

Compromisso com o tratamento da infertilidade



A **MSD**, uma nova empresa resultante da união de duas companhias farmacêuticas tradicionais, a Schering-Plough e a Merck Sharp & Dohme, é líder mundial em tratamentos para a Saúde da Mulher.

Os esforços em pesquisa de novos medicamentos na área da fertilidade reforçam nosso compromisso de ajudar as mulheres a realizar o sonho de ser mãe: celebramos o nascimento de mais de 1.000.000 de crianças com os nossos produtos.



Reprodução & Climatério

Volume 25 • Número 2
Abril/Junho 2010

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

NOVIDADE!

Seu novo ambiente de Atualização,
Consulta e Debate Científico



- Artigos Científicos
- Artigos Comentados
- Aulas livres
- Casos Clínicos
- Entrevistas
- Eventos

Elaborados por renomados especialistas
em Reprodução Assistida.

Um portal interativo onde você pode emitir sua opinião,
enviar materiais científicos e debater com os colegas.

Participe!

www.portaldafertilidade.com.br

FALE FERRING
0800 772 4656

Laboratórios Ferring - Brasil
Pça. São Marcos, 624 - 1º andar - 05455-050
São Paulo - Brasil - PABX - 55 11 3024.7500
70.060.021 - F/003/Dez/10

Apoio



*Veja a
obra de arte
que fizemos
juntos.*



Você. Nós. Somos os pais da fertilidade

Fertilidade.

Merck Serono

SAC Merck Serono: 0800.113320

Anúncio veiculado em Janeiro de 2011.

Merck Serono é uma divisão da Merck.



promensil®

Trifolium pratense L.

Extrato seco

PROMOVE O ALÍVIO DOS SINTOMAS
VASOMOTORES DO CLIMATÉRIO ²

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO
NÃO HORMONAL É INDICADO PARA MULHERES: ¹

- COM RESPOSTA INSATISFATÓRIA NA TH
- COM REAÇÕES ADVERSAS NA TH
- QUE NÃO DESEJAM A TH
- COM CONTRAINDICAÇÃO A TH



Apresentação: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de 100 mg de *Trifolium pratense* L. (extrato seco a 40%) que fornece 40 mg de isoflavonas.



Posologia: 1 comprimido uma vez ao dia.

Promensil® (*Trifolium pratense* L.). **Apresentação:** comprimido revestido - embalagem contendo 30 comprimidos. **Indicação:** Promensil® é um fitomedicamento que atua no alívio dos sintomas vasomotores da menopausa. **Contra-indicações:** uso em lactantes, grávidas e pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** o uso concomitante com tamoxifeno pode causar diminuição da eficácia do tamoxifeno e com anticoagulantes, agentes trombolíticos e heparina de baixo peso molecular pode causar aumento de sangramento. Além disso, a associação com contraceptivos, contendo estrogênio, pode alterar a eficácia contraceptiva, por inibição competitiva da isoflavona. **Reações adversas:** alterações gastrointestinais como dor de estômago, enjoos e diarreia; leve sangramento gengival ou nasal ou reações de hipersensibilidade, como erupção, urticária e coceira na pele. **Posologia:** tomar um comprimido de 100 mg (40 mg isoflavonas totais) uma vez ao dia, via oral. A dose pode ser ajustada de acordo com a avaliação médica dos sintomas clínicos. **M.S.:** 1.0390.0179 Farmoquímica S/A. CNPJ 33.349.473/0001-58. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br.

Referências Bibliográficas: (1) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de atenção a mulher no climatério e menopausa. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 192p. (2) Bula do produto.

CONTRAINDICAÇÕES: USO EM LACTANTES, GRÁVIDAS E PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FÓRMULA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O USO CONCOMITANTE COM ANTICOAGULANTES, AGENTES TROMBOLÍTICOS E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR PODE CAUSAR AUMENTO DE SANGRAMENTO, E COM TAMOXIFENO E CONTRACEPTIVOS COM ESTROGÊNIO PODE REDUZIR A EFICÁCIA.



SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM
Farmoquímica

Reprodução & Climatério

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

Editor

Mario Cavagna

Co-editor

Leopoldo de Oliveira Tso

Editores Associados

Eduardo Pandolfi Passos

João Sabino Pinho Neto

Paulo Spinola

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto

Dirceu Mendes Pereira

Edmund Chada Baracat

Nelson Vitiello

Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso

Marcos Felipe Silva de Sá

Rui Alberto Ferriani

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP

Aginaldo Pereira Cedenho, São Paulo, SP

Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ

Alkindar Soares, Rio de Janeiro, RJ

Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR

Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS

Anaglória Pontes, Botucatu, SP

Angela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP

Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG

Artur Dzik, São Paulo, SP

César Eduardo Fernandes, São Paulo, SP

Edmund Chada Baracat, São Paulo, SP

Eduardo Leme Alves da Motta, São Paulo, SP

Elsimar Metzner Coutinho, Salvador, BA

Fernando Freitas, Porto Alegre, RS

Gilberto Costa Freitas, São Paulo, SP

Hans Wolfgang Halbe, São Paulo, SP

Hugo Maia Filho, Salvador, BA

João Carlos Mantese, São Paulo, SP

José Carlos de Lima, Recife, PE

José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP

Juliano Augusto Brum Scheffer, Belo Horizonte, MG

Lucas Vianna Machado, Belo Horizonte, MG

Marco Aurélio Albernaz, Goiânia, GO

Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP

Maria Celeste Osório Wender, Porto Alegre, RS

Maria Yolanda Makuch, Campinas, SP

Mario Cavagna, São Paulo, SP

Marta Finotti, Goiânia, GO

Maurício Simões Abrão, São Paulo, SP

Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP

Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP

Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS

Ricardo Baruffi, Ribeirão Preto, SP

Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG

Rogério Bonassi Machado, São Paulo, SP

Ronald Bossemeyer, Santa Maria, RS

Rosaly Rulli Costa, Brasília, DF

Rui Alberto Ferriani, Ribeirão Preto, SP

Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT

Selmo Geber, Belo Horizonte, MG

Sonia Maria Rolim Rosa Lima, São Paulo, SP

Wagner José Gonçalves, São Paulo, SP

Conselho Editorial Internacional

Cesare Aragona, Roma, Italia

Gian Benedetto Melis, Cagliari, Italia

Paolo E. Levi Setti, Milão, Italia

Diagramação, revisão e projeto gráfico

Zeppelini Editorial Ltda.

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

Tel.(11)2978-6686

www.zeppelini.com.br

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

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

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

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

Diretoria Biênio 2009-2010

Presidente

Dr. Waldemar Naves do Amaral

1º Vice-Presidente

Dr. Álvaro Petracco

2º Vice-Presidente

Dr. Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade

Secretário Executivo

Dr. Artur Dzik

Secretário Adjunto

Dr. Claudio Barros Leal Ribeiro

Tesoureiro Geral

Dr. Vilmon de Freitas

Tesoureiro Adjunto

Dr. Luiz Augusto Antonio Batista

Diretor Científico

Dr. Dirceu Henrique Mendes Pereira

Presidente do Conselho de Delegados

Dr. João Pedro Junqueira Caetano

Delegados da SBRH — Biênio 2009-2010

AC - Julio Eduardo Gomes Pereira

AL - Fábio Castanheira

AP - Gisele Ghammachi

AM - Lourivaldo Rodrigues de Sousa

BA - Karina de Sá Adami Gonçalves Brandão

CE - Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues

DF - Vinicius Medina Lopes

ES - Jules White Soares Sousa

GO - Mário Approbato

MA - Evaldo Reis Silva

MT - Sebastião Freitas de Medeiros

MS - Suely de Souza Resende

MG - Rivia Mara Lamaita

PA - Nelson Luiz de Oliveira Santos

PB - Antonio Araujo Ramos Junior

PR - César Augusto Cornel

PE - Arminio Motta Collier

PI - André Luiz Eigenheer da Costa

RJ - Isaac Moise Yadid

RN - Angélica Maria Faustino de Souza

RS - Adriana Cristine Arent

RO - Marines Rodrigues Santos César

RR - José Antonio Nascimento Filho

SC - Jean Lois Maillard

SP (interior) - Antônio Hélio Oliani

SP (capital) - Nilka Donadio

SE - George Hamilton Caldas

TO - Fábio Roberto Ruiz de Moraes

Editorial

- 46 Preservação da fertilidade antes da quimioterapia: muita "pressa" nessa hora?
Mario Cavagna

Artigos de Atualização

- 48 HLA-G e reprodução humana
HLA-G and human reproduction
Cynthia Hernandes Costa, Geórgia Fernanda Gelmini, Valéria Maria Sperandio Roxo, Alessandro Schuffner, Maria da Graça Bicalho
- 54 Hormônio luteinizante e reprodução assistida
Assisted reproduction and luteinizing hormone
Alessandro Schuffner, Ana Paula Peixoto
- 60 Tensão pré-menstrual em mulheres periclimatéricas
Premenstrual syndrome in peri-climacteric women
Julia Maria Gonçalves Dias, Menilson Menezes, Larissa Habib Mendonça Gois

Artigo de Revisão da literatura

- 64 Falência ovariana precoce em portadores da pré-mutação do gene FMR1: revisão da literatura
Premature ovarian failure in FMR1 premutation carriers: a literature review
Emerson Barchi Cordts, Denise Maria Christofolini, Bianca Bianco, Caio Parente Barbosa

Relato de Caso

- 68 Leiomioma cervical gigante: relato de caso
Giant cervical leiomyoma: case report
Luiz Gustavo Oliveira Brito, Pedro Sérgio Magnani, Heitor Leandro Paiva Rodrigues, Luciana Falcão Motoki, Maurício Mesquita Sabino-de-Freitas

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 sequência:

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 pós-menopausa. *Reprod Clim*. 2001;16(1):47-52.

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

Volume com suplemento:

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

Livros:

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

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p.465-78.

Material eletrônico:

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

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

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

Cartas e editoriais:

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

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

Preservação da fertilidade antes da quimioterapia: muita “pressa” nessa hora?



