

- Familiari G, Caggiati A, Nottola SA, Ermini M, Di Benedetto MR, et al. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Hum Reprod. 1993;8(12):2080-7.
- Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, et al. Premature ovarian failure. Mol Cell Endocrinol. 2000;161(1-2): 53-7.
- 15. Taylor AE. Systemic adversities of ovarian failure. J Soc Gynecol Investig. 2001;8(1 Suppl Proceedings):S7-S9.
- Ganz PA, Greendale GA. Menopause and breast cancer: addressing the secondary health effects of adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2001;19(14):3303-5.
- 17. Wikstrom AM, Hovi L, Dunkel L, Saarinen-Pihkala UM. Restoration of ovarian function after chemotherapy for osteosarcoma. Arch Dis Child. 2003;88(5):428-31.
- Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol. 2003;101:251-7.
- Kil WJ, Ahn SD, Shin SS, Lee SW, Choi EK, Kim JH, et al. Treatmentinduced menstrual changes in very young (<35 years old) breast cancer patients. Breast Can Res Treat. 2006;96(3):245-50.
- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 1996;14(5):1718-29.
- Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. Oncologist. 2006;11(5): 422-34.
- 22. Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. Eur J Cancer. 2007;43(11):164653.
- 23. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:766–773.
- Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. CA Cancer J Clin. 2005;55(4):211-28.
- 25. Chen CH, Zhang X, Barnes R, Conno E, Milad M, Puscheck E, et al. Relationship between peak serum estradiol levels and treatment outcome in in vitro fertilization cycles after embryo transfer on day 3 or day 5. Fertil Steril. 2003;80(1):75-9.
- 26. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2002;94(8):606-16.
- Harper MJ, Walpole AL. Contrasting endocrine activities of cis and trans isomers in a series of substituted triphenylethylenes. Nature. 1966;212(5057):87.

- 28. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, eD'Aiuto G, Lovison F, Gucciardo G, Muraca MG, Pizzicheta MA, Conforti S, Decensi A, Robertson C, Boyle P; Italian Tamoxifen Study Group. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. J Natl Cancer Inst. 2003;95(2):160-5.
- 29. Boostanfar R, Jain JK, Mishell DR Jr, Paulson RJ. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. Fertil Steril. 2001;75(5):1024-6.
- Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. J Natl Cancer Inst. 2000;92(11):903-11.
- 31. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review. Gynecol Oncol. 2001;80(3):405-8.
- 32. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol. 2005;23:619-9.
- Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(26): 2747-57.
- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. J Soc Gynecol Investig. 2004;11(6):406-15.
- 35. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):2197-200.
- 36. Georgescu ES, Goldberg JM, du Plessis SS, Agarwal A. Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. Obstet Gynecol Surv. 2008;63(11):725-32.
- 37. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, Schmidt M, Seufert R, Fischl F, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2008;10(2):206.
- 38. Porcu E. Oocyte freezing. Semin Reprod Med. 2001;19(3):221-30.
- Katayama KP, Stehlik J, Kuwayama M, Kato O, Stehlik E. High survival rate of vitrified human oocytes results in clinical pregnancy. Fertil Steril. 2003;80(1):223-4.
- Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Rocchetta G, Venturoli S, Flamigni C. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. Hum Reprod. 2001;16:411-6.
- 41. Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Ciotti PM, Magrini O, Flamigni C. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. Fertil Steril. 1997;68(4):724-6.

- 42. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; 2008.
- 43. Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, De Cesare R, Giunchi S, Caracciolo D. Obstetric, perinatal outcome and follow up of children conceived from cryopreserved oocytes. Fertil Steril. 2000;74(Suppl 1):S48.
- 44. Revel A, Laufer N. Protecting female fertility from cancer therapy. Mol Cell Endocrinol. 2002;187(1-2):83-91.
- 45. Oktay K, Sonmezer M. Fertility preservation in gynecologic cancers. Curr Opin Oncol. 2007;19(5):506-11.
- 46. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian RC. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. Fertil Steril. 2008;89(3):567-72.
- 47. Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, Ziebe S, Schmidt KT, Andersen AN, et al. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: case report. Hum Reprod. 2006;21(8):2006-9.
- 48. Li YB, Zhou CQ, Yang GF, Wang Q, Dong Y. Modified vitrification method for cryopreservation of human ovarian tissues. Chin Med J (Engl) 2007;120(2):110-4.
- 49. Carroll J, Gosden RG. Transplantation of frozen-thawed mouse primordial follicles. Hum Reprod. 1993;(8):1163-7.

- Elizur SE, Ben-Yehuda D, Hardan I, Dor J, Hardan I, Meirow D. Detection of microscopic metastasis of solid tumors and hematological malignancies in cryopreserved ovaries. Fertil Steril. 2004;82(Suppl2):116.
- 51. Liede A, Narod SA. Hereditary breast and ovarian cancer in Asia: genetic epidemiology of BRCA1 and BRCA2. Hum Mutat 2002;20(6):413-24.
- 52. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Hum Reprod Update. 2001;7(6):53543.
- 53. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, Grenia D, Gorman K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. Hum Reprod. 2008;23(7):1531-7.
- 54. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod. 2008;23(10):2266-72.
- 55. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Pratice Committe of Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. Fertil Steril. 2008;90(5 Suppl):S241-6.

Recebido em:05/06/10 Aprovado para publicação: 17/07/10

Climatério e síndrome metabólica

Metabolic syndrome and climacteric

Mariane de Fatima Yukie Maeda¹, Juliana Ikeda Niigaki¹, Angela Maggio da Fonseca², Edmund Chada Baracat³



Mariane de Fatima Yukie Maeda é Médica formada pela Universidade de São Paulo em dezembro de 2007. Médica residente do Departamento de Ginecologia e Obstetricia do Hospital das Clinicas da Universidade de São Paulo.

Resumo

A síndrome metabólica (SM) é a doença metabólica mais comum na atualidade e tem importância crescente devido a elevado risco cardiovascular a ela associado. A SM é mais prevalente no sexo masculino, porém, apresenta aumento expressivo em mulheres na peri e pós-menopausa, com incidência semelhante aos indivíduos masculinos por volta da sexta década de vida. Diversos trabalhos têm demonstrado influência hormonal do período climatérico no desenvolvimento da síndrome metabólica independentemente de outros fatores associados, como idade, tabagismo ou fatores genéticos. A perda da proteção estrogênica característica dessa fase e o consequente predomínio androgênico levam a diversas alterações metabólicas que em sua via final vão levar ao desenvolvimento de dislipidemias, obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial e alterações no sistema de hemostasia. Estudos ainda mostram que o uso da terapia hormonal pode melhorar alguns componentes da síndrome, reforçando a ideia da influência hormonal no desenvolvimento da SM e da DCV em mulheres.

Unitermos: Síndrome X metabólica; Climatério; Menopausa; Dislipidemias; Resistência à insulina.

Abstract

The metabolic syndrome (MS) is the most common metabolic disorder today and has increasing importance due to the high cardiovascular risk associated with this disease. MS is more prevalent in males, however presents significant increase in women in peri and postmenopausal period, with an incidence similar to male individuals around the sixth decade of life. Several studies have demonstrated hormonal influence of the climacteric period in the development of metabolic syndrome independently of other associated factors such as age, smoking or genetic factors. The loss of estrogen protection feature of this phase and hence androgen dominance leads to several metabolic changes that in his final route will lead to the development of dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension and changes in the system of hemostasis. Studies have shown that the use of hormone therapy can improve some components of the syndrome, supporting the idea of hormonal influence on the development of metabolic syndrome and cardiovascular disease in women.

Uniterms: Metabolic syndrome X; Climacteric; Menopause; Dyslipidemias; Insulin resistance.

¹ Médica residente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

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

³ Professor Titular do Departamento de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Mariane de Fatima Yukie Maeda – Rua Apinagés, 543 apto 71 – Perdizes – CEP 05017-000 – São Paulo (SP), Brasil – Tel: (11) 8386-3263/3672-9259 – E-mail: mariane_maeda@yahoo.com.br

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo. Com o aumento da expectativa de vida e consequente envelhecimento da população, a prevalência dessa patologia tem se elevado progressivamente, sendo responsável atualmente por 28% do total de óbitos registrados no Brasil¹. A mortalidade proporcional causada pelas doenças cardiovasculares cresce proporcionalmente à elevação da faixa etária, acometendo primordialmente pessoas na quinta e sexta décadas de vida. Além da elevada letalidade, ainda é doença de importante morbidade, sendo responsável pela maior taxa de invalidez e perda de anos potenciais de vida.

Diversos fatores têm sido implicados na patogênese da DCV, sendo que a presença da síndrome metabólica (SM) tem sido indicada como principal preditor da doença. Estima-se que 48% dos eventos coronarianos possam ser atribuídos à SM. Estudos prospectivos mostram que a SM eleva a mortalidade por qualquer etiologia (RR=1,35; IC95%=1,17-1,56), bem como de DCV (RR=1,74;IC95%=1,29-2,35), coronariana (RR=1,52; IC95%=1,37-1,69) e de infarto (RR=1,76; IC95%= 1,37-2,25)². Essa associação é ainda mais importante nas mulheres, nas quais o risco relativo de DCV associado à SM é mais alto².

O climatério é um período definido por intensas alterações hormonais, sendo a mais importante, a queda nos níveis de estradiol circulante. A associação entre a perda da função ovariana e o aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC) encontra-se bem estabelecida. Trabalhos mostram que a deficiência estrogênica decorrente de menopausa natural ou cirúrgica aumenta em três a sete vezes³ o risco de DAC, que é a principal causa de morte nas mulheres após a menopausa.

Na menopausa, a redução do efeito cardioprotetor estrogênico bem como a predominância da androstenediona como principal hormônio circulante levam a diversas alterações metabólicas como deposição de gordura visceral, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alterações no sistema de hemostasia⁴⁻⁶. Dessa forma, as mudanças hormonais ocasionadas pelo climatério, em última instância, vão levar ao desenvolvimento da chamada síndrome metabólica da menopausa, com consequente aumento do risco de DCV.

Estudos avaliando os benefícios da terapia hormonal (TH) na prevenção de DCV são controversos, no entanto, há indícios de que seu uso poderia diminuir a apresentação de alguns componentes da SM, como as dislipidemias, deposição de gordura abdominal e resistência à insulina^{7,8}.