Em pacientes jovens com câncer de mama, um dos problemas aventados relativos à estimulação ovariana para criopreservação de oócitos e embriões, com o objetivo de preservação da fertilidade, é o tempo necessário para o procedimento, o qual provocaria um atraso na quimioterapia. Tal fato deu ensejo, inclusive, a esquemas de estimulação ovariana que se iniciam em qualquer fase do ciclo, mediante o emprego, de início, de análogos antagonistas do GnRH¹.

Esse procedimento também é utilizado no Centro de Referência da Saúde da Mulher, em São Paulo², com o objetivo de não retardar por duas ou três semanas o tratamento adjuvante com quimioterapia. Entretanto, no caso do câncer de mama, que representa o principal motivo para preservação da fertilidade em mulheres jovens, há um tempo médio de intervalo entre o diagnóstico e a quimioterapia de 67 dias, ou seja, pouco mais de nove semanas³. Em outro estudo, a análise de 2.594 pacientes que receberam quimioterapia coadjuvante para os estágios I e II do câncer de mama mostrou que, em até 12 semanas após a cirurgia definitiva, as taxas de sobrevida e sobrevida livre de recorrência da doença foram idênticas em grupos com início inferior a quatro semanas, de 4 a 8 semanas e de 8 a 12 semanas⁴.

Em nosso meio, Buzaid et al.⁵ recomendam o início da quimioterapia dentro de 12 semanas após a cirurgia. Esse intervalo de tempo é muito maior do que o necessário para esperar pela próxima menstruação da paciente, estimular a ovulação e coletar os oócitos, procedimentos que raramente requerem tempo superior a 15 dias. Se, por exemplo, fosse somada uma semana para a recuperação pós-cirúrgica e mais três semanas para aguardar o período menstrual, ter-se-ia um tempo total de seis semanas, o qual é ainda bastante inferior às 12 semanas preconizadas por oncologistas que militam em nosso meio.

Talvez a pressa em estimular a ovulação ocorra mais por fatores psicológicos do que clínicos, e a atuação conjunta de mastologistas, ginecologistas e oncologistas poderia tranquilizar a paciente e seus familiares quanto à segurança de se esperar mais tempo para que o procedimento possa ser realizado com mais calma. Portanto, a pergunta que fica é se é realmente necessário iniciar a estimulação ovariana na fase lútea, utilizando-se maior quantidade de ampolas de antagonistas, elevando de modo relevante o custo do procedimento e dando a impressão às pacientes que estamos correndo contra o tempo, se podemos esperar pela próxima menstruação sem nenhum atraso significativo no início da quimioterapia.

É preciso que os especialistas em medicina reprodutiva e os oncologistas trabalhem mais em conjunto, conversem mais e tomem iniciativas em comum acordo, sempre visando oferecer o melhor que a Medicina pode proporcionar às jovens pacientes, em um momento tão delicado de suas vidas.

Mario Cavagna¹

¹ Editor da revista Reprodução & Climatério.

Referências bibliográficas

1. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1360-5.
2. Cavagna M, Dzik A. Depot GnRH-agonist trigger for breast-cancer patient undergoing ovarian stimulation resulted in mature oocytes for cryopreservation: a case report. *Reprod BioMed Online*. 2010. [Epub ahead of print].
3. Baynosa J, Westphal LM, Madigrano A, Wapnir I. Timing of breast cancer treatments with oocyte retrieval and embryo cryopreservation. *J Am Coll Surg*. 2009;209(5):603-7.
4. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4888-94.
5. Buzaid AC, Marques R, Mayer I. Mama. Tratamento adjuvante. In: Buzaid AC, Hoff PM, editores. *Manual prático de oncologia clínica do Hospital Sírio Libanês*. São Paulo: Dendrix; 2008. p. 2-29.

HLA-G e reprodução humana

HLA-G and human reproduction

Cynthia Hernandes Costa¹, Geórgia Fernanda Gelmini¹, Valéria Maria Sperandio Roxo¹, Alessandro Schuffner²,
Maria da Graça Bicalho¹



Cynthia Hernandes Costa é biomédica formada no Centro Universitário Feevale-RS, mestranda em genética no programa de pós-graduação em Genética da Universidade Federal do Paraná, no Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade. Desenvolve estudos de associação entre genes do complexo de histocompatibilidade e a fertilidade de casais submetidos a tratamentos de reprodução assistida, sob orientação da professora Dr^a Maria da Graça Bicalho.

Resumo

O gene *HLA-G* tem sido investigado em várias condições clínicas relacionadas à reprodução. Casais com abortamento espontâneo de repetição, mulheres com pré-eclâmpsia ou que se submetem a tratamentos de reprodução assistida têm participado de estudos caso-controle com o objetivo principal de obter informações que possam esclarecer a participação de *HLA-G* nessas ocorrências clínicas. Este trabalho traz uma revisão bibliográfica com os estudos principais e mais recentes que descrevem o gene *HLA-G* e suas isoformas proteicas, bem como a variação genética e polimorfismos que possam influenciar etapas importantes do processo reprodutivo humano. Considerando-se a gestação como uma característica multifatorial, com influência de fatores genéticos e ambientais, não existe um consenso sobre o papel desempenhado pelo gene *HLA-G* nesse processo. No entanto, variantes alélicas de *HLA-G* e suas correspondentes isoformas solúveis ou de membrana, têm sido associadas a níveis plasmáticos do sHLA-G e consideradas prognóstico favorável do processo implantacional.

Unitermos: HLA-G; polimorfismo HLA-G; reprodução humana.

Abstract

The *HLA-G* has been investigated in several clinic conditions related to reproduction. Couples with spontaneous recurrent miscarriage, women with preeclampsia or who were submitted assisted reproduction treatments have participated in case-control studies whose main objective was to obtain information that could shed light on the involvement of *HLA-G* in such clinic conditions. This paper presents a bibliographic revision with the most recent major studies describing *HLA-G* gene and its protein isoforms, genetic variation and polymorphisms that may influence important stages of the human reproductive process. Considering pregnancy as a multifactorial feature, with the influence of genetic and environmental factors, there is no consensus about the role of *HLA-G* gene in pregnancy. However, allelic variants of *HLA-G* and their corresponding soluble or membrane bound isoforms, have been associated with plasma levels sHLA-G and considered a favorable prognosis of the implantation process.

Uniterms: HLA-G; HLA-G polymorphisms; human reproduction.

¹ Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba (PR), Brasil.

² Centro de Medicina Reprodutiva Conceber, Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Maria da Graça Bicalho – Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade- sala 31, Departamento de Genética, Setor de Ciências Biológicas Universidade Federal do Paraná – Rua Professor Francisco H. dos Santos, S/N Caixa Postal 19071 – CEP 81530-990 – Curitiba (PR), Brasil – Tel./fax: (41) 3361-1729 – E-mail: ligh@ufpr.br

Introdução

A sigla HLA (*Human Leucocyte Antigens*) é utilizada para nomear o Complexo Principal de Histocompatibilidade humano (do inglês: *Major Histocompatibility Complex*), importante região genômica situada no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3). Nessa região além do sistema gênico HLA, situam-se outros genes, relacionados e não relacionados à resposta imune.

Os genes HLA codificam proteínas mais conhecidas por seu importante papel no contexto dos transplantes clínicos. No entanto, uma das principais funções das proteínas HLA é a apresentação de peptídeos para linfócitos T, uma etapa fundamental no reconhecimento de aloantígenos de origem viral, bacteriana e de proteínas próprias alteradas. Além disso, são fundamentais na modulação do tamanho do repertório individual de linfócitos circulantes e outros mecanismos de imunovigilância, através de interações com receptores presentes em células *Natural Killer* (NK).

A individualidade biológica conferida pelas proteínas HLA contribui para que sejam reconhecidas como aloantígenos, quando se trata do transplante de órgãos/tecidos entre indivíduo da mesma espécie. Nessas circunstâncias, quando doador e receptor não possuem as mesmas proteínas HLA expressas em seus tecidos, ou seja, são histo-incompatíveis, quase sempre se observa uma resposta de rejeição ao tecido transplantado¹.

Na relação materno-fetal, no que se refere aos genes HLA, o embrião herda um haplótipo HLA paterno e outro haplótipo HLA materno. Em uma gravidez bem sucedida, aloantígenos HLA, codificados pelos genes de origem paterna e que se expressam no embrião, apesar de serem reconhecidos pelo sistema imune materno, não são alvos de uma resposta de rejeição². Interessantemente, casais que compartilham alelos e apresentam maior similaridade HLA entre si, possuem uma taxa de insucesso reprodutivo maior do que a observada em casais com perfil HLA diferente³.

HLA-G é um gene MHC de Classe Ib não clássico que codifica uma proteína que se expressa principalmente no trofoblasto⁴⁻⁶. São sugestivas as evidências de que o estado de tolerância materno-fetal observado na gestação possa ser induzido pela presença de *HLA-G* e sua interação com receptores presentes na membrana ou no citoplasma de células NK5, presentes na interface materno-fetal.

São 46 alelos descritos para o gene *HLA-G* e 15 proteínas relacionadas (<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>), um número relativamente reduzido de alelos, quando comparado com outros genes de Classe I. No entanto, tem sido descrita uma grande diversidade de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) em sua região promotora, o que poderia influenciar na transcrição e nos níveis transcricionais de *HLA-G* e alterar significativamente sua função¹.

Com base nesta possível influência dos polimorfismos genéticos observados em regiões reguladoras de *HLA-G*, diferentes

pesquisadores têm investigado a relação de genótipos *HLA-G* com o sucesso reprodutivo. A maioria desses estudos foi realizada com ênfase no abortamento espontâneo recorrente^{1,7,8}. Outras condições gestacionais, tais como, o sucesso na implantação de embriões de fertilização *in vitro* (FIV)⁹⁻¹¹, e pré-eclâmpsia^{8,12-14} também têm sido investigadas.

Influência do HLA-G na reprodução

Geraghty *et al.*¹⁵ caracterizaram por clonagem uma sequência genômica MHC de Classe I localizada num fragmento de restrição de 6.0 kilobases, razão pela qual foi referida inicialmente como *HLA-6.0*, sendo posteriormente designada pela sigla *HLA-G*.

O gene *HLA-G* apresenta uma organização gênica semelhante às demais sequências HLA de Classe I clássicas, estruturando-se em oito exons, sete introns e uma região 3' não traduzida (3'UTR). Entretanto, o sexto exon de *HLA-G* apresenta um códon de término de tradução, resultando em uma proteína com um segmento citoplasmático com apenas 6 aminoácidos, contrastando com as outras proteínas HLA de Classe I clássicas, que apresentam aproximadamente 30 aminoácidos nessa região altamente conservada da proteína. Ellis *et al.*¹⁶, classificaram o *HLA-G* como um gene que codifica moléculas de classe I não clássicas.

Durante a gestação, ocorre o contato direto de células fetais com componentes celulares e moleculares do sistema imunológico materno. No entanto, estudos demonstram a ausência de proteínas MHC de Classe I, com exceção de *HLA-C*, e a presença de algumas proteínas MHC de Classe I não clássicas, ou Ib, predominantemente *HLA-G*, que têm sido associadas com atividade imunomoduladora e com importante papel na fisiologia gestacional¹⁷, juntamente com *HLA-E*¹⁸.

Dos 17 estudos relacionados na Tabela 1, em dez deles investiga-se o processo de seleção e implantação embrionária^{19,20-28}, três investigam complicações clínicas de pré-eclâmpsia^{12,29,30} e os demais têm como foco principal o abortamento de repetição³¹⁻³⁴.

Expressão diminuída ou aberrante do *HLA-G* parece estar associada com certas complicações da gravidez, como falha de implantação em FIV, pré-eclâmpsia e, possivelmente, risco de abortamento, e isto pode estar relacionado com polimorfismo do *HLA-G*¹.

No entanto, como se pode observar na Tabela 1, há também conclusões que demonstram que o insucesso implantacional ou o abortamento de repetição, não são influenciados por polimorfismos presentes no gene *HLA-G*^{11,33,34}. Outras características, tais como, polimorfismos em outros genes, possivelmente *HLA-E*, ou ainda fatores ambientais poderiam influenciar no abortamento recorrente.

Tabela 1 – Revisão dos estudos com HLA-G e sua influência em diferentes processos na reprodução

Autores (ano)	População estudada	Processo associado	Regiões do HLA-G estudada	Resultado da associação
Juriscova et al. (1996) ¹⁹	Canadá	Expressão do HLA-G e as taxas de clivagem dos embriões	mRNA do HLA-G e cadeia de microglobulina β_2	Expressão do HLA-G está associada com a implantação do embrião
Hunt et al. (2000) ²⁰	EUA	Isoformas solúveis de HLA-G no sangue materno	Isoformas solúveis de HLA-G	Ausência da isoforma HLA-G1 solúvel não é indispensável no sucesso gestacional.
Fuzzi et al. (2002) ²¹	Itália	HLA-G solúvel e FIV	Isoforma HLA-G5 ou G1 solúvel	A expressão de HLA-G é essencial para a implantação.
Abbas et al. (2004) ³¹	Índia	Aborto espontâneo recorrente (AER)	Exon 2 e exon 3	HLA-G*010103, *010105, *010108 e *0105 encontrados em pacientes com AER, e *010107 ausente neste grupo
Nocci et al. (2005) ²²	Itália	HLA-G solúvel e FIV	Isoforma HLA-G5 ou G1 solúvel	A expressão de HLA-G é essencial para a implantação.
Yao et al. (2005) ²³	Inglaterra	Expressão de HLA-G e FIV	Isoforma HLA-G5 ou G1 solúvel	Expressão de HLA-G solúvel não é o mais importante marcador de qualidade de embriões.
Sher et al. (2005) ²⁴	EUA	Expressão de HLA-G e FIV	Isoforma HLA-G5 ou G1 solúvel	Expressão de HLA-G solúvel é o verdadeiro marcador de qualidade de embriões.
Abbas et al. (2006), ³²	Índia	Expressão do HLA-G e AER	Isoformas HLA-G1, G2, G3 e G4	NS
Yan et al. (2006) ³³	China	AER	+14/-14bp exon 8	NS
Yan et al. (2006) ³⁴	China	AER	Exon 2, exon 3 e exon 4	NS
Rebmann et al. (2007) ²⁵	Alemanha	Expressão de HLA-G e FIV	Isoforma solúvel HLA-G	Expressão de HLA-G solúvel é importante na identificação e seleção de embriões.
Borgatti et al. (2008) ²⁶	Itália	FIV	sICAM	Biomarcador para seleção dos embriões
Iversen et al. (2008) ¹²	Noruega	Pré-eclâmpsia	+14/-14bp exon 8	NS
Tan et al. (2008) ²⁹	Singapura e Malásia	Alelos paternos na pré-eclâmpsia	Exon 2, exon 3 e exon 4	HLA-G*0106 paterno aumenta a suscetibilidade à pré-eclâmpsia
Vercammen et al. (2008) ²⁷	Bélgica	Nível do sHLA-G em embriões de FIV e ICSI		Presença de sHLA-G aumenta a eficiência do processo de fertilização
Yie et al. (2008) ³⁰	Canadá	Pré-eclâmpsia	3'-UTR	Aumenta a suscetibilidade a pré-eclâmpsia, por instabilidade no mRNA
Sipak-Szmigiel et al. (2009) ²⁸	Polônia	FIV	Região promotora e +14/-14-bp exon 8	Inserção/deleção associado com o insucesso da FIV

NS: não significativo; sICAM: moléculas solúveis de adesão intracelular; ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide.

O processamento alternativo do RNAm de *HLA-G* pode resultar em diferentes isoformas protéicas, tais como, (Figura 1), formas ligadas à membrana (HLA-G1, G2, G3 e G4) e formas solúveis (HLA-G5, G6 e G7)³⁵. As isoformas ligadas à membrana são restritas a células/tecidos como citotrofoblasto extraviloso placentário, artérias espirais maternas, células endoteliais dos vasos fetais, na vilosidade coriônica, células amnióticas, células-tronco mesenquimais, precursores eritrocitários e endoteliais, ilhotas pancreáticas, timo e monócitos sanguíneos estimulados por interferon γ (INF- γ)^{36,37}.

As formas solúveis resultam da manutenção do íntron 4, durante o processamento do mRNA. O transcrito maduro resultante possui um códon de término de tradução prematuro, que codifica uma proteína sem a região responsável pela ligação da proteína HLA-G na membrana celular³⁸.

Moléculas HLA-G solúveis (sHLA-G) são encontradas no sangue periférico de homens e mulheres saudáveis, no sangue do cordão umbilical e fluido amniótico, sendo consideradas mediadoras da tolerância imunológica e, principalmente, da tolerância materno-fetal³⁹.

A forma G1 solúvel, resultado da inclusão do íntron 4 no processamento do RNAm de HLA-G é conhecida como G5. Tem sido investigada por Rebmann et al.⁴⁰, como a principal responsável pelas trocas metabólicas entre o organismo materno e o fetal, sendo que seus níveis séricos estão aumentados durante a gestação. De acordo com Fuzzi et al.²¹, a molécula HLA-G5 pode ser secretada por células embrionárias e não somente por células maternas, já que encontraram a expressão de *HLA-G* em cultura de embriões *in vitro*. Por outro lado, Van Lierop et al.⁴¹, não detectaram HLA-G em embriões antes da implantação, contrastando com o descrito por Fuzzi et al.²¹.

Os níveis plasmáticos do sHLA-G são diretamente influenciados pelos alelos do gene *HLA-G*. Segundo Rebmann et al.³⁹, os indivíduos portadores do grupo sorológico HLA-A11 apresentam baixos níveis de HLA-G solúvel, o que se pode inferir pelo desequilíbrio de ligação positivo entre alelos dos genes *HLA-A* e *HLA-G*. Da mesma forma, baixos níveis da molécula solúvel têm sido observados na presença dos alelos HLA-G*010103 e do alelo HLA-G*0105N. O alelo