O objetivo deste trabalho foi realizar atualização da literatura vigente a fim de avaliar a prevalência de SM em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, bem como relacionar os

principais componentes da síndrome com as modificações hormonais desse período.

SM

Critérios diagnósticos

Não há consenso sobre os componentes fundamentais para o desenvolvimento da doença e sobre a relevância das diferenças raciais encontradas nas populações estudadas. Entre as europeias, a obesidade centrípeta é considerada em pacientes cuja circunferência abdominal seja acima de 80 cm de diâmetro. Já entre as japonesas, essa medida sobe para 90 cm. Entretanto, todas as definições são unânimes na inclusão dos seguintes parâmetros: obesidade (principalmente deposição de gordura abdominal), resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemias (elevação do colesterol total e LDL, e queda no HDL). As principais classificações utilizadas atualmente encontram-se na Tabela 1.

SM e DCV

A SM é atualmente o principal fator de risco envolvido com a doença cardiovascular⁹. Dados sobre a prevalência da SM variam amplamente de acordo com a população estudada. Nos Estados

Tabela 1 - Diagnóstico de síndrome metabólica segundo International Diabetes Federation (IDF), World Health Organization (WHO) e Adult Treatment Panel III (ATP III)

International Diabetes Federation

Presença de obesidade central (circunferência abdominal ≥80 cm) e dois dos seguintes parâmetros:

- 1. Elevação de triglicérides (TG): ≥1,7 mmol/L (150 mg/dL) ou tratamento específico
- 2. Redução do HDL colesterol: <1,29 mmol/L (50 mg/dL) ou tratamento espe-
- 3. Elevação de pressão arterial (PA): sistólica ≥130 mmHg ou diastólica ≥85 mmHg, diagnóstico prévio ou tratamento anti-hipertensivo
- 4. Elevação da glicemia: ≥5,6 mmol/L (100 mg/dL) ou diabetes mellitus (DM) tipo 2 diagnosticada previamente. Abaixo desse valor é recomendada a realização de teste de tolerância oral à glicose

World Health Organization (WHO)

Presença de DM ou intolerância à glicose ou resistência à insulina e dois dos seguintes parâmetros:

- 1. PA ≥140/90 mmHg
- 2. Dislipidemia: TG \geq 1,695 mmol/L e/ou HDL \leq 1,0 mmol/L
- 3. Obesidade central: relação cintura/quadril >0,85 e/ou IMC >30 kg/m2
- Microalbuminúria: excreção urinária de albumina ≥20 mg/min ou relação albumina/creatinina ≥30 mg/g

Adult treatment panel III (ATP III)

Três dos seguintes parâmetros:

- 1. Circunferência abdominal ≥88 cm
- 2. Elevação TG: ≥1,7 mmol/L (150 mg/dL) ou tratamento específico
- 3. Redução do HDL colesterol: 1,30mmol/L (<50 mg/dL) ou tratamento especí-
- Elevação de pressão arterial (PA): Sistólica ≥130 mmHg ou diastólica ≥85 mmHg, diagnóstico prévio ou tratamento anti-hipertensivo
- 5. Elevação da glicemia: >6,1 mmol/L (110 mg/dL) ou tratamento específico

Unidos tem-se que de 20 a 40% das mulheres sejam acometidas pela doença no período pós-menopausa². Em estudo realizado na Finlândia, a prevalência da síndrome em mulheres acima de 45 anos foi de 40% pelo critério ATPIII e 44% pela definição do IDF¹¹0. Não há dados consistentes sobre a prevalência da doença nas mulheres brasileiras, mas sabe-se que vem apresentando crescimento progressivo, em grande parte associado à ocidentalização dos hábitos de vida da população.

Em meta-análise envolvendo 43 estudos de coorte observouse que a presença da SM eleva o risco de eventos cardiovasculares e morte em 1,78 vezes (IC95%=1,58-2,00), sendo esse risco ainda mais elevado entre as mulheres (RR=2,63 *versus* 1,98; p=0,09)⁹. Qiao et al. observaram risco cardiovascular 60% maior em pacientes com a síndrome, independentemente da presença de cada componente individualmente¹¹.

Climatério

Segundo a Organização Mundial de Saúde, climatério é o período de mudança biológica da mulher compreendido entre 40 e 65 anos com início no final da menacme ou idade reprodutiva, e final na senilidade. A decadência da atividade folicular e seu esgotamento são os eventos-chave das alterações ocorridas no período perimenopausal. O decréscimo na produção de estradiol pelos ovários elimina o feedback negativo do estrogênio no sistema hipotalamo-hipofisário. Isso pode resultar em aumento gradual de gonadotrofinas, com o hormônio folículo-estimulante (FSH, do inglês follicle-stimulating hormone) elevando-se precocemente a níveis mais altos que os de hormônio luteinizante (LH, do inglês luteinizing hormone). As células do estroma ovariano não possuem enzimas para aromatizar o anel dos androgênios e convertê-los em estrogênio. A andronestediona se converte em estrona na periferia, principalmente no tecido adiposo. Ainda que a conversão periférica de estrona esteja aumentada no período pós-menopausa, o nível de estrogênio circulante torna-se progressivamente mais baixo devido à queda na produção pelos ovários. Dessa forma, a produção androgênica pelo estroma ovariano acaba fazendo com que os androgênios tornem-se os principais hormônios circulantes nesse período¹².

Climatério e SM

Diversos estudos têm demonstrado a existência de uma SM cuja etiologia seria a transição hormonal do período climatérico, independentemente da associação de outros fatores de risco, o que pode ser confirmado a partir da observação de que pacientes submetidas à menopausa cirúrgica precoce também apresentam risco aumentado de desenvolver a DCV⁴.

Numerosos são os mecanismos aventados para justificar a cardioproteção exercida pelos estrogênios: melhora na distribuição da gordura corpórea (diminuição da deposição de gordura abdominal); redução da viscosidade sanguínea; alteração nos mecanismos de coagulação e aumento da fibrinólise; melhora do metabolismo da glicose e da insulina, por meio da diminuição da resistência à insulina; produção de perfil lipoproteico menos aterogênico e efeitos diretos sobre a função endotelial (vasodilatação arterial por ação antagonista nos canais de cálcio e endotélio-dependente)¹³.

Em estudo transversal publicado em 2008, Janssen et al. observaram aumento na incidência de SM tanto na perimenopausa (RR=1,45;IC95%=1,35-13,56) quanto na pós-menopausa⁴. Esses autores ainda sugerem que o grande fator responsável pelas mudanças metabólicas observadas no climatério seria a predominância hormonal da testosterona exercendo efeito negativo no sistema cardiovascular, sendo a deficiência estrogênica um mecanismo secundário. Sowers et al. observaram que a elevação da testosterona é fator de risco isolado para o desenvolvimento de resistência à insulina e hiperinsulinemia, redução de HDL, elevação de TG, diabetes mellitus (DM), além de alterações nos sistemas de hemostasia e coagulação¹⁴.

Assim, as alterações hormonais vivenciadas no climatério são responsáveis pelo aumento na incidência de diversos componentes da SM. Discutiremos a seguir cada um desses itens separadamente.

Obesidade

O ganho de peso é um achado comum entre mulheres na pós-menopausa. Estudos longitudinais americanos mostram aumento significativo na circunferência abdominal e na porcentagem de massa gorda com a progressão da idade, que se acentua poucos anos após a menopausa^{15,16}. Estima-se que nesse período as mulheres ganham cerca de 500 g por ano, a despeito da redução de massa muscular¹⁷. Toth et al. observaram aumento de 36% (p<0,01) na gordura total, 49% na circunferência abdominal (p<0,01) e 22% no volume do tecido subcutâneo (p<0,05) após a menopausa, avaliados por exame de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética¹⁶.

Esses mesmos autores sugerem ainda que a menopausa precoce possa estar associada a aumento na gordura intra-abdominal independentemente da idade e da gordura total. Sabe-se que a deposição de gordura intra-abdominal confere risco metabólico mais elevado do que a gordura periférica. Em estudo realizado em Framingham, a deposição visceral da gordura foi correlacionada de forma mais importante com o desenvolvimento de hipertensão arterial, dislipidemias, resistência à insulina e da própria SM¹⁸.

Alguns autores sugerem que o estrogênio poderia agir sinergicamente com os neuropeptídeos envolvidos com o sistema de saciedade. Milewicz et al. observaram em mulheres menopausadas mudanças nos níveis de substâncias como neuropeptídeo Y e galanina, responsáveis pela preferência alimentar e ingesta de carboidratos e gorduras. Dessa forma, a queda do estrogênio circulante com consequente alteração dessas substâncias poderia contribuir para o desenvolvimento de obesidade nessas pacientes¹⁵.

Resistência à Insulina

Trabalhos envolvendo os efeitos da menopausa sobre o metabolismo dos carboidratos são controversos. Acredita-se que a intolerância à glicose no climatério seja decorrente mais de uma resposta tecidual deficiente à insulina e consequente hiperinsulinemia do que propriamente de resposta deficiente das células $^{\beta}$ à glicose 19 .

Alguns estudos sugerem que o ganho de peso exerce maior influência na sensibilidade à insulina do que o *status* menopausal por si próprio²⁰. De Nino et al. observaram que em mulheres não-obesas a sensibilidade à insulina decresce lentamente após a menopausa, porém a resistência à insulina só se torna significante após os 60 anos de idade²¹. Manco et al. observaram taxas semelhantes de resistência à insulina entre mulheres na pós-menopausa e homens da mesma idade, sugerindo não haver influência hormonal da menopausa no metabolismo dos carboidratos²².

A deposição de tecido gorduroso, principalmente na região central, é responsável pelo aumento de adipocitocinas como leptina e resistina, responsáveis pela regulação do apetite e sensibilidade à insulina. Milewicz et al. observaram correlação importante entre resistência à insulia e leptina, mas não a resistina 15.

Dislipidemias

Estudos mostram que a menopausa tem efeito marcado sobre os níveis circulantes de lípides e lipoproteínas. Em estudo realizado na Itália, com 9.309 mulheres, observou-se durante período perimenopausal aumento significativo nas taxas de colesterol total (4,4%), LDL (4,0%) e triglicerídeos (3,2%), sem mudança significativa no HDL²³. Mesalié et al. em estudo com mulheres menopausadas observaram elevação não-significativa (p>0,05) das concentrações de colesterol total, VLDL, LDL e triglicerídeos, com resultados estatisticamente significativos na redução de HDL e elevação de apolipoproteína B (p<0,05). A avaliação dos níveis de progesterona não mostrou nenhuma correlação com as concentrações de lípides e lipoproteínas⁵.