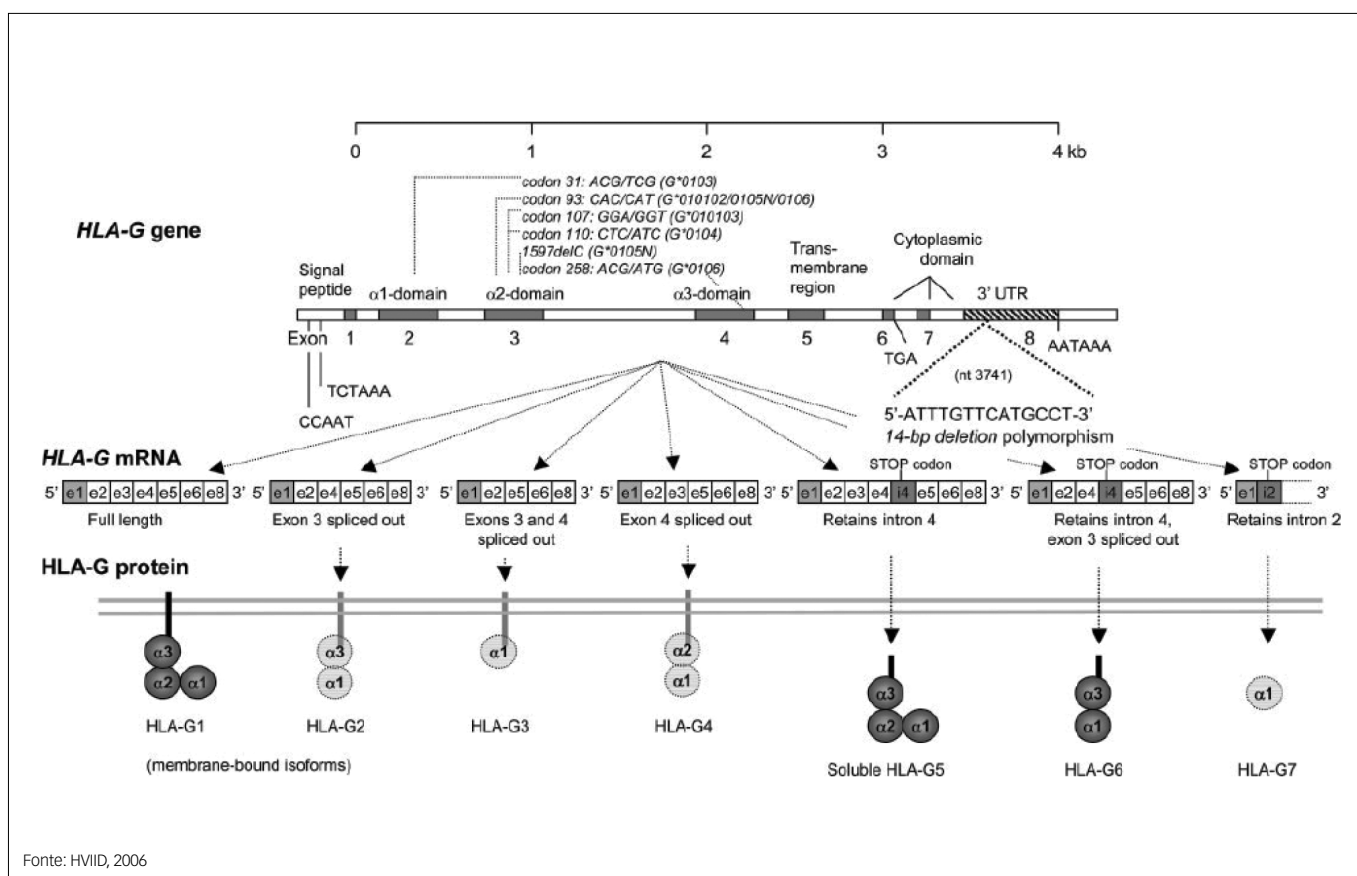


Figura 1 – Estrutura e composição das isoformas do HLA-G.

Tabela 2 – Relação do alelo portado com a concentração de sHLA-G.

HLA-G*	n ¹	sHLA-G (ng/ml)				sHLA-I (ng/ml)			
		mean	SEM	t-test	Pc	mean	SEM	t-teste	Pc
01011	66	27.0	2.1			573.0	53.4		
01012	34	28.4	3.2			659.4	93.4		
01013	17	8.1	1.7	<0.0001	<0.001	666.0	106.9		
01018	6	26.6	3.9			733.2	252.6		
0101g	1	49.9				1082.0			
01031	7	31.3	6.3			733.0	191.2		
01041	14	42.5	4.6	0.0004	0.0036	1345.0	195.0	<0.0001	<0.001
0104b	4	29.5	7.9			831.3	145.0		
0105N	7	8.2	3.2	0.0013	0.012	813.6	271.1		

*Frequencies for individual HLA-G alleles from homozygous or heterozygous probands. None of the individuals tested was homozygous for the HLA-G*01013, G*0101g, G*01031, G*01041, G*0104b and G*0105N alleles, respectively. Fonte: Rebmann *et al.*, 2001

G*01041 resulta em altos níveis de expressão da proteína sHLA-G, assim como o G*0101g, enquanto níveis intermediários têm sido associados aos alelos G*01018 e G*0104b (conforme Tabela 2).

A concentração plasmática de sHLA-G foi avaliada pelo teste ELISA, em famílias informativas, tipadas para HLA-A, HLA-B, HLA-C e HLA-G, onde foi possível realizar também análises de segregação de haplótipos HLA, bem como para os assim referidos alelos HLA-G, alto e baixo secretores³⁹.

Considerando-se a gestação como uma característica multifatorial, que sofre influência de fatores genéticos e ambientais, não existe um consenso sobre o papel do gene HLA-G na gestação. No entanto, há que se considerar também que variantes alélicas de HLA-G e suas correspondentes isoformas solúveis ou de membrana, têm sido associadas a níveis plasmáticos de sHLA-G e, portanto consideradas de valor prognóstico por alguns pesquisadores, que interpretam a presença de sHLA-G na interface materno-fetal como favorável ao processo implantacional.

Referências bibliográficas

- Hviid TVF. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update* 2006;12(3):209-32.
- Agrawal S, Pandey MK. The potential role of HLA-G polymorphism in maternal tolerance to the developing fetus. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;12(6):749-56.
- Cavalcante MB, Barini R, Sarno M, Neumann J, Souza S. Imunoterapia com linfócitos em perdas gravídicas e falhas de implantação. *Reprod Clim*. 2008; 23(4):143-49.
- Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, Demars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblast. *Science*. 1990;248(4952):220-3.
- Van Der Ven K, Pfeiffer K, Skrabin S. HLA-G polymorphisms and molecule function – questions and more questions – a review. *Placenta*. 2000;21 Suppl A:86-92.
- Ishitani A, Sageshima N, Lee N, Dorofeeva N, Hatake K, Marquardt H, et al. Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functions roles for HLA-E, F, and G in maternal-placental immune recognition. *J Immunol*. 2003;171(3):1376-84.
- Pfeiffer KA, Rebmann V, Pässler M, Van Der Ven K, Van Der Ven H, Krebs D, et al. Soluble HLA levels in early pregnancy after *in vitro* fertilization. *Humann Immunology*. 2000;61(6):559-64.
- Hviid TVF, Christiansen OB. Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class II and HLA-G – Possible implications for human reproduction and autoimmune disease. *Hum Immunol*. 2005;66(6):688-99.
- Warner CM, Tyas DA, Goldstein C, Comiskey M, Cohen J, Brenner CA. Genotyping: the HLA system and embryo development. *Reprod Biomed Online*. 2002;4(2):133-9.
- Hviid TVF, Hylenius S, Lindhard A, Christiansen OB. Association between human leukocyte antigen-G and success of *in vitro* fertilization and pregnancy outcome. *Tissue Antigens*. 2004;64(1):66-9.
- Sipak-Szmigiel O, Ronin-Walknowska E, Cybulski C, Plonka T, Lubinski J. Antigens HLA-G, sHLA-G and sHLA-class I in reproductive failure. *Folia Histochem Cytobiol*. 2007;45 Suppl 1:137-41.
- Iversen AC, Nguyen OTD, Tommerdal LF, Eide IP, Landsem VM, Acar N, et al. The HLA-G 14bp gene polymorphism and decidual HLA-G 14bp gene expression in pre-eclamptic and normal pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2008;78(2):158-65.
- Silva JS. Região reguladora, promotora e éxon 4 de HLA-G em casais com histórico de abortamento recorrente. [Dissertação] Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná (PR); 2009.
- Vargas RG. Repertório dos genes *KIR* e polimorfismos dos genes *HLA-Cw*, *KIR2dl4* e *HLA-G* no abortamento recorrente. [Tese] Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná (PR); 2009.
- Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(24):9145-9.
- Ellis SA, Palmer MS, McMichael AJ. Human trophoblast and the choriocarcinoma cell line BeWo express a truncated HLA class I molecule. *J Immunol*. 1990;144(2):731-5.
- King A, Burrows T, Loke YW. Human uterine natural killer cells. *Nat Immun*. 1996;15(1):41-52.
- Le Bouteiller P, Solier C, Pröll J, Aguerre-Girr M, Fournel S, Lenfant F. Placental HLA-G expression *in vivo*: where and what? *Hum Reprod Update*. 1999;5(3):223-33.
- Juriscova A, Casper RF, Macluskus NJ, Mills GB, Librach CL. HLA-G expression during preimplantation human embryo development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(1):161-5.
- Hunt JS, Jadhav L, Chu W, Geraghty DE, Ober C. Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):682-8.
- Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L, Noci I, Melchiorri L, Scarselli B, et al. HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immun*. 2002;32(2):311-5.
- Nocci I, Fuzzi B, Rizzo R, Melchiorri L, Criscuoli L, Dabizzi S, et al. Embryonic soluble HLA-G as a marker of developmental potential in embryos. *Hum Reprod*. 2005;20(1):138-46.
- Yao YQ, Barlow DH, Sargent IL. Differential expression of alternatively spliced transcripts of HLA-G in human preimplantation embryos and inner cell masses. *The J Immunol*. 2005;175(12):8379-85.
- Sher G, Keskinetepe L, Fisch JD, Acacio BA, Ahlering P, Batzofin J, et al. Soluble human leukocyte
- antigen G expression in phase I culture media at 46 hours after fertilization predicts pregnancy and implantation from day 3 embryo transfer. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1410-3.
- Rebmann V, Switala M, Eue I, Schwahn E, Merzenich M, Grosse-Wilde H. Rapid evaluation of soluble HLA-G levels in supernatants of *in vitro* fertilized embryos. *Hum Immunol*. 2007;68(4):251-8.
- Borgatti M, Rizzo R, Dal Canto MB, Fumagalli D, Renzini MM, Fadini R, et al. Release of sICAM-1 in oocytes and *in vitro* fertilized human embryos. *PLoS One*. 2008;3(12):e3970.
- Vercammen MJ, Verloes A, Van De Velde H, Haentjens P. Accuracy of soluble human leukocyte antigen-G for predicting pregnancy among women undergoing infertility: meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008;14(3):209-18.

29. Sipak-Szmigiel O, Cybulski C, Wokotarczyk D, Lubinski J, Kurzawa R, Baczkowski T, et al. HLA-G polymorphism and *in vitro* fertilization failure in a Polish population. *Tissue Antigens*. 2009;73(4):348-52.
30. Tan CY, Ho JFV, Chong YS, Loganath A, Chan YH, Ravichandran J, et al. Paternal contribution of HLA-G*0106 significantly increases risk for pre-eclampsia in multigravid pregnancies. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(5):317-24.
31. Yie SM, Li LH, Xiao R, Librach CL. A single base-pair mutation in the 3'-untranslated region of HLA-G mRNA is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(11):649-53.
32. Abbas A, Tripathi P, Naik S, Agrawal S. Analysis of human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphism in normal women and in women with recurrent spontaneous abortions. *Eur J Immunogenet*. 2004;31(6):275-8.
33. Abbas A, Javed S, Agrawal S. Transcription status of HLA-G at the maternal – fetal interface in recurrent spontaneous abortion. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;93(2):148-9.
34. Yan WH, Lin A, Chen XJ, Dai MZ, Gan LH, Zhou MY, et al. Association of the maternal 14-bp insertion polymorphism in the HLA-G gene in women with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens*. 2006;68(6):521-3.
35. Yan WH, Fan LA, Yang JQ, Xu LD, Ge Y, Yao FJ. HLA-G polymorphism in a Chinese Han population with recurrent spontaneous abortion. *Int J Immunogenet*. 2006;33(1):55-8.
36. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. *Immunol Rev*. 1999;167:233-44.
37. Hunt JS, Geraghty DE. Soluble HLA-G isoforms technical deficiencies lead to misinterpretations. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(10):715-7.
38. Carosella ED, Howangyin KY, Favier B, Le Maoult J. HLA-G dependent suppressor cells: diverse by nature, function and significance. *Hum Immunol*. 2008;69(11):700-7.
39. Blaschitz A, Juch H, Volz A, Hutter H, Daxboeck C, Desoye G, et al. The soluble pool of HLA-G produced by human trophoblasts does not include detectable levels of the intron 4-containing HLA-G5 and HLA-G6 isoforms. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(10):699-710.
40. Rebmann V, Van Der Ven K, Päßler M, Pfeiffer K, Krebs D, Grosse-Wilde H. Association of soluble HLA-G plasma levels with HLA-G alleles. *Tissue Antigens*. 2001;57(1):15-21.
41. Rebmann V, Pfeiffer K, Päßler M, Ferrone S, Maier S, Weiss E, et al. Detection of soluble HLA-G molecules in plasma and amniotic fluid. *Tissue Antigens*. 1999;53(1):14-22.
42. Van Lierop MJ, Winands F, Leke YW, Emmer PM, Lukassen HG, Van Der Braat DDMA, et al. Detection of HLA-G by a specific sandwich ELISA using monoclonal antibodies G233 and 56B. *Mol Hum Reprod*. 2002;8(8):776-84.

Recebido em: 05/08/2010

Aprovado para publicação em: 20/10/2010

Hormônio luteinizante e reprodução assistida

Assisted reproduction and luteinizing hormone

Alessandro Schuffner¹, Ana Paula Peixoto²



Alessandro Schuffner é médico especializado em Ginecologia e Obstetrícia. É especialista em laparoscopia pela Febrasgo. Possui diversas publicações em Medicina Reprodutiva. Destaca-se sua formação complementar no Jones Institute for Reproductive Medicine, Norfolk, onde fez Pós-Graduação entre 1999 e 2001 e 2003 e, em 2005, no Reproductive Medicine Associates, Morristown, ambos renomados centros no cenário internacional. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná. Atua como revisor das revistas "Fertility and Sterility" e "The New England Journal of Medicine" – importantes publicações científicas na área de Reprodução Humana e de Medicina. É Diretor Clínico do Centro de Medicina Reprodutiva (Conceber), em Curitiba, PR.

Resumo

Com os avanços no conhecimento da fisiologia da foliculogênese, vários medicamentos e protocolos estão sendo desenvolvidos com o intuito de promover uma hiperestimulação ovariana controlada eficaz e segura. O uso do hormônio folículo-estimulante (FSH) recombinante nos esquemas de indução de ovulação já está bem definido e respaldado na literatura. Mais recentemente, vários estudos observaram que o hormônio luteinizante (LH) parece ter papel fundamental na maturação folicular tardia, otimizando os resultados dos esquemas de indução em determinados grupos de pacientes. Ainda não há um consenso para sua utilização rotineira e as conclusões são muitas vezes conflitantes. Este artigo visa abordar de forma objetiva o papel do LH nas técnicas de reprodução assistida, fazendo uma ampla revisão da literatura.

Unitermos: Hormônio luteinizante; Estímulo ovariano controlado.

Abstract

As folliculogenesis physiology, several medicinal products and protocols have been developed to promote an effective and safe controlled ovarian hyperstimulation. The use of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) in schemes of ovulation stimulation is well defined and established in literature. More recently, several studies pointed out that luteinizing hormone seems to play a fundamental role in final stages of follicular maturation, optimizing results of induction schemes in certain groups of patients. There is no consensus about its routine use, and conclusions are often conflicting. This article aims to describe objectively the LH's role in assisted reproduction techniques, thus offering a comprehensive review of the literature.

Uniterms: Luteinizing hormone; Controlled ovarian stimulation.

Trabalho realizado no Centro de Medicina Reprodutiva Conceber – Curitiba (PR), Brasil.

¹ Ginecologista e Infertilista do Centro de Medicina Reprodutiva Conceber – Curitiba (PR), Brasil.

² Ginecologista e Obstetra pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), com especialização em Endocrinologia Ginecológica pela UFPR. Ginecologista do Centro de Medicina Reprodutiva Conceber – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Alessandro Schuffner – Centro de Medicina Reprodutiva Conceber – Avenida República Argentina, 210, 17º andar – CEP: 80240-210 – Curitiba (PR), Brasil – Tel/Fax: (41) 3039-5556 – E-mail: alessandro@clinicaconceber.com.br

Introdução

Com o avanço das técnicas de reprodução assistida e sua maior acessibilidade, a preocupação em evitar efeitos adversos, como a síndrome do hiperestímulo ovariano (SHO) e as gestações múltiplas, tornou-se imperativa. Apesar da existência de vários protocolos e medicações capazes de promover uma hiperestimulação ovariana controlada (COH), nem sempre isso é alcançado. O desejo de uma mono-ovulação eficiente e segura, que simule o ciclo natural e seja aplicável a grande número de mulheres, é o objetivo principal das técnicas de baixa complexidade. Assim, um dos assuntos mais debatidos em endocrinologia reprodutiva e tratamento da infertilidade questiona qual seria o regime medicamentoso ideal para a indução da ovulação. É possível associar sucesso e segurança?

Vários estudos recentes observaram que a supressão excessiva das concentrações de LH (hormônio luteinizante) na fase folicular tardia pode influenciar negativamente os resultados dos diversos protocolos de FIV – fertilização *in vitro*^{1,2}. Com base nisso, especula-se que o uso de preparações contendo ambos, FSH (hormônio folículo-estimulante) e LH, ou a adição de LH recombinante ou hCG recombinante ao FSH exógeno, pode ser útil. Entretanto, vários estudos falharam em confirmar esses achados e questionam a necessidade da suplementação do LH.

Qual o papel do LH na foliculogênese?

Sabemos da importância do FSH e do LH no processo da foliculogênese, nas transformações endometriais que ocorrem durante o ciclo natural e durante a estimulação ovariana, porém, até o momento, ainda não estão bem definidas as ações específicas de cada um. Durante a foliculogênese espontânea, uma vez que os folículos atinjam o tamanho de 10 a 12 mm de diâmetro, as células da granulosa começam a expressar receptores de LH. Nesse estágio, FSH e LH são igualmente capazes de promover o crescimento folicular, sendo o LH capaz de estimular tanto as células da teca como as da granulosa³. Alguns estudiosos demonstraram que a descontinuação do FSH em um ciclo de indução e a sua substituição por LH recombinante ou baixas doses de HCG na fase folicular tardia mantêm a secreção de estrogênio e o crescimento folicular normais, sugerindo que o desenvolvimento de folículos maiores é praticamente independente de FSH⁴. O LH exerce um papel fundamental na fase final da maturação folicular⁵.

Especula-se uma associação entre baixos níveis de LH (<0,5 UI/litro) e menores taxas de gravidez em ciclos de FIV¹, especialmente nos protocolos que utilizam antagonistas do GnRH, por promoverem maior supressão do LH endógeno na fase folicular tardia. Entretanto, muitos estudos demonstram resultados

conflitantes em relação ao papel dos níveis de LH e resultados da FIV. Recentemente, foi proposto que seria mais apropriado estabelecer uma “janela” de variações nos níveis de LH ao invés de um nível de corte específico, pois parece existir um limiar para os níveis de LH, abaixo do qual a produção de estrogênio é inadequada e acima do qual o LH pode ser prejudicial ao desenvolvimento folicular (“*ceiling level*”)⁶.

Conforme relatado por Cabrera et al.⁷, os níveis séricos suprimidos de LH na fase folicular inicial e média em mulheres com idade inferior a 40 anos, dessensibilizadas com agonista do GnRH e submetidas à indução com FSH recombinante não são preditivos de resposta ovariana ou sucesso de FIV, não suportando, portanto, o suplemento exógeno de LH. A dessensibilização por agonistas do GnRH *per se* é bastante variável, a depender do agonista utilizado, de sua potência, da dose e da duração da administração.

Agonistas do GnRH geralmente não resultam em total eliminação do LH sérico, e parece aceitável que <1% dos receptores foliculares de LH necessitam ser ocupados para promover uma resposta esteroideogênica máxima. Concentrações residuais de LH (1-10 UI/l) devem ser suficientes para promover máxima estimulação das células da teca⁸.

Ao estimular a ovulação através da administração exógena de gonadotrofinas, a crescente elevação dos níveis de FSH promove o crescimento e o amadurecimento de um ou mais folículos, o que está intimamente relacionado com a resposta individual e intrínseca de cada paciente. Infelizmente, torna-se difícil precisar, com este esquema, o número ideal de folículos que chegarão à maturação ideal, alcançando-se uma resposta que varia desde uma estimulação inadequada até uma estimulação excessiva que culminará no cancelamento do ciclo.

O uso de agonistas do GnRH de forma pulsátil, iniciando-se na fase lútea tardia de um ciclo, promove picos endógenos de FSH e LH (“*flare-up*”) de forma mais fisiológica, o que promoverá o recrutamento e seleção de um único ou poucos folículos dominantes, assim como ocorre no ciclo espontâneo. Os níveis séricos de FSH estão elevados na fase folicular inicial e intermediária, declinando progressivamente até a ovulação, enquanto os níveis de LH aumentam progressivamente. Ocorre o crescimento de um número controlado de folículos maduros e a regressão da maior parte dos folículos menores recrutados precocemente. O risco de SHO é praticamente inexistente e a incidência de gestação múltipla é baixa, principalmente em mulheres que iniciam o tratamento com baixa reserva hipofisária de gonadotrofinas (hipogonadismo hipogonadotrófico). Com a adição de FSH exógeno a este regime e a manutenção do agonista do GnRH com o objetivo de evitar pico prematuro de LH, ocorre uma elevação progressiva dos níveis séricos de FSH e uma profunda redução nos níveis de LH durante a fase folicular (pela supressão hipofisária), sendo o desenvolvimento dos múltiplos folículos antrais

até a fase final de maturação e a consequente ovulação completamente dependentes da administração exógena de hCG (gonadotrofina coriônica humana).