A elevação das concentrações de LDL e redução de HDL ocorre de forma gradual e se iniciam dois anos antes da menopausa natural. O mecanismo pelo qual a falência gonadal pósmenopausa eleva o CT e o LDL poderia estar condicionado à

diminuição do catabolismo das LDL pelo menor número de receptores hepáticos B/E. Além disso, na menopausa ocorre diminuição da atividade hepática da 7α -hidroxilase, reduzindo a síntese de ácidos biliares e, consequentemente, diminuindo a excreção de colesterol. Na pós-menopausa pode ocorrer elevação de TG e das VLDL decorrente da menor atividade da lipase lipoproteica com menor produção das VLDL remanescentes ou IDL. Essa situação está frequentemente associada à maior proporção das LDL pequenas e densas, substâncias mais susceptíveis a alterações oxidativas e com maior potencial de aterosclerose²⁴.

Diversos estudos sugerem que os níveis séricos de lipoproteína A (LPA) constituem fator de risco independente no desenvolvimento de doença aterosclerótica. A LPA é uma lipoproteína com estrutura lipídica semelhante à LDL diferindo pela presença de uma apoproteína A interligada a apoproteína B-100 por uma ponte dissulfídica. Possui papel trombogênico pelo fato de apresentar semelhança estrutural com a molécula do plasminogênio. Os mecanismos por meio dos quais a diminuição dos níveis plasmáticos de estrógeno altera os níveis das lipoproteínas circulantes ainda não são completamente conhecidos. Alguns autores acreditam que o estrogênio aumentaria a síntese hepática de apolipoproteína B-100 (receptor de LDL), elevando a captação de LDL pelo fígado, com queda dos níveis circulantes deste; ocorreria também queda na atividade da enzima lipase lipoproteica, com aumento dos níveis de HDL e diminuição dos níveis de TG séricos. O estradiol estaria também envolvido no aumento da produção de apolipoproteína A (ApoA1) pelo fígado, que é o principal constituinte proteico do colesterol HDL²⁵.

Hipertensão arterial sistêmica

Trabalhos sugerem existência de relação entre a menopausa e o desenvolvimento de HAS. Em coorte com 315 mulheres com idade e índice de massa corpórea (IMC) pareados com indivíduos masculinos, observou-se que as mulheres menopausadas apresentaram elevação de 5 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) ao longo de 5 anos de seguimento. O aumento exclusivo da PAS demonstra provável redução na complacência vascular nessas pacientes²⁶.

Estudo com 18 mil italianas com idade entre 46 a 59 anos observou aumento significante, porém clinicamente pequeno, tanto na PAS quanto na PAD de 3,4 e 3,1 mmHg após a menopausa, independentemente de idade, IMC, tabagismo e uso de TH²⁷.

O mecanismo pelo qual a menopausa favorece o desenvolvimento da HAS não está esclarecido. Todavia, pelo fato de haver predomínio do aumento da pressão arterial em mulheres acima dos 60 anos, sugere-se que a deficiência estrogênica após a menopausa possa não ser a causa primária ou única na gênese da HAS.

O aumento nos níveis androgênicos pode ser importante na fisiopatologia da hipertensão arterial. A menopausa

frequentemente se associa à obesidade abdominal e aumento da resistência insulínica, desencadeando mudanças funcionais no endotélio vascular, caracterizadas pela diminuição da síntese de substâncias vasodilatadoras, entre elas o óxido nítrico (NO), a prostaciclina e a perda da capacidade de impedir a síntese de endotelina (ação vasoconstritora)²⁶.

A suplementação de testosterona em cobaias estimula a produção de angiotensinogênio, substrato da renina, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS). A elevação de angiotensina II e endotelina e redução do NO podem levar ao mecanismo de estresse oxidativo. O predomínio dos fatores vasoconstritores, a redução de NO e o aumento do estresse oxidativo contribuem para a vasoconstrição renal levando ao aumento da pressão arterial^{6,26} (Figura 1).

Hemostasia

Estudos mostram que as variações hormonais do climatério podem se associar a alterações no sistema de hemostasia. Sowers et al. observaram relação entre a redução nos níveis de estradiol e elevação nos níveis de fator inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e do fator ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), que juntos formariam um complexo regulador da hemostasia, mais especificamente, inibindo a fibrinólise. Esses mesmos autores, não observaram alterações significativas no fibrinogênio, fator VII, ou Proteína C Reativa (PCR), indicando ação dos estrogênios endógenos na modulação de fatores fibrinolíticos, mas não de coagulação ou marcadores inflamatórios²⁸.

Efeitos da TH

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram efeitos benéficos da TH sobre diversos componentes da SM. Trabalhos indicam ação positiva no perfil lipídico, na sensibilidade à insulina e obesidade. Em meta-análise com 107 estudos randomizados observouse redução na deposição central de gordura (-6,8%; IC95%=-11,8)

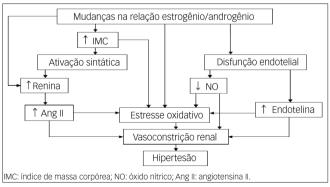


Figura 1 – Fisiopatologia da ação hormonal na hipertensão pósmenopausa (Coylewrigt et al.)²⁶

a 1,9%), resistência à insulina (-12,9%;IC95%=-17,1 a -8,6%), diabetes (RR=0,7), hipertensão arterial (-1,7%;IC95%=-2,9 a -12,1%) e relação LDL/HDL (-15,7%;IC95%=-18,0 a -13,5%)⁸. Dados baseados em estudos observacionais mostram que a TH pode ser um mecanismo de proteção contra DCV, com redução do risco em até 39% dos casos⁷.

A despeito de haver várias evidências dos efeitos benéficos da TH, estudos recentes passaram a questionar o real risco/benefício dessa terapêutica. Estudo com 2.763 mulheres menopausadas (HERS, do inglês hean and estrogen-progestin replacement study) avaliou o uso da terapia combinada (estrogênios equinos conjugados 0,625 mg/dia associados a acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/dia) para prevenção secundária de DCV. Verificou-se que ao final do primeiro ano de seguimento o grupo que recebia TH teve aproximadamente 50% mais eventos cardíacos que o Grupo Placebo (RR=1,52;IC95%=1,01-2,29), com diminuição progressiva nos três a quatro anos seguintes. Ao final de 4,1 anos de observação, não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos. Assim, apesar de todos os benefícios demonstrados da TH, não há mudanças na taxa de eventos cardiovasculares, não se recomendando o uso para profilaxia secundária de DCV²⁹.

Estudos clínicos e experimentais indicam que os efeitos adversos da TH em grande parte dependem do hormônio utilizado, da dosagem, do modo de administração, da idade, das doenças associadas e da duração do tratamento. A administração de diversos compostos (estrogênio isolado ou associado a um progestógeno) e regimes de administração (via oral, transdérmica) já foram testados e mostraram resultados distintos. Lobo observou que em mulheres com SM, a administração de estrogênio oral pode piorar a resistência à insulina, alterar desfavoravelmente as adipocitocinas (elevação da relação leptina/adiponectina) e elevar a relação MMP-9/TIMP (metalopoteinase da matriz 9/fator inibidor da metaloproteinase), aumentando a chance de aterosclerose³⁰. Essas alterações não são vistas na administração transdérmica, sendo esta a via recomendada para mulheres de alto risco.

Discussão

As DCVs constituem a principal causa de morte em todas as regiões do Brasil, vitimando cerca de 300 mil brasileiros por ano. São ainda as maiores responsáveis pelos gastos com assistência médica e de afastamento definitivo do trabalho em nosso país. A SM tem incidência mais importante na quinta década de vida, com incidência acentuada no sexo feminino na perimenopausa, quando acomete de 40 a 50% das mulheres³⁰.

A patogênese da SM é desconhecida, mas sabe-se que obesidade, sedentarismo, dieta e fatores genéticos estão relacionados ao seu desenvolvimento¹³. Ainda não se sabe se o iniciador seria a resistência à insulina levando à obesidade ou o contrário.

O diagnóstico é realizado baseado na presença dos seguintes critérios clínicos e laboratoriais: obesidade (principalmente deposição abdominal), resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia (elevação de triglicérides e colesterol total, redução do HDL) e alterações na cascata da coagulação.

Diversos estudos têm demonstrado elevada prevalência de SM na peri e pós-menopausa, indicando possível relação causal das modificações hormonais características dessa fase. Trabalhos têm mostrado que a deficiência estrogênica e principalmente a predominância androgênica levam a diversas alterações metabólicas que em sua via final culminam no desenvolvimento da SM e da DCV^{2,12,31}. Esses resultados têm sido reforçados ainda por meio da observação de que o uso de TH interfere com diversos fatores relacionados com a SM, entre os quais podemos citar o perfil lipídico, a resistência à insulina, obesidade, e alterações na homeostase^{7,8}. Apesar dos comprovados benefícios da TH, seu uso deve ter indicações específicas entre os quais não se inclui a

proteção cardiovascular em mulheres de alto risco, podendo até ser prejudicial nos primeiros anos do uso²⁹.

Dessa forma, tem-se que o *status* menopausal é um fator de risco importante para diversas alterações metabólicas e para o desenvolvimento da SM por si só; dado que esta está intimamente ligada à DCV, tem-se a importância do controle clínico e laboratorial rigoroso dessas pacientes, a fim de promover saúde e melhorar a qualidade de vida populacional, com consequente redução de gastos com saúde pública.