Filicori et al.⁹ demonstraram que o uso combinado de FSH, LH e hCG levou a uma estimulação mais eficiente da função e desenvolvimento folicular, além de ter diminuído a duração da estimulação. Esses mesmos autores demonstraram que o uso do LH durante toda a indução ou na fase folicular média-tardia resultou em menor número de folículos pré-ovulatórios (<10 mm de diâmetro), e manteve o desenvolvimento dos folículos maiores e maduros. Visto que o risco do aparecimento da SHO está diretamente relacionado ao número de folículos pré-ovulatórios, poderíamos imaginar que a atividade do LH em um ciclo de hiperestímulo ovariano controlado diminuiria a chance dessa complicação potencialmente fatal¹⁰.

Outra vantagem da suplementação de LH em pacientes tratadas com FSH exógeno é permitir significativa redução no tempo de tratamento e nas doses de FSH necessárias para atingir uma foliculogênese adequada. Em um estudo realizado por Filicori et al.¹¹ com 20 pacientes, onde 10 receberam FSH altamente purificado isoladamente (grupo A) e as 10 restantes, em combinação com 50 UI/dia de hCG (grupo B), observou-se menor tempo de indução (até 14 dias de tratamento) e utilização de doses menores de FSH no grupo B.

Quando indicar a suplementação de LH?

Esta questão permanece bastante controversa. Para Filicori et al.⁹, em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) que irão receber FSH exógeno, não se questiona seu benefício, pois ambos os hormônios são necessários. Os níveis estrogênicos e a taxa de foliculogênese são menores quando essas pacientes são tratadas apenas com FSH. Na maioria das mulheres com HH, o uso de LH recombinante associado ao FSH exógeno é efetivo e seguro¹². Já em mulheres normogonadotróficas, questiona-se a necessidade desta suplementação. Protocolos utilizando FSH isolado em reprodução assistida estão muito bem respaldados pela literatura, questionando a suplementação do LH.

Da mesma forma, ainda não está definido o nível máximo de LH endógeno durante a fase folicular de mulheres normogonadotróficas, essencial para definir a dose máxima de LH a ser suplementada capaz de auxiliar no crescimento folicular sem causar atresia dos folículos em desenvolvimento ("ceiling level").

Qual o melhor esquema de suplementação de LH?

Enquanto as tradicionais formulações de hMG (gonadotrofinas da mulher menopausada) nos fornece uma flexibilidade

limitada na razão LH:FSH, a recente introdução no mercado do LH recombinante - Luveris[®] (*The European Recombinant LH Study Group*, 2001)¹³ e do HCG recombinante - Ovidrel[®] (*International Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group*, 2001)¹⁴ permite uma maior flexibilidade na utilização dessas gonadotrofinas em diversos regimes de estimulação ovariana.

A atividade proporcionada pela hMG se deve a ambos LH e hCG¹⁵. O hCG tem uma meia-vida mais longa, sendo assim mais potente que o LH. Além disso, toda a ação do hCG é exercida através do receptor de LH, lembrando que o hCG é composto de dois dímeros, alfa e beta, sendo o último semelhante à molécula do LH. Sendo assim, mais do que um contaminante da hMG, o hCG parece ter uma importante função na foliculogênese ovariana. Devido à sua longa meia-vida, proporciona uma estimulação mais estável e mais duradoura dos receptores do LH nas células da granulosa.

Poucos estudos até o momento avaliaram a suplementação de doses maiores de LH, comparado à clássica relação 1:1 (75 UI LH + 75 UI FSH) contida nas formulações de hMG. Filicori et al.¹⁶ administraram 150 UI/dia de FSH associado a 50 UI/dia de hCG (o que corresponde a 300UI de LH) em pacientes submetidas à estimulação ovariana controlada e observaram melhora em vários parâmetros. Especula-se a possibilidade de se administrarem altas doses de LH (300-750 UI/dia de LH recombinante ou mais de 200 UI/dia de hCG) como suporte nas fases tardias da foliculogênese, enquanto a administração de FSH é reduzida ou descontinuada, com o objetivo de estimular o crescimento e a maturação final dos folículos maiores, além de inibir o surgimento de folículos menores.

Em um estudo realizado pelo *European Recombinant LH Study Group*¹⁷, uma dose diária de 75 UI de LH recombinante foi efetiva na maioria das mulheres em promover ótimo desenvolvimento folicular (definido como: 1 ou mais folículos ≥ 17 mm de diâmetro; estradiol ≥ 400 pmol/L; progesterona na fase lútea intermediária ≥ 25 nmol/L) e adequado crescimento endometrial. Uma minoria de pacientes poderá necessitar de doses maiores que 225 UI/dia. Nesse estudo, a administração de doses maiores que 225 UI/dia de LH recombinante não foi imunogênica e bem tolerada.

Ben-Amor et al.¹⁸ realizaram um estudo com mulheres inférteis dessensibilizadas com Buserelina, recebendo FSH (150 UI/dia) isolado ou combinado com LH recombinante (75 UI/dia), iniciado quando o diâmetro máximo do folículo dominante atinge 14 mm e mantido até o dia do hCG. O número médio de oócitos e oócitos em metáfase II recuperados foi similar nos dois grupos.

Humaidan et al.¹⁹ realizaram um estudo prospectivo randomizado incluindo 231 ciclos de indução em mulheres

normogonadotróficas previamente dessensibilizadas com agonista do GnRH, utilizando FSH recombinante isolado ou combinado com LH recombinante na proporção de 2:1. A suplementação de LH foi iniciada no oitavo dia do ciclo. Não houve diferença entre os dois grupos em relação à taxa de gravidez. No entanto, mulheres com 35 anos ou mais responderam à suplementação de LH com significativo aumento na taxa de implantação e significativa redução no consumo total de FSH comparado ao grupo que não recebeu LH.

Acevedo et al.²⁰ demonstraram que a suplementação de LH recombinante (75 UI/dia) ao FSH recombinante (225 UI/dia) em ciclos de FIV realizados em 20 doadoras de oócitos, em que a atividade do LH foi suprimida pela administração de antagonista do GnRH (0,25 mg/dia – Cetrotide[®]) do sexto dia de estimulação até o dia do hCG, aumentou o número de oócitos MII (80 *versus* 71%), a taxa de fertilização (83 *versus* 71%) e a taxa de implantação (35 *versus* 15%) das receptoras em comparação àquelas cujos embriões foram provenientes de doadoras que receberam apenas antagonista do GnRH isolado. A taxa de gravidez também foi mais baixa nas doadoras tratadas com antagonista do GnRH isolado, porém não houve significância estatística.

Em um estudo realizado por Marrs et al.²¹, mulheres abaixo de 35 anos não se beneficiaram da suplementação de LH recombinante no esquema com FSH recombinante em protocolos longos utilizando agonista do GnRH prévio. Em contraste, mulheres com 35 anos ou mais apresentaram uma taxa de implantação de 21,7% quando suplementadas com 150 UI/dia de LH recombinante (iniciado no sexto dia de estímulo até o dia do hCG), em comparação a 15,7% quando tratadas com FSH isolado. Nessa faixa etária, o número de embriões transferidos no grupo que utilizou LH foi discretamente maior em comparação ao grupo que recebeu apenas FSH (2,4 *versus* 2,1). Apesar de as diferenças não terem alcançado significância estatística, os autores concluem que, no grupo que recebeu FSH isolado, houve significativa redução nas taxas de gravidez para mulheres com idade $\geq$ 35 anos em comparação com as de idade <35 anos.

Segundo Ruvolo et al.²², em ciclos de FIV a quantidade de oócitos obtida e o número de embriões transferidos foi maior entre aquelas que receberam a suplementação de LH em comparação àquelas que receberam apenas FSH, apesar de as taxas de gravidez terem sido iguais. A suplementação de LH também promoveu níveis maiores de estradiol no dia do hCG, menor número de oócitos imaturos e menor apoptose das células do cúmulos oóforos.

Lisi et al.²³ realizaram um estudo com 41 pacientes que utilizaram acima de 2.500 UI de FSH recombinante para atingir a maturidade folicular durante a estimulação ovariana (grupo A), e retornaram para nova tentativa utilizando o mesmo regime, porém recebendo suplementação de LH recombinante na

dose de 75 UI/dia, iniciando no sétimo dia de estimulação *c/* FSH e mantido até o dia do hCG (grupo B). Nenhuma diferença foi observada quanto ao número, tamanho e taxa de desenvolvimento folicular e espessura endometrial na presença ou ausência de LH exógeno. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos A e B no número médio de oócitos MII recuperados. O número médio de embriões transferidos foi de 2,12 para o grupo A e 2,49 para o grupo B. A taxa de gravidez foi de 5% (n=2) *versus* 22% (n=9) (p<0,03) e a taxa de implantação foi de 3,4% (n=3) *versus* 12,7% (n=13) (p<0,05) para o grupo A comparado ao grupo B, respectivamente. Entretanto, a inclusão do LH recombinante não reduziu a dose total de FSH recombinante necessária para o estímulo.

A média do número de embriões a serem transferidos é normalmente comparável nos diversos regimes que utilizam gonadotrofinas. Nesse contexto, a qualidade do laboratório de embriologia, a técnica de transferência embrionária e a idade da paciente são parâmetros muito mais importantes para se alcançar uma gravidez do que o regime medicamentoso utilizado para indução da ovulação.

Por que então não se utiliza a suplementação do LH de forma mais rotineira?

Por volta dos anos 1980 e 1990; o LH foi associado a vários efeitos desfavoráveis, como a luteinização folicular prematura, qualidade reduzida de embriões e oócitos, e abortamento.