Conclusões

Estudos têm sugerido a existência de uma SM da menopausa resultante de alterações hormonais como a deficiência de estrogênio e predomínio de hormônios masculinos. O diagnóstico e a intervenção precoces podem reduzir a incidência de DCV bem como de sua mortalidade e morbidade a ela associados.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores e dados básicos 2006. Sistema de informações sobre mortalidade. [citado setembro 2009]. Disponível em: http://www.datasus.gov.br.
- 2. Kaaja RJ. Metabolic syndrome and the menopause. Menopause Int. 2008;14(1):21-5.
- Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W, Jin D, et al. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2008; 196(2):590-7.
- Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Suton-Tyrrell K. Menopause and the Metabolic Syndrome: The study of women's health across the nation. Arch Intern Med 2008;168: 1568-75.
- 5. Mesalić L, Tupković E, Kendić S, Balić D. Correlation between hormonal and lipid status in women in menopause. Bosn J Basic Med Sci. 2008;8(2):188-92.
- Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Hypertension. 2004;43(5):918-23.
- Creatsas G, Christodoulakos G, Lambrinoudaki I. Cardiovascular disease: screening and management of the a-symptomatic highrisk post-menopausal woman. Maturitas. 2005;52 Suppl 1:S32-7.
- 8. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab. 2006;8(5):538-54.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident of cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. 2007;49(4):403-14.

- Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Jauhiainen M, Vartiainen E, et al. Association of hormone replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors. The FINRISK Hemostasis Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15(10):1549-55.
- Qiao Q, Gao W, Zhang L, Nyamdorj R, Tuomilehto J. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. Ann Clin Biochem. 2007;44(Pt 3):232-63.
- 12. Lamberts SW, van den Belt AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. Science. 1997;278(5337):419-24.
- 13. Gorodeski GI. Update on cardiovascular disease in postmenopausal women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16(3):329-55.
- 14. Sowers MR, Matthews KA, Jannausch M, Randolph JF, McConnell D, Sutton-Tyrrell K, et al. Hemostatic factors and estrogen during menopause transition. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):5942-8.
- Milewicz A, Bidzinska B, Mikulski E, Demissie M, Tworowska U. Influence of obesity and menopausal status on serum leptin, cholecystokinin, galanin and neuropeptide Y levels. Gynecol Endocrinol. 2000;14(3):196-203.
- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. Ann N York Acad Sci. 2000;904:502-6.
- 17. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. J Hum Hypertens. 1989;3(6):427-33.
- 18. Fox CS, Massaro JM, Hoffman U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 2007;116(1): 39-48.

- 19. Defronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. Diabetes. 1979;28(12):1095-101.
- Guthrie JR, Ball M, Dudley EC, Garamszegi CV, Wahlqvist ML, Dennerstein L, et al. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(5):646-51.
- 21. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. Diabetes care. 2001;24(5):925-32.
- 22. Manco M; Nolfe G, Calvani M, Natali A, Nolan J, Ferrannini E,et al; European Group for the Study of Insulin Resistance. Menopause, insulin resistance, and risk factors for cardiovascular disease. Menopause. 2006;13(5):809-17.
- 23. De Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Modena AB, Bolis PF, Massobrio M, Maiocchi G, Peruzi E. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein level. The Icarus Study Group. Atherosclerosis. 1999;147(1): 147-53.
- Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988;260(13):1917-21.
- Oliveira TR, Sampaio HAC, Carvalho FHC, Lima JWO. Fatores associados à dislipidemia na pós-menopausa. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(12):594-601.

- 26. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. Hypertension. 2008;51(4):952-9.
- Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirelli A, Sega R; SIMONA participants. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. J Hypertens. 2005;23(12):2269-76.
- 28. Sowers MR, Jannausch M, Randolph JF, McConnell D, Little R, Lasley B, et al. Androgens are associated with hemostatic and inflammatory factors among women at the mid-life. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6064-71.
- 29. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280(7):605-13.
- 30. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. Maturitas. 2008;60(1):10-18.
- 31. Milewicz A, Demissie M. Metabolic and endocrine changes in climacteric women. Int Cong Series. 2002;1229 (2):3-7

Recebido em: 05/06/10 Aprovado para publicação em: 17/07/10

Contaminação em laboratórios de reprodução humana

Contamination in human reproduction laboratories

Waldemar Naves do Amaral¹, Barbara Rosa Foizer²



Barbara Rosa Foizer Ribeiro, Mestrado em Ciências da Saúde-UFG, área de Reprodução Humana. Possui pós-graduação em Biologia pela universidade Salgado de Oliveira (2002-2003). Possui graduação em Ciências Biológicas, bacharelado e licenciatura pela Universidade Federal de Goiás (1998 e 1999). Atualmente é professora titular da Universidade Salgado de Oliveira.

Resumo

A contaminação pode estar presente nas placas de cultivo de embriões, advinda de várias origens, haja vista que os materiais coletados masculino e feminino não podem ser esterilizados. Essa contaminação pode comprometer a viabilidade dos embriões, causar infecção gestacional, malformação fetal e ainda comprometer a qualidade de vida da criança e seu desenvolvimento cognitivo. Fungicidas e bactericidas são acrescentados aos meios de cultura na tentativa de impedir o crescimento microbiológico. Caso ocorra contaminação, ela deve ser identificada para nortear a reformulação dos agentes antimicrobianos usados em protocolos de segurança. Não há dúvidas de que devem existir normas e procedimentos rigorosamente protocolados, em legislação vigente, e executados para garantir a proteção materno-fetal.

Unitermos: Contaminação de Equipamentos; Técnicas e procedimentos de laboratório; Blastocisto.

Abstract

The contamination may be present in the plates of growing embryos from multiple sources, considering that the male and female collected materials cannot be sterilized. This contamination can compromise the viability of embryos, causing infection during pregnancy, fetal malformation and even compromise the quality of life of children and their cognitive development. Fungicides and bactericides are added to culture media in an attempt to contain this microbiological growth. If there is contamination, it must be identified to guide the reformulation of antimicrobial agents used in security protocols. There is no doubt that there should be strict rules and procedures filed in legislation, and implemented to ensure maternal fetal protection.

Uniterms: Equipment Contamination; Laboratory techniques and procedures; Blastocyst.

¹ Professor Doutor Adjunto do Departamento de Ginecología e Obstetrícia da Universidade Federal de Goiás; Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana de Goiânia

² Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás; professora da Universidade Salgado de Oliveira – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Barbara Rosa Foizer Ribeiro – Rua S-5, 262 apto. 502 – Arara Azul Setor Bela Vista – CEP: 7482-3460 – Goiania (GO), Brasil – Tel: (62) 3092-7227/8116-5451 – E-mail: wellingtonbarbara@yahoo.com.br

Possibilidade de contaminação

Em laboratórios de reprodução humana, o controle de qualidade é de fundamental importância para o sucesso dos procedimentos, principalmente porque a vagina e o sêmen não podem passar por procedimentos de antissepsia. Um alto grau de higiene, limpeza e o descarte do material devem ser observados para se evitar contaminação nos meios de cultura e equipamentos. Bactericidas e fungicidas vêm sendo incorporados aos meios de cultura, à medida que aumenta a resistência dos micro-organismos.

Cada passo nos procedimentos e nas manipulações laboratoriais devem ser executados com técnicas de assepsia rigorosamente protocoladas1. A exata frequência dessas contaminações microbiológicas não é conhecida. Há um número limitado de publicações e relatos de casos com esse assunto². Desde 1997, contaminações microbiológicas em meios de cultura têm sido rotineiramente registradas para contribuir na qualidade do sistema de manejo em reprodução humana, o que compromete diretamente os resultados gestacionais em fertilização assistida³. As principais causas dessa contaminação vêm sendo associadas às infecções no trato genital masculino e feminino e consequente contaminação dos oócitos e embriões, além da contaminação do ar, de maquinários e materiais utilizados, como as placas de cultivo. Daí se estabelece a importância da pesquisa de microorganismos (bactérias e fungos) durante a manipulação de gametas e embriões em laboratórios de reprodução humana de alta complexidade.

Legislação vigente

148

Segundo a legislação RDC n° 33 de 17 de fevereiro de 2006⁴, os laboratórios de reprodução humana devem conter câmara de fluxo positivo, filtros de ar, além de todos os cuidados pessoais de assepsia e descontaminação. O ambiente de micromanipulação de gametas não deve possuir qualquer instalação hidrossanitária, tais como: pias, ralos ou lavatórios. O sistema de climatização deve manter pressão positiva em relação aos ambientes adjacentes; condições de controle da temperatura entre 21 a 24°C; umidade relativa do ar entre 40 e 60%; vazão mínima de ar total de 45(m³/h)/m²; vazão mínima de ar exterior de 15(m³/h)/m² e filtragem mínima no insuflamento com filtros G3+carvão ativado+F8.

A manipulação das amostras somente deve ser efetuada em uma área limpa classificada, no mínimo, como ISO Classe 5, segundo a norma NBR/ISO 14644-1 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), com cabine de segurança biológica Classe II Tipo A, módulo de fluxo unidirecional ou de fluxo laminar, segundo as orientações da NBR/ISO 14644-4 da ABNT.

Nesse caso, o BCTG deve obrigatoriamente possuir uma antecâmara de acesso à sala de processamento, além do vestiário de paramentação. Deve conter um congelador com temperatura de 20°C negativos, apropriado para armazenamento de meios e reagentes; congelador com temperatura igual ou inferior a 135°C negativos, com registro automático da temperatura e exclusivo para o armazenamento de células e tecidos germinativos liberados para uso, ou reservatório, contêiner adequado para nitrogênio líquido e exclusivo para o armazenamento de células e tecidos germinativos liberados para uso.

A triagem sorológica deve ser realizada para as seguintes doenças infectocontagiosas: sífilis; hepatite B (HBsAg e anti-HBc); hepatite C (anti-HCV); HIV 1 e HIV 2; HTLV I e II. No caso de sêmen, ou de oócito criopreservado, a liberação da amostra só ocorrerá após os testes sorológicos serem repetidos, em um prazo nunca inferior a seis meses.

Na primeira coleta seminal, deve ser realizada triagem microbiológica para detecção de *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae* e bactérias aeróbias. Esses testes devem ter resultados negativos para patógenos seminais antes da liberação da amostra.

A legislação europeia também é citada em teses de controle de qualidade em laboratórios de reprodução, e a grande preocupação é promover o maior nível de segurança possível para garantir a saúde pública⁵.

Principais fontes de contaminação

Doenças do aparelho reprodutor masculino e feminino podem ser fonte de contaminação. Relatos da década de 1990: "Em 50% dos ciclos de fertilização *in vitro* (FIV) foram cultivados micro-organismos de vários *loci*. Fluido seminal e líquido folicular são fontes potenciais de contaminação microbiológica"².

As bactérias também são muito encontradas no trato genital³. Já conhecido esse tipo de contaminação, os procedimentos envolvem a utilização de antibióticos no sêmen e na cultura de embriões. Penicilina, estreptomicina e gentamicina vêm sendo utilizados com resultados promissores de 95% de eliminação efetiva de bactérias³. A gonorreia e a doença inflamatória pélvica (DIP) são causadas pela Neisseria gonorrhoeae, diplococo Gramnegativo, aeróbico facultativo (fermentador); a uretrite inespecífica, cujos patógenos associados são a Chlamydia trachomatis, o Ureaplasma urealyticum e o Mycoplasma hominis; a Sífilis, causada pelo Treponema pallidum; o cancro mole, causado pelo Hemophilus ducreyi; a vaginose bacteriana, pela Gardnerella vaginalis, a qual apresentou resistência ao metronidazol e à doxaciclina, o que demonstra a vulnerabilidade da dependência aos antibióticos6; e o linfogranuloma venéreo, também causado pela Chlamydia trachomatis.

A principal infecção fúngica encontrada é a candidíase, causada pela levedura *Candida albicans*, comumente identificada nos meios de cultura⁷. O impacto desse fungo nos resultados dos tratamentos de infertilidade não está claro. "*Candida albicans* não afetou parâmetros espermáticos, mas aumentou a fragmentação do DNA e apoptose, danos que podem ser a causa do insucesso dos tratamentos de reprodução assistida"⁷.

Candida albicans é um fungo muito encontrado entre os micro-organismos do trato genital feminino e masculino. Não há dúvidas de que ela também é responsável pelas contaminações dos laboratórios de reprodução assistida e é proveniente do trato genital dos pacientes submetidos à FIV ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).

"O resultado da FIV não é necessariamente comprometido pela colônia de leveduras, mas é necessário um estudo sobre o possível efeito teratogênico sobre os embriões"⁸.

A contaminação também pode vir do ar, porque nem todos os laboratórios trabalham com filtros de ar compatíveis com a descontaminação efetiva da sala de manipulação de gametas e embriões. Bactérias que são comumente encontradas nestas condições correspondem principalmente ao gênero *Bacillus*, estreptobacilos Gram-positivos de grande porte.

A técnica utilizada na reprodução assistida também interfere nas taxas de contaminação. "Não foram encontrados casos de contaminação em ICSI ... a seleção de uma única injeção de espermatozoide pode reduzir o risco de contaminação". Porém, na FIV a incidência de contaminação nas placas aumenta muito, já que a gota seminal sobreposta ao óvulo pode conter uma série de micro-organismos. A técnica que envolve o gradiente de centrifugação do sêmen também diminui drasticamente a contaminação bacteriana¹⁰.

Passos et al.¹¹ encontraram correlação entre infertilidade e vírus da hepatite C, o qual pode ser transmitido de uma mulher para outra pela contaminação transvaginal por equipamentos, ou dos pais para o concepto, e recomendaram que pacientes inférteis fossem rastreados antes de serem submetidos às técnicas de reprodução assistida, o que exemplifica a contaminação embriológica e materna de micro-organismos. A literatura mais recente descreve uma incidência de 0,67% de contaminação encontrada nos laboratórios europeus. Sua amostra envolveu mais de 13 mil casos que utilizavam penicilina e estreptomicina nos meios de cultivo pra conter o crescimento bacteriano⁹.

Consequências

A primeira consequência das contaminações dos meios de cultura que se deve observar é a redução da formação de

embriões viáveis para transferência. Os embriões podem não sobreviver nas primeiras clivagens, apresentar teratogenia ou, simplesmente, não conseguir implantar no útero. Além disso, podem causar síndromes e comprometer a saúde do feto e, na vida adulta, apresentar alterações comportamentais (especialmente no rendimento escolar) que comprometam a qualidade de vida

Em outra vertente, traz o risco de contaminar e infectar a receptora (mãe), com lesão temporária ou definitiva. O controle rigoroso de qualidade deve sempre ser realizado e atualizado para minimizar os riscos, já que a contaminação pode ser vertical (do embrião para o receptor), ou lateral (de uma mulher para outra durante as intervenções cirúrgicas de coleta de oócitos e de transferência embrionária).

A identificação microbiológica se faz necessária, pois fornecerá dados que comprovam a contaminação, o que norteará as mudanças necessárias nos guias de procedimentos cirúrgicos, laboratoriais e na fabricação dos meios de cultura embrionários, uma vez que os fabricantes acrescentam antibióticos para diminuir o risco de proliferação bacteriana (p.e. gentamicina).

Não se pode afirmar que as doenças sexualmente transmissíveis sejam as principais responsáveis pela contaminação na fase embrionária dos tratamentos de reprodução assistida, pois existem muitas outras variáveis também passíveis de promover contaminação embrionária durante as técnicas de fertilização *in vitro*. Torna-se, portanto, difícil estabelecer parâmetros para estudos nessa área. A qualidade e a segurança dos embriões precisam, contudo, ser preservadas, e mesmo que não possa ser comprovada, há evidência de infecção gestacional que prejudica a mãe e provoca malformação fetal.

Considerações finais

O entendimento sobre as possíveis contaminações, endógenas e exógenas, de gametas e embriões e seus maus resultados reprodutivos, traz à luz a necessidade do rastreamento e controle dos agentes infecciosos no laboratório de reprodução humana assistida.

Apesar de a contaminação por bactérias e fungos no ambiente laboratorial apresentar baixa prevalência, em média abaixo de 1%, para os laboratórios europeus⁹, as condições laboratoriais no Brasil, especialmente o comprometimento com a qualidade e manutenção dos filtros de ar, podem trazer resultados nocivos à evolução da vida humana, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, já que os índices de fertilidade natural na espécie humana parecem estar diminuindo.

Referências bibliográficas

- Elder K, Baker D, Ribes J. Infections, infertility and assisted reproduction. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005.
- 2. Cottell E, McMorrow J, Lennon B, Fawsy M, Cafferkey M, Harrison RF. Microbial contamination in an in vitro fertilization-embryo transfer system. Fertil Steril. 1996;66(5):776-80.
- 3. Cottell E, Lennon B, McMorrow J, Barry-Kinsella C, Harrison RF. Processing of semen in an antibiotic-rich culture medium to minimize microbial presence during in vitro fertilization. Fertil Steril. 1997;67(1):98-103.
- 4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância da Saúde. Resolução RDC nº 33, de 17 de fevereiro de 2006. Aprova o Regulamento técnico para o funcionamento dos bancos de células e tecidos germinativos.
- Mortimer D. A critical assessment of the impact of the European Union Tissues and CellsDdirective (2004) on laboratory practices in assisted conception. Reprod Biomed Online. 2005;11(2):162-76.
- Larsen B, Monif GR. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. Clin Infect Dis. 2001;32(4):e 69-77.
- 7. Burrello N, Calogero AE, Perdichizzi A, Salmeri M, D'Agata R, Vicari E. Inhibition of oocyte fertilization by assisted reproductive

- techniques and increased sperm DNA fragmentation in the presence of Candida albicans: a case report. Reprod Biomed Online. 2004;8(5):569-73.
- Ben-Chetrit A, Shen O, Haran E, Brooks B, Geva-Eldar T, Margalioth EJ. Transfer of embryos from yeast-colonized dishes. Fertil Steril. 1996;66(2):335-7.
- Kastrop PM, Graaf-Miltenburg LA, Gutknecht DR, Weima SM. Microbial contamination of embryo cultures in an ART laboratory: sources and management. Hum Reprod. 2007;22(8): 2243-8.
- Nicholson CM, Abramsson L, Holm SE, Bjurulf E. Bacterial contamination and sperm recovery after semen preparation by density gradient centrifugation using silane-coated silica particles at different g forces. Human Reprod. 2000;15(13):662-6.
- Passos EP, Silveira TR, Salazar CC, Facin AC, Souza CA, Guerin YL, et al. Hepatitis C virus infection and assisted reproduction. Hum Reprod. 2002;17(8):2085-8.

Recebido em: 05/06/10 Aprovado para publicação: 17/07/10

Microarquitetura óssea de uma família portadora de osteogênese imperfeita, tipo I: análise comparativa entre as ferramentas oferecidas pela osteossonografia e osteossonometria - terceira geração falangeal e a densitometria óssea convencional

Bone microarchitecture of a family with osteogenesis imperfecta type I: comparative analysis of the parameters offered by osteosonography - third generation phalangeal and standard bone densitometry

Renata Iannetta¹, João Monteiro Pina-Neto², Daniel Garcia³, Vivian Suen⁴, José Sergio Marchini⁵, Odilon Iannetta⁶



Renata lannetta é Médica pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Residência em Ginecologia e Obstetrícoa no Hospital Leonor Mendes de Barros – SP. Especialização em Endocrinologia Ginecológica na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Especialista em Vídeo Laparoscopia (Febrasgo). MBA em Gestão Empresarial – Fundação Getúlio Vargas -Rio de Janeiro. Diretora Administrativa da *Climatérium S/S* - Ribeirão Preto-SP. Pós.graduanda da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP

Resumo

Em cinco membros de uma família portadora de osteogênese imperfeita (OI), tipo I, com idades entre 8 e 58 anos foi realizada a análise da topologia óssea (microarquitetura e composição óssea) por meio da osteossonografia e osteossonometria – terceira geração falangeal, sendo comparada com os resultados da "densitometria óssea" convencional (Dexa-Lombar). Por meio da captação do registro elétrico do perfil biofísico ósseo (PB) dos ossos endostal, trabecular e cortical na metáfise das falanges foram analisadas seis ferramentas, a saber: elasticidade, homogeneidade, estrutura óssea global, curvas de regressão específicas para a qualidade óssea e quantidade óssea e os cortes sonotomográficos. Os parâmetros que avaliam as propriedades mecânicas ósseas adicionaram importantes informações que facilitaram o entendimento da clínica dos portadores de OI. O estudo comparativo permitiu detectar graus variados de deterioração da matriz mesenquimal proteica óssea, colágeno ósseo, refinando, desde tenra idade e o diagnóstico da antiga doença denominada "doença dos ossos frágeis". As ferramentas aplicadas adicionaram novas informações que facilitam a compreensão sobre os eventos de fratura. A fratura variou de 1 a 25 vezes, por paciente, ocorreu em todos os membros desde a infância e não guardou relação com a idade. O parâmetro UBPI que analisa a qualidade óssea registrou ampla dispersão em seus valores, oscilando de 0,34 a 0,83. O padrão do PB dos ossos endostal, trabecular e cortical é compatível com o padrão dos portadores de graves deteriorações na matriz mesenquimal proteica como deve ser observado na OI, condição impossível de ser definida quando avaliamos apenas a "densidade óssea" convencional. As seis ferramentas oferecidas pela osteossonografía e osteossonometria-terceira geração falangeal agregam informações mais abrangentes e preencheram os novos conceitos relativos à Nova Biologia Óssea, bem como as orientações dos mais recentes guide lines National Osteoporosis Foundation; 1999.