Um incremento nos níveis séricos de progesterona na fase folicular, a “chamada” luteinização folicular prematura, foi relatado durante a indução da ovulação²⁴, e se imaginava que seria causado pela excessiva ação do LH endógeno e/ou exógeno. Especulava-se, também, que o hCG contido na hMG seria o pivô desse fenômeno²⁵. No entanto, o uso de agonistas e antagonistas do GnRH que promovem uma supressão hipofisária (inibindo a secreção de LH), associado ao uso de gonadotrofinas recombinantes ou preparações altamente purificadas que não apresentam atividade de LH, não eliminou a luteinização prematura. Segundo Hofmann et al.²⁶, esse fenômeno não altera a qualidade oocitária ou embrionária, mas promove transformações endometriais, afetando assim a implantação embrionária. A luteinização prematura, em vez de estar relacionada com uma excessiva atividade de LH, estaria relacionada ao estímulo intenso da esteroidogênese pela células da granulosa, promovido pela ação do FSH administrado. O conceito de que essa luteinização não se deveria ao incremento do LH ou hCG é também suportado pelos achados de que doses altas de hCG, equivalentes a 300 UI de LH em pacientes usando FSH, não aumentaram os níveis séricos de progesterona²⁷.

Conclusão

Concluindo, contrário ao que se acredita, de acordo com Filicori et al.²⁸, a luteinização prematura se deve ao FSH e não ao LH ou hCG durante a estimulação com gonadotrofinas. Evidências recentes dos benefícios do LH em reprodução humana assistida deveriam atrair as atenções dos pesquisadores e das indústrias farmacêuticas para testar drogas que incorporem o LH na sua composição de maneiras diferentes da tradicional 1:1. Uma gonadotrofina bifásica, em que a taxa de FSH/LH aumente na fase inicial e decline na fase tardia da foliculogênese, provavelmente traria bons resultados, combinando eficácia com segurança. Mulheres com idade igual ou superior a 35 anos e/ou má-respondedoras e/ou que receberam

antagonistas do GnRH parecem compor o grupo para o qual a recomendação de suplementação de LH seria extremamente benéfica, mas ainda não há consenso. Em relação ao fato de se observar menor número de folículos pré-ovulatórios com a suplementação de LH, ainda são necessários outros estudos para se confirmar a redução do risco de SHO. Da mesma forma, necessita-se de mais dados em relação ao momento ideal de iniciar a suplementação do LH: antes da estimulação ovariana, na fase folicular precoce ou no final da fase folicular? Qual a dose ideal?

O LH recombinante deverá ocupar um espaço bem definido na reprodução assistida, assim que as indicações forem mais bem esclarecidas e que as taxas de sucesso compensarem o custo do tratamento.

Referências bibliográficas

- Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2000;15(5):1003-8.
- Fleming R, Rehka P, Deshpande N, Jamieson ME, Yates RW, Lyall H. Suppression of LH during ovarian stimulation: effects differ in cycles stimulated with purified urinary FSH and recombinant FSH. *Hum Reprod.* 2000;15(7):1440-5.
- Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod.* 1994;9(2):188-91.
- Sullivan MW, Stewart-Akers A, Krasnow JS, Berga SL, Zelesnik AJ. Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH): a role for LH in the final stages of follicular maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):228-32.
- Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179(1-2):39-46.
- Shoham Z. The clinical therapeutic window of luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1170-7.
- Cabrera RA, Wong BC, Williams SC, Mayer Jr JF, Gibbons WE, Oehninger S. Effect of suppressed early- and late follicular phase LH serum levels in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2002;78 Suppl 1:S134.
- Chappel SC, Howles C. Re-evaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulation hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod.* 1991;6(9):1206-12.
- Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, Tabarelli De Fatis C, et al. Luteinizing hormone activity in menotrophins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):337-43.
- Blankstein J, Shalev J, Saadon T, Kukia EE, Rabinovici J, Pariente C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril.* 1987;47(4):597-602.
- Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, Tabarelli De Fatis C, et al. Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle-stimulating hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2659-63.
- Caglar GS, Asimakopoulos B, Nikolettos N, Diedrich K, Al-Hasani S. Recombinant LH in ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(6):774-85.
- The European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotrophin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2607-18.
- International Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotrophin (rHCG) and urinary HCG. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1111-8.
- Stokman PG, de Leeuw R, van den Wijngaard HA, Kloosterboer HJ, Vemer HM, Sanders AL. Human chorionic gonadotrophin in commercial human menopausal gonadotrophin preparations. *Fertil Steril.* 1993;60(1):175-8.
- Filicori M. Use of luteinizing hormone in the treatment of infertility: time for reassessment? *Fertil Steril.* 2003;79(2):253-5.
- The European Recombinant LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH and FSH-deficient anovulatory women: a dose finding study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1507-14.

18. Ben-Amor A-F, on behalf of the Study Group. The effect of luteinizing hormone administered during the late follicular phase in normo-ovulatory women undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2000;15(Abstract Book 1),46.
19. Humaidan P, Bungum M, Bungum L, Yding Andersen C. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(6):635-43.
20. Acevedo B, Sanchez M, Gomez JL, Cuadros J, Ricciarelli E, Hernández ER. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertil Steril.* 2004;82(2):343-7.
21. Marrs R, Meldrum D, Muasher S, Schoolcraft W, Werlin L, Kelly E. Randomized Trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online.* 2003;8(2):175-82.
22. Ruvolo G, Bosco L, Pane A, Morici GG, Cittadini E, Roccheri MC. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril.* 2007;87(3):542-6.
23. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Lisi R, Pepe GP, Picconeri MG. Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Luvris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(4):1037-8.
24. Fanchin R, de Ziegler D, Taieb J, Hazout A, Frydman R. Premature elevation of plasma progesterone alters pregnancy rates of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1993;59(5):1090-4.
25. Copperman AB, Horowitz GM, Kaplan P, Scott RT, Navot D, Hofmann GE. Relationship between circulating human chorionic gonadotropin levels and premature luteinization in cycles of controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 1995;63(6):1267-71.
26. Hofmann GE, Bentzien F, Bergh PA, Garrisi GJ, Williams MC, Guzman I, et al. Premature luteinization in controlled ovarian hyperstimulation has no adverse effect on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril.* 1993;60(4):675-9.
27. Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril.* 1999b;71(3):405-14.
28. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Spettoli D, Taraborrelli S, et al. Modulation of folliculogenesis and steroidogenesis in women by graded menotrophin administration. *Hum Reprod.* 2002;17(8):2009-15.

Recebido em: 06/08/2010

Aprovado para publicação em: 19/09/2010

Tensão pré-menstrual em mulheres periclimatéricas

Premenstrual syndrome in peri-climacteric women

Julia Maria Gonçalves Dias¹, Menilson Menezes¹, Larissa Habib Mendonça Gois²



Julia Maria Gonçalves Dias é médica formada pela Universidade Federal da Paraíba. Fez Residência Médica no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP). Possui Mestrado em Saúde Materno-Infantil pelo IMIP. Atua como Professora Assistente da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS). É coordenadora da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia da UFS. Atualmente, é pós-graduanda (Doutorado) em Saúde pela UFS.

Resumo

Ao envelhecer, a mulher passa por uma série de alterações endócrinas e físicas devido à diminuição da secreção de esteroides ovarianos. Consequentemente, ocorre atrofia dos caracteres sexuais secundários, diminuição da massa óssea e aumento do risco de doenças cardiovasculares. Desde que a diminuição dos níveis plasmáticos de estrógeno foi relacionada ao sistema neuroendócrino, que interfere diretamente no humor, comportamento e cognição, passou a ser aceitável que mulheres com história de depressão, ainda na menacme, podem ter um comprometimento de longa data no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Somam-se ao climatério os sintomas da tensão pré-menstrual, que acometem a maioria das mulheres em idade reprodutiva, cerca de 75 a 80%. Entre 2 e 8% das mulheres em idade reprodutiva sofrem sintomas graves o suficiente para desestruturar as vidas social e familiar e/ou profissional durante uma ou duas semanas de cada mês. Desde o momento em que se inicia o declínio da função ovariana, alguns anos antes da ocorrência da menopausa, até o fim da vida, ocorrem modificações biopsicossociais de maneira insidiosa e de forma variável em cada mulher.

Unitermos: Climatério; Pré-menopausa; Síndrome pré-menstrual

Abstract

A woman goes through a series of physical and endocrine changes due to decreased secretion of ovarian steroids with aging. Consequently, atrophy of secondary sex characteristics, decrease in bone mass and increase in the risk of cardiovascular diseases are present. Since the decrease in plasma levels of estrogen was related to the neuroendocrine system, which interferes directly with mood, behavior and cognition, it is acceptable for women with history of depression, even in premenopausal age, to have a lasting hypothalamus-pituitary-ovarian involvement, in addition to climacteric symptoms of premenstrual syndrome, which affects the majority of women (75-80%) in reproductive age. From 2 to 8% of women in their reproductive age suffer from symptoms severe enough to interfere with their social, familial and business lives during one or two weeks each month. When decline of ovarian function occurs – a few years before the onset of menopause until the end of life – recurrent and variable biopsychosocial changes occur in women.

Uniterms: Climacteric; Perimenopause; Premenstrual syndrome

¹ Professores assistentes da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do curso de Medicina da (UFS) – São Cristóvão (SE), Brasil.

² Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS) – São Cristóvão (SE), Brasil

Endereço para correspondência: Julia Maria Gonçalves Dias – Rua Deocleciano Ramos 397 – Suíssa – Aracaju (SE), Brasil – CEP 49050-750 – e-mail: julia.dias@globo.com

Introdução

Ao envelhecer, a mulher passa por uma série de alterações endócrinas e físicas devido à diminuição da secreção de esteroides ovarianos. Consequentemente, ocorrem atrofia dos caracteres sexuais secundários, diminuição da massa óssea e aumento do risco de doenças cardiovasculares¹.

Estudos longitudinais têm sugerido que as mudanças ocorridas na função reprodutiva durante a perimenopausa estão associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de depressão quando comparados os grupos de mulheres pré-climatéricas e pós-climatéricas². Para essas mulheres deprimidas periclimatéricas, tem-se inferido que eventos hormonais relacionados ao periclimatério estão envolvidos na fisiopatologia de sua depressão, sendo estudos indicam a eficácia do tratamento com estradiol nessas condições³.