Trabalho realizado em conjunto pelos Departamentos de Ginecologia-Obstetrícia, Clínica Médica, Genética e Grupo Climatério-Nutrição do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e Climatérium® S/S.

¹ Pós-graduanda do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; membro do Grupo Climatério e Nutrição do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Professor Doutor Titular do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Residente do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) — Ribeirão Preto (SP), Brasil

⁴ Medica Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); membro do Grupo Climatério e Nutrição do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁵ Professor Doutor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); membro do Grupo Climatério e Nutrição do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Responsável pelo Serviço Multidisciplinar de Climatério do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); e Diretor Clínico da Climaterium® S/S

Endereço para correspondência: Odilon lannetta – Avenida Independência, 3.074 – CEP: 14025-230 – Ribeirão Preto/SP – Tel: (16) 4009-3335 – Fax: (16) 4009-3336 – E-mail: climaterium@climaterium.com.br

United State Preventive Task Force, 2002a; United State Preventive Task Force, 2002b; National Osteoporosis Fundation, 2002; National Osteoporosis Fundation, 2003 e do Congress World Menopause, Madrid, 2008.

Unitermos: Nova Biologia Óssea; Densitometria óssea; Osteogênese imperfeita

Abstract

Five members of a family with osteogenesis imperfecta (OI) type I aged 8 to 58 years were submitted to complete analysis of bone topology (microarchitecture and bone composition) by third-generation phalangeal osteosonography and the results were compared to those obtained by standard bone densitometry. The following features were analyzed by the electrical recording of bone profile (BP) of endosteal, trabecular and cortical bone of the phalangeal metaphysis: elasticity, homogeneity, global bone structure, specific regression curves for ultrasound bone bone profile index quality, bone quantity and sonotomographic sections. The parameters that evaluate the mechanical properties of bone added important information and facilitated the clinical understanding of subjects affected by OI. The comparative study permitted the detection of varying degrees of deterioration of the bone protein mesenchymal matrix and of bone collagen, with a refinement of the diagnosis of the disease long termed "brittle bone disease" from a tender age. The methods applied added new information that facilitated the understanding of fracture events. The fracture event ranged from 1 to 25 times per patient, occurred in all family members since childhood, and was not related to age. The UBPI parameter, which analyzes bone quality, showed a wide dispersal of values, ranging from 0.34 to 0.83. The BP pattern of endosteal, trabecular and cortical bone was compatible with the pattern of subjects with severe deterioration of the mesenchymal protein matrix, as observed in OI, a condition that is impossible to define when only bone "density" is evaluated. The six parameters offered by third-generation phalangeal osteosonography provided more encompassing information and satisfied the concepts of the New Bone Biology, as well as the more recent guidelines of the National Osteoporosis Foundation; 1999. United State Preventive Task Force, 2002a; United State Preventive Task Force, 2002b; National Osteoporosis Fundation, 2003 e do Congress World Menopaus

Uniterms: New bone biology; Bone densitometry, osteogenesis imperfect.

Introdução

A osteogênese imperfeita (OI) é uma síndrome genética que afeta o tecido conjuntivo, acarretando diminuição da resistência tensil, aumento da fragilidade óssea e quadro clínico de múltiplas fraturas sem relação com o grau do impacto. A incidência da enfermidade oscila entre 1/20 mil e 50 mil dos nascidos vivos e a etiopatogenia decorre das alterações bioquímicas e estruturais da síntese do pró-colágeno tipo I¹.

As formas clínicas variam entre leve e severa com taxa de letalidade de até 50% dos casos de natimortos. De acordo com a gravidade das alterações e do momento de sua expressão podem ser subdivididas em sete subgrupos. A herança é autossômica dominante, exceto no tipo III, VI e VII que podem ser também recessiva².

A genética molecular relacionada à síntese do colágeno ósseo evidencia o envolvimento de vários genes com mais de 30 tipos de fragilidade óssea, realçando a importância do rastreamento do componente proteico ósseo. Para realizá-lo desde tenra idade é imprescindível a avaliação da topologia óssea completa, ou seja, a análise simultânea da microarquitetura e da composição óssea.

Diante da grande variedade de tipos de fragilidade óssea e da elevada incidência de fraturas na OI são necessárias análises minuciosas do estado da microarquitetura óssea cujas informações são imprescindíveis para a confirmação do diagnóstico³⁻⁶.

De outra parte, a interpretação efetuada pela "densitometria óssea" convencional informa apenas os singelos valores de normalidade, osteopenia ou osteoporose^{7,8}.

Nessa família portadora de OI foi analisado o padrão do registro elétrico do perfil biofísico ósseo com o propósito de verificar as condições das propriedades mecânicas ósseas (elasticidade, homogeneidade e densidade óssea) por meio de seis ferramentas de investigação e, por fim, os resultados foram comparados com os obtidos pela "densitometria óssea" convencional de coluna lombar.

Pacientes e métodos

Foram rastreados os cinco membros de uma família com idades entre 8 e 58 anos, sendo três mulheres e dois homens, com fraturas variando de 1 a 25 vezes, ocorrendo em todos os membros desde a infância.

A "densidade óssea" foi subdividida, segundo a Organização Mundial da Saúde (1994)^{7,8} nos seguintes valores: normais (*T-score>-*1); portadoras de osteopenia (-2,5<T-score<-1) e portadoras de osteoporose (*T-score*<-2,5).

Para avaliação da topologia óssea foram analisadas as ferramentas descritas abaixo, respeitando os critérios estabelecidos por Wüster et al.⁹.

1. Ultrasound bone profile index (UBPI): parâmetro operador independente que avalia numericamente a qualidade do tecido ósseo, sendo expresso de 0 a 1 em função logarítmica. Valor normal: UBPI ³ 0,84; valor limítrofe: 0,69 < UBPI £ 0,83; elevado risco de fratura 0,69 > UBPI > 0,44 e presença de fratura em algum sítio ósseo quando UBPI < 0,44.</p>

- 2. *First Wave Amplitud* (FWA): retrata o estado da elasticidade óssea, sendo expresso pela unidade mV.
- 3. *Signal Dynamic* (SDy): retrata a homogeneidade óssea, sendo expresso pela unidade mV/usec.
- 4. Perfil biofísico ósseo (*Profile Bone* PB): representa o registro elétrico do ultra-som quando da passagem pelas camadas endostal, trabecular e cortical, na região da metáfise distal das quatro falanges proximais (II, III, IV, V).
- 5. Sonotomografias: representam as imagens digitais, sem emissão de radiação, estimadas em tempo real, dos cortes transversais na região da metáfise óssea de cada falange, obtidas por meio de um sistema de inteligência artificial não booleana.
- 6. *Amplitude dependent speed of sound* (AD-SoS): avalia a quantidade de massa óssea em unidade m/s.

Os registros osteossonográficos e osteossonométricos - terceira geração falangeal são obtidos através de um *caliper* que acopla dois transdutores (emissor e receptor), agrega a Inteligência Artificial dos projetos da robótica espacial e faculta 96 aquisições de medidas em 2,30 minutos¹⁰. A tecnologia é patenteada na Comunidade Europeia, nos Estados Unidos e registrada na ANVISA em 2001 e 2008.

Resultados

Quanto aos parâmetros avaliados pela tecnologia de terceira geração, a massa óssea acusou: um caso normal; em dois casos de adolescentes a curva apresentou valores nos limites inferiores da normalidade, um osteopenia e um osteoporose (Tabela 1).

Com relação ao PB, três casos acusaram registros elétricos limítrofes; um inadequado e um com grave deterioração (Figuras 1, 2 e 3).

O parâmetro específico para avaliação da elasticidade óssea (FWA) acusou importante atenuação em todos os casos.

Os pulsos referentes aos ossos trabecular e cortical apresentaram baixas amplitudes não-condizentes com as respectivas faixas etárias.

O parâmetro que avalia a homogeneidade óssea (SDy) apresentou em todos os casos valores negativos, evidenciando heterogenicidade na microarquitetura óssea.

Por meio do índice da qualidade óssea (UBPI) os graus de deterioração da microarquitetura óssea foram classificados como: três limítrofes, um inadequado e um grave.

O índice de massa corporal (IMC) revelou um caso abaixo do peso, dois casos normais e dois casos sobre peso. O IMC não interferiu nas aquisições dos registros elétricos do PB.

Os cortes sonotomográficos retratam as imagens de acordo com o grau progressivo de deterioração da microarquitetura óssea (Figura 4).

O parâmetro bone transmition total (BTT) analisa o arco temporal percorrido pelo ultra-som entre os dois transdutores e deve ser interpretado à luz dos seguimentos clínicos para avaliações de terapêuticas médicas e para médicas instituídas.

Análise realizada pela densitometria convencional, em coluna lombar revelou um caso normal, um caso osteopenia e um caso osteoporose. Em dois casos de adolescentes, o exame não foi realizado por não ter indicação nessa faixa etária (Tabela 2).

Discussão

As alterações clínicas observadas na OI decorrem dos defeitos na síntese das cadeias alfa 1 e 2 que compõem a forma estrutural do colágeno ósseo e que são controladas pelos genes dos cromossomos 7 e 17. Na maioria, há mutação nos genes que sintetizam as cadeias pró-alfa 1 ou pró- alfa 2 que formam a tripla hélice do colágeno ósseo, tipo I, conferindo anomalias na microarquitetura óssea que promovem redução na resistência tênsil e agravamento na fragilidade óssea originando a popular denominação "doença dos ossos frágeis".

As pesquisas ao nível molecular relacionam 20 genes que originam mais de 30 variedades de fragilidade óssea realçando a importância da análise da microarquitetura óssea. A magnitude do quadro clínico oscila entre leve e severa, apresenta escleróticas azuladas com elevada taxa de letalidade atingindo 50%. A

Tabela 1 - Distribuição da idade, sexo, IMC e número de fraturas em função das ferramentas analisadas pela osteossonografia e osteossonometria – terceira geração em uma família de portadores de osteogênese imperfeita, tipo I.

Idade (anos)	Sexo	IMC	Fraturas	Massa	PBO	AD-Sos	FWA	SDy	UBPI
*8	М	16,8	4	Inferior25th	Inadequado	1,810	50,0	-36,1	0,51
*13	F	19,1	1	Inferior25th	Limítrofe	1,979	62,3	-13,4	0,8
36	М	33,1	25	Normal	Limítrofe	2,098	49,6	-86,2	0,83
40	F	33,0	4	Osteopenia	Limítrofe	1,990	56,7	-35,0	0,79
59	F	27,5	12	Osteoporose	Grave	1,876	38,0	-354,0	0,34

^{*} Apresentaram retardo no tempo de captação do parâmetro do tecido mole, sugerindo presença de alterações também no colágeno tipo I da pele; *abaixo de 20 anos o resultado deve ser referido segundo o valor do percentil; ambos inferiores ao percentil 25; IMC: índice de massa corporal; Massa: Normal, osteopenia e osteoporose (T-score, OMS, 1994); PBO: perfil biofísico ósseo (limítrofe; inadequado e grave); AD-SoS: Valor da Curva da massa óssea expressa pelo DBM Sonic BP; FWA: Amplitude do osso endostal (elasticidade óssea); SDy: Relação dinâmica entre os pulsos ósseos (homogeneidade ou heterogeneidade óssea); UBPI: Ultrasound bone profile index: Índice de qualidade óssea (normal, limítrofe, inadequada e grave deterioração); BTT: parâmetro utilizado para avaliar efeito de diferentes intervenções terapêuticas médica ou para-médica.

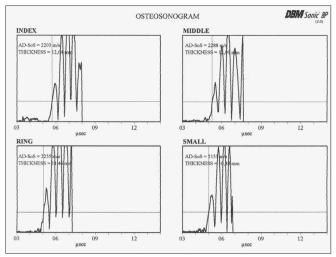


Figura1 - Registro elétrico do perfil biofísico ósseo definido como limítrofe. Observar que alguns pulsos não tocam no limite superior dos quadros de aquisição acusando atenuação. O primeiro pulso da esquerda para a direita refere-se ao osso endostal; primeiro a sofrer as deteriorações. Neste exemplo a matriz mesenquimal proteica é classificada como limítrofe inicial (0,83 UBPI >0,69). No caso o UBPI=0,83.

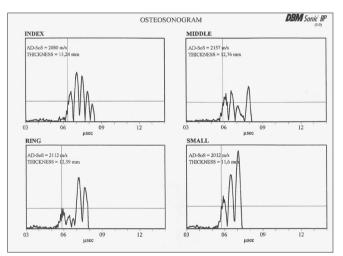


Figura 2 - Registro elétrico do perfil biofísico ósseo acusa atenuação em 100% dos pulsos. Em comparação com a Figura 1 observar que ocorreu marcante redução na amplitude de todos os pulsos; nenhum atinge o limite superior dos quadros de aquisição. O primeiro pico que se refere ao osso endostal está se aproximando da linha horizontal de corte para tecido mole. Ainda a matriz mesenquimal proteica óssea é classificada como limítrofe (0,83 UBPI>0,69). O caso apresenta maior grau de deterioração comparado com o da Figura 1. O UBPI=0,79.

osteogênese imperfeita é autossômica dominante no tipo I e recessiva nos tipos III, VI e VII 1,2 .

A massa óssea na OI tipos I e II quando avaliada por métodos que aplicam os raios X diagnosticam osteopenia e nos tipos II e IV de osteoporose dificultando a correlação entre o resultado da "densitometria óssea" convencional-lombar com o quadro clínico. Na infância e na adolescência há limitação

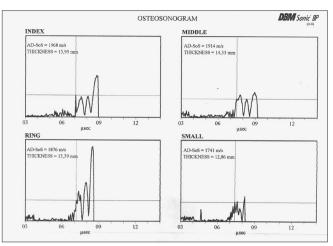


Figura 3 - Registro elétrico do perfil biofísico ósseo definido como deteriorado. Em comparação com as Figuras 1 e 2 ocorreu marcante redução no número e na amplitude dos pulsos. O primeiro pulso coincide com a linha horizontal de corte para tecido ósseo; a redução da amplitude refere-se a reabsorção praticamente total do osso endostal. Ainda há importante redução dos ossos trabecular e cortical. A matriz mesenquimal proteica óssea é classificada como deteriorada (UBPI<0,44). No caso o UBPI=0,34.

Tabela 2 - Distribuição da idade, sexo, IMC e número de fraturas em funcão do T-score da "densitometria óssea" convencional

Idade (anos)	Sexo	IMC	Fratura	T-score
*8	M	16,8	4	-
*13	F	19,1	1	-
36	M	33,1	25	Normal
40	F	33	4	Osteopenia
59	F	27,5	12	Osteoporose

*Idades não-passíveis de avaliação pela "densitometria óssea" (coluna e quadril) devido aos efeitos estocásticos cumulativos e a ausência de curvas.

na aplicação dos raios X em decorrência dos graves efeitos estocásticos e da inexistência de curva regressiva que retrate a fisiológicas do desenvolvimento ósseo para essa faixa etária e para esse sítio.

Para o rastreamento do grau de deterioração da matriz mesenquimal proteica é imprescindível a análise da topologia óssea completa, dando ênfase aos graus de deterioração da microarquitetura óssea e não apenas ao valor da massa óssea como tem sido interpretado desde 1940¹¹⁻¹⁵.

Por ser uma doença genética, cujo diagnóstico deve ser realizado desde tenra idade, faz-se necessário que além da inocuidade, a propedêutica tenha características de análise de acordo com os conhecimentos científicos atualizados, ou seja: avaliações objetivas extraídas do registro elétrico do PB, curvas regionalizadas e específicas para a qualidade óssea (colágeno ósseo) e quantidade óssea (nutrientes) e elevada reprodutibilidade.

Ainda, a tecnologia deve ser inócua para realizar os controles em curto prazo, possuir instrumentos de medidas apropriados e que discriminem os diferentes graus de deterioração da

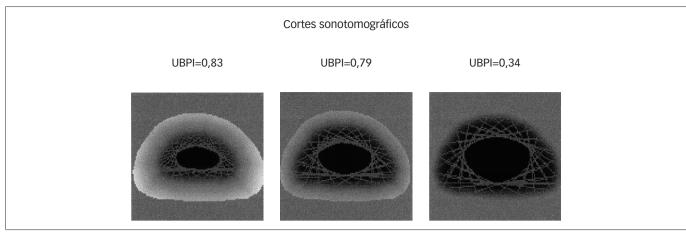


Figura 4 - Cortes sonotomográficos obtidos por meio da inteligência artificial da robótica espacial, sem emissão de radiação. As três imagens representam a média de 96 aquisições obtidas na região da metáfise óssea falangeal dos casos referidos nas Figuras 1, 2 e 3. Observar a deterioração progressiva da matriz mesenquimal proteica óssea que é evidenciada por: aumento progressivo na amplitude da diáfise, aumento dos espaços trabeculares e em processos avançados redução marcante da camada óssea cortical.

a: UBPI=0,83 (qualidade óssea limítrofe inicial); b:UBPI=0,79 (qualidade óssea limítrofe); c: UBPI=0,34 (deteriorada). UPBI: Ultrasound bone profile index

microarquitetura óssea, ou seja, que avalie a topologia óssea de acordo com os conceitos da Nova Biologia Óssea.

Neste trabalho, por meio do registro elétrico do PB captado pela osteossonografia e osteossonometria - terceira geração falangeal foi possível analisar a microarquitetura óssea utilizando várias ferramentas: elasticidade (FWA), homogeneidade (SDy), densidade óssea, curva de qualidade óssea, curva de massa óssea e cortes sonotomográficosº.

A nova tecnologia foi capaz de discriminar a enfermidade na infância e nos adolescentes. O registro elétrico do PB acusou ampla variação, retratando a deterioração do colágeno ósseo que não apresentou relação com a faixa etária. Essa interpretação decorre da ampla dispersão de valores apresentado pelo parâmetro UBPI, oscilando de 0.34 a 0.83.

A deterioração do osso endostal das metáfises das falanges tem início em torno de 25 e 30 anos, sendo, entre todos os sítios ósseos analisados, o único passível dessa avaliação. Neste estudo as amplitudes dos pulsos sempre foram aquém dos valores esperados para as respectivas faixas etárias.

A ferramenta que avalia a homogeneidade óssea (SDy) apresentou valores negativos revelando heterogeneidade da matriz mesenquimal proteica (trabéculas com diâmetros díspares e heterogêneos), condição sempre associada aos quadros de fraturas osteoporóticas e relacionadas com a classificação da OI, tipo I.

A nova tecnologia, em sua terceira geração, oferece instrumentos de medidas apropriados, ferramentas abrangentes e minuciosa análise, o que permite a avaliação simultânea da

microarquitetura e da composição óssea, ou seja, o rastreamento da topologia óssea (Tabela 1).

As atenuações observadas no registro elétrico do PB referentes aos ossos endostal, trabecular e cortical quando detectadas, nas crianças e adolescentes, refina o raciocínio clínico, colabora de forma eficaz com o diagnóstico precoce, bem como com as orientações específicas reduzindo os graves desdobramentos (Figuras 1 a 3).

Avaliou-se, de maneira minuciosa, a topologia óssea e constatou-se que na atualidade é possível obter informações adicionais e inócuas que são imprescindíveis para o diagnóstico de várias enfermidade ósseas^{1,11,13}.

Quanto ao rastreamento dessa família, o padrão de aquisição do PB enquadra-os como portadores de OI do tipo I, condição impossível de ser estabelecida pela simples avaliação da "densitometria óssea" convencional lombar que oferece apenas o valor singelo do *T-score* (Tabela 2).

Neste estudo, em uma família com OI, pela primeira vez, em nosso meio aplicou-se os novos conceitos da Nova Biologia Óssea e do polimorfismo da osteoporose, permitindo rastrear o principal fator causal da deterioração da microarquitetura óssea, o colágeno ósseo do tipo I (Figura 4).

A elevada reprodutibilidade adicionada à acuracidade, praticidade e inocuidade da técnica tem facultado rastreamentos preventivos^{6,16,17} com controles em curto prazo¹⁷⁻²¹, análise da eficácia do arsenal terapêutico sobre o tecido ósseo e sobre várias doenças^{4,5,6,12}, satisfazendo integralmente os conceitos da Nova Biologia Óssea (1991).

Referências bibliográficas

- 1. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Montagnani A, Martini S, Bruni, et al. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density, and ultrasound parameters. Calcif Tissue Int. 1999;65(2):129-32.
- 2. Cohen MM Jr. Role of leptin in regulating appetite neuroendocrine function and bone remodeling. Am J Med Genet A. 2006;140(5):515-24.
- Gambacciani M. Bone tissue evaluation in the management of menopause. 8º World Congress of Gynecology Endocrinology, Satellite Symposium 2000: Florence. p. 6-7.
- Ingle BM, Machado ABC, Pereda CA, Eastell R. Monitoring Alendroonate and Estradiol Therapy with quantitative ultra-som and bone mineral density. J Clinical Densitometry. 2005;8(3):278-86.
- 5. Alexandersen P, Terlizzi F, Tanko LB, Bagger YZ, Cristhiansen C. Comparasion of quantitative ultrasound of the phalanges with conventional bone densitometry in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int. 2005;16:1071-8.
- 6. Aguiar FM, Ferreira RA, Iannetta O. Análise das propriedades mecânicas ósseas através do perfil biofísico ósseo no hiperparatireoidismo. Femina. 2005;33(7):489-96.
- 7. Bonnick SL. Coeficient of variation. In: Bonick SL (ed). Densitometry in Osteoporosis. Totowa: Humana Press; 1999. p12 -
- 8. Fergunson N. Osteoporosis in focus. Edit PhP Great Britain 2004
- Wüster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, Glüer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, De Terlizzi F, Cadossi R. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group. J Bone Miner Res. 2000;15:1603-14.
- lannetta O. Osteoporose uma ex-enfermidade silenciosa. São Paulo: Tecmedd; 2006.
- 11. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. Trans Assoc Am Phys. 1940;55:298-305.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Leat C, De Terlizzi F. Ten-year probabilities of clinical veretebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. Osteoporos Int. 2005;16(9):1065-70.

- 13. US Presentative Services Task Force (PSTF) a: Screening for osteoporosis in premenopausal women: recommendations and rationale. Ann Intern Med. 2002a; 137: 526-8.
- 14. National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 1999. [cited 29 July 2010]. Available at: http://www.nof.org/physguide
- 15. Ferreira AR & lannetta O. A comparative study of two instruments for measurement the loss of bone mass: dual x-ray absormetry and DBM Sonic 1200E. World Congress on Human Reprodution. Salvador, Bahia: Monduzzi Editore; 1999. p. 4-8.
- Iannetta R, Ferreira RA, Iannetta O. Análise da topologia óssea em
 140 pacientes no período do climatério. Predição do risco de fraturas osteoporóticas no senil. Reprod. & Clim. 2008;23(1):165-8.
- 17. Bagrichevsky M, Martins-Filho J, Guerra-Junior G. Bone density at proximal phalanges in healthy males aged 18-25 years after week of upper-arm muscle weight training. J Sports Med Phys Fitness. 2007;47(4):437-42.
- Garcia D, Pina-Neto JM, Iannetta O, Baratela W. Análise da microarquitetura óssea de uma família com OI, tipo I, através do perfil biofísico ósseo. Anais do XX Congresso Brasileiro de Genética Médica: 2008.
- 19. Ribeiro RR. Qualidade e quantidade óssea em crianças e adolescentes na faixa etária de 06-11 anos. (tese). Departamento de Pediatria Setor Infanto-Puberal da Unicamp; 2009.
- Santos KD. Quantidade e qualidade óssea, composição corporal e maturação sexual em crianças e adolescentes [dissertação]. Núcleo de pesquisa em cineantropometria e desempenho humano (NUCIDH). Universidade Federal de Santa Catarina: UFSC; 2007.
- Santos KD, Ribeiro RR, Guerra Junior G, Petroski, EL. Quantidade e qualidade óssea de crianças e adolescentes do sexo feminino. Review. Rev Bone, no prelo. 2008.

Recebido em: 05/06/10 Aprovado para publicação: 17/07/10

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 Coco (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 poupado 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 PRE-SENCA DE:

- ENDOMETRIOMA OVARIANO
- HIDROSSALPINGEO
- 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 HIPER RESPONDEDORA. AGONISTA X ANTAGONISTA

25/11/2010 PRÁTICA (REPRODUÇÃO HUMANA)

ENDOCEPTIVO - "MIRENA"

25/11/2010 CONFERÊNCIA (REPRODUÇÃO HUMANA)

FALHAS DE IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA -ONDE ESTA 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 MAŚCULINO
- FATOR FEMININO
- CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO COITO PROGRAMADO, IIU, 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) 24/11/2010 PRÉ-CONGRESSO (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) USG 1° TRIMESTRE **CURSO - PUNCÃO DE MAMA: PAAF / COREBIOPSY** 25/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL) **CURSO - PRÁTICO E HANDS ON BIOPSIA DE MAMA** PESQUISA DE CÉLULAS FETAIS EM SANGUE 25/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) MATERNO: ATUALIDADES E PERSPECTIVAS TERAPIA HORMONAL COMBINADA X ESTROGÊNICA 25/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL) ISOLADA X RISCO PARA CÂNCER DE MAMA INFECCÕES CONGÊNITAS: RASTREAMENTO E CONDUTA 25/11/2010 **MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA)** TOXOPLASMOSE • RUBÉOLA E CITOMEGALOVIRUS ANTICONCEPCÃO DST / HIV / AIDS
 ANTICONCEPÇÃO NOS EXTREMOS DA VIDA 25/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL) ANTICONCEPÇÃO EM DOENCAS CRÔNICAS ULTRAȘSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL E RESSONÂNCIA 25/11/2010 SESSÃO INTERATIVA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) MAGNÉTICA EM MEDICINA FETAL CRITÉRIOS MÉDICOS DE ELEGIBILIDADES EM CONTRACEPÇÃO HORMONAL 25/11/2010 SESSÃO INTERATIVA (MEDICINA FETAL) 25/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) O CORAÇÃO FETAL SÍNDROME METABÓLICA: DIAGNÓSTICO, 25/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL) TRATAMENTO E PREVENÇÃO GESȚAÇÃO MÚLTIPLA (VISÃO DO 25/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) FETÓLÓGO / VISÃO DO OBSTETRA) ULTRASSOM NA GESTAÇÃO MÚLTIPLA
SÍNDROME DE TRANSFÚSÃO FETO-FETAL HORMÔNIOS E A MAMA • ANTICONCEPÇÃO HORMONAL E RISCO DE CÂNCER DE MAMA • SERMS E CÂNCER DE MAMA REDUCÃO EMBRIONÁRIA • INDUTORES DA OVULAÇÃO E CÂNCER DE MAMA 25/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL) ÁCIDO FÓLICO / VITAMINAS E PRÉ-NATAL 25/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) (DOSE E TEMPO DE USO) **EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA O** USO DE ANTICONCEPÇÃO HORMONAL USG - ANOMALIAS FETAIS 26/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) 26/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL) BENEFÍCIOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS ANTICONCEPCIONAIS 26/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) ULTRASSONOGRAFIA MORFOLÓGICA FETAL 26/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL) EPIDEMIOLOGIA DA OSTEOPOROSE NO BRASIL • IDENTIFICANDO OS FATORES DE RISCO VITALIDADE FETAL E ALOIMUNIZAÇÃO RH • PROPEDÊUTICA MÍNIMA: O VALOR DA DENSITOMETRIA • TESTE DE COOMBS INDIRETO / MOBILOGRAMA / AMMIOCENTESE • CRITÉRIOS DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO DOPPLERVELOCIMETRIA • CORDOCENTESE X TRANSFUSÃO INTRA-UTERINA 26/11/2010 SESSÃO INTERATIVA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) 26/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL) TERAPIA HORMONIAI TERAPÊUTICA FETAL INVASIVA FETOSCOPIA 26/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) 26/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL) HORMÔNIO TERAPIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR DILEMAS NO LAUDO ECOGRÁFICO 26/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) 26/11/2010 MESA REDONDA (MEDICINA FETAL) **CLIMATÉRIO** • A IMPORTÂNCIA DO CONCEITO DE JANELA DE OPORTUNIDADES • ORIENTAÇÃO GERAL (ATIVIDADE FÍSICA, DIETA E STRESS) RASTREAMENTO DAS ANEUPLOIDIAS (MÉTODOS BIOQUÍMICOS E **MÉTODOS BIOFÍSICOS**) COSMIATRIA NO CLIMATÉRIO • IDENTIFICAÇÃO DA GESTANTE RISCO PARA CROMOSSOMOPATIAS E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS 26/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) MÉTODOS BIOQUÍMICOS MÉTODOS BIOFÍSICOS AMOR NO CLIMATÉRIO 26/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL) 27/11/2010 CONFERÊNCIA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO FITOHORMÔNIOS E CLIMATÉRIO (CIUR) - DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO 27/11/2010 MESA REDONDA (CLIMATÉRIO, ANTICONCEPÇÃO E MAMA) 27/11/2010 PRÁTICA (MEDICINA FETAL) CONTRACEPÇÃO HORMONAL -USG NO ALTO RISCO **EFEITOS COLATERAIS:**

27/11/2010 CONFERÊNCIA (MEDICINA FETAL)

ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA

27/11/2010 <mark>mesa redonda (medicina fetal)</mark>

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

CONTRACEPÇAO HORMONAL EFEITOS COLATERAIS: COMO PREVENIR E TRATAR • SANGRAMENTO ANORMAL

- CEFALÉIA E RETENÇÃO HÍDRICA
- GALACTOREIA E MÁSTALGIA

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

TERAPIA HORMONIAL DE BAIXA DOSE

24/11/2010 PRÉ-CONGRESSO (ENDOSCOPIA)

CURSO: HISTEROSCOPIA

CURSO PRÁTICO DE HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA E CIRÚRGICA AMBULATORIAL