Desde que a diminuição dos níveis plasmáticos de estrógeno foi relacionada ao sistema neuroendócrino, interferindo diretamente no humor, comportamento e cognição, é aceitável que mulheres com história de depressão, ainda na menacme, possam ter um comprometimento de longa data no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano⁴.

No entanto, isso ainda está longe de ser consenso. Outros estudos evidenciam que o antecedente de tensão pré-menstrual pode prever a ocorrência de sintomas psicológicos no climatério. Portanto, tanto a depressão como a ansiedade, a irritabilidade e a cefaleia não são mais frequentes na peri- e na pós-menopausa do que em outro período da vida feminina⁵.

Portanto, além das mudanças físicas e endócrinas, a mulher ainda sofre uma série de alterações psicológicas, as quais são mais difíceis de definir precisamente, pois não devem ser atribuídas somente às variações hormonais. Elas são mais complexas justamente porque dependem de fatores sociais, culturais e pessoais. O pior é que essa mudança hormonal, chamada climatério, é considerada pela população em geral como um fenômeno natural e inevitável, logo, na grande maioria das situações, suas consequências são subestimadas¹.

Segundo o Manual de Orientação do Climatério, este é definido como a fase da vida da mulher na qual ocorre a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, sendo a menopausa apenas a última menstruação. O elenco de sintomas que se manifestam nesse período constitui a síndrome climatérica. Desde o momento em que se inicia o declínio da função ovariana, alguns anos antes da ocorrência da menopausa até o fim da vida, têm lugar modificações biopsicossociais que ocorrem de forma insidiosa e variável em cada mulher⁶.

Antes do climatério, a mulher passa por um período de transição, o periclimatério. Trata-se do período que se interpõe entre uma fase da vida feminina que possui um processo ovulatório

normal, com a paciente na menacme e com plena capacidade reprodutiva, e outra que começa a apresentar a disfunção ovulatória, no qual há diminuição da capacidade reprodutiva e alterações menstruais. A idade para o início da perimenopausa é variável. Para muitas mulheres, dura aproximadamente quatro anos, inicia-se antes da menopausa, acompanhada de mudanças no padrão do ciclo menstrual com ou sem a presença de sintomatologia vasomotora, e termina doze meses após a menopausa. Apenas para a minoria a menstruação cessa repentinamente. O diagnóstico de periclimatério deve ser baseado na sintomatologia, ou seja, métodos laboratoriais só devem ser utilizados quando essa fase se iniciar muito precocemente ou em situações excepcionais, com a dosagem de hormônio folículo-estimulante (HFE)⁷.

Tanto a prevalência quanto a intensidade dos sintomas se associam à autoimagem da mulher. Logo, mulheres com baixa autoestima são polissintomáticas e geralmente possuem atitude negativa nesse período da vida. Decréscimo da produtividade no trabalho e dificuldade nos relacionamentos pessoais e sociais são fatores que contribuem para a diminuição da qualidade de vida. Além disso, estudos mostraram que a informação por meio da educação surtiu efeitos benéficos para as mulheres: quanto maior o nível de educação, melhor o seguimento terapêutico de reposição hormonal e menor a intensidade dos sintomas da síndrome climatérica¹.

Somam-se ao climatério os sintomas da tensão pré-menstrual, que acometem a maioria das mulheres em idade reprodutiva (algo em torno de 75 e 80%). Entre 2 e 8% das mulheres em idade reprodutiva sofrem de sintomas graves o suficiente para desestruturar suas vidas social e familiar e/ou profissional, durante uma ou duas semanas de cada mês⁸.

Observações empíricas realizadas nas rotinas diárias das mulheres mostraram a prevalência de sintomas por dois ou mais ciclos menstruais consecutivos, e isso demonstrou com êxito a existência de sintomas relacionados ao ciclo menstrual. E numerosos sintomas foram atribuídos à síndrome pré-menstrual envolvendo o âmbito físico, comportamental e emocional (Tabela 1)⁹.

Segundo Valadares (2006), a tensão pré-menstrual é a ocorrência repetida de um conjunto de alterações físicas, de humor, cognitivas e comportamentais com a presença de

Tabela 1 – Sintomas físicos, comportamentais e emocionais referentes à síndrome pré-menstrual

Físico	Comportamental	Emocional
Inchaço	Distúrbios do sono	Irritabilidade
Dor nos seios	Mudanças no apetite	Mudanças de humor
Dores	Falta de concentração	Ansiedade / tensão
Cefaleias	Interesse diminuído	Depressão
Ganho de peso	Exclusão social	Descontrole

queixas de desconforto, irritabilidade, depressão ou fadiga, geralmente acompanhadas da sensação de intumescimento e dolorimento de seios, abdome, extremidades, além de cefaleia e compulsão por alimentos ricos em carboidratos, acrescidos ou não de distúrbios autonômicos, com início em torno de duas semanas antes da menstruação e alívio rápido após o início do fluxo menstrual.

No entanto, apesar de muitas mulheres identificarem um aumento nos sintomas no período pré-menstrual, a maioria delas afirma que não o considera um fator desencadeante de estresse. Além disso, seu relato típico é de que nesse período há um aumento muito maior dos sintomas de desconforto físico do que daqueles que afetam o humor e caracterizam a SPM severa⁹.

A síndrome pré-menstrual (SPM) é um sinônimo do termo tensão pré-menstrual (TPM) e se caracteriza basicamente pelo aparecimento de sintomas tais como: dolorimento e tumefação de mamas (mastalgia), cefaleia e alterações do humor. Quando esses sintomas são mais severos, com a oscilação de humor sendo o fator mais perturbador e debilitante, chamamos de transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)⁸.

Enquanto a SPM é caracterizada por um padrão cíclico de sintomas que ocorrem no período pré-menstrual e são abatedos com a chegada da menstruação, pode ser confundida com outras desordens que se manifestam com a magnificação dos sintomas pré-menstruais, incluindo depressão, problemas com álcool, abuso de drogas, endometriose, distúrbios tireoidianos, alergias e outras condições. Algumas dessas desordens ocorrem ininterruptamente, manifestando-se também além do ciclo menstrual, essas evidências, portanto, sugerem fortemente a presença de outras desordens, que devem ser devidamente identificadas como diagnóstico diferencial da SPM e ter um plano de tratamento adequado antes de iniciar o tratamento⁹.

Com base em amostras de tratamentos, a SPM se mostra mais severa entre os 20 e os 30 anos. Simultaneamente, mulheres incluídas neste tratamento tiveram, em média, SPM por dez anos antes de procurar tratamento. Isso sugere que para muitas mulheres com essa síndrome, o seu início poderia ser ao fim da adolescência ou o fim da terceira década de vida, com uma piora gradual dos sintomas, o que normalmente as leva a procurarem tratamento. Dados sugerem ainda que a severidade dos sintomas diminui com a aproximação da menopausa. Entretanto, o curso dessa desordem ainda não foi completamente definido¹⁰.

O transtorno disfórico premenstrual (TDPM), por sua vez, é uma forma ainda mais severa da síndrome pré-menstrual (SPM).

O TDPM foi incluído pela Associação Americana de Psiquiatria em 1997 no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). É definido pela APA¹¹ como um conjunto de quatro critérios que, juntos, firmam o diagnóstico. Seus possíveis sintomas são: mudanças físicas, mudanças no sono, no apetite, na resistência física, no interesse em atividades usuais, dificuldade em concentrar-se, raiva ou irritabilidade, sensação de fracasso, humor depressivo e ansiedade. O primeiro critério é que pelo menos 5 destes 10 possíveis sintomas, um deles obrigatoriamente afetivo, deve estar presente posteriormente à semana da fase lútea e estar ausente na semana após a menstruação. O segundo critério é que o TDPM deve interferir notoriamente nos estudos, no trabalho ou nas relações interpessoais e, o terceiro, que esses sintomas não podem representar uma exacerbação de outra desordem psiquiátrica preexistente. O quarto critério requer que os três anteriores sejam confirmados por estimativas diárias prospectivas dos sintomas por dois ciclos menstruais seguidos¹².

A documentação prospectiva desses sintomas tem ajudado bastante na realização do diagnóstico diferencial das mulheres que sofrem de TDPM em relação a outras que têm apenas uma exacerbação de outra desordem psiquiátrica, como a depressão maior¹³.

Por isso, é importante fazer a distinção do TDPM das doenças psiquiátricas, principalmente para a eficácia do seu tratamento. Alguns autores classificam a TDPM nas mulheres de acordo com a ocorrência simultânea ou não de desordem mental e de TPM. Quando a desordem mental se associa à TDPM ou à TPM, geralmente as mulheres podem ter exacerbações das desordens psiquiátricas, assim como o aparecimento de novos sintomas na fase premenstrual; nesses casos, faz-se necessário primeiro o tratamento da doença psiquiátrica e só em seguida o foco deve ser dado aos sintomas pré-menstruais. No caso de as mulheres terem somente a desordem mental, sem a TPM e o TDPM, é preciso mostrar a essas pacientes que o padrão de seus sintomas difere desses dois diagnósticos e seu tratamento deve ser feito com o psiquiatra. Há ainda um terceiro caso, no qual se encontram as mulheres que não têm desordem psiquiátrica ou TDPM; para esse grupo, deve ser mostrado que seus sintomas diferem daqueles do padrão do TDPM e também do aspecto de doenças mentais. Elas até podem estar desenvolvendo os sintomas do TDPM, no entanto, ainda numa fase incipiente, na qual é impossível parear seus sintomas ao diagnóstico desse transtorno; a essas pacientes pode-se dar a opção de fazer um acompanhamento mensal de seus sintomas e realizar uma nova avaliação após seis meses¹⁴.

Referências bibliográficas

1. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Conde DM, Osis MJ, Sousa MH, Costa-Paiva L. Depoimentos de mulheres sobre a menopausa e o tratamento de seus sintomas. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(4):299-304.
2. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. Premenstrual Symptoms and Perimenopausal Depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):133-7.
3. Schmidt PJ. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2238-44
4. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and Its Influence on Reproductive Endocrine and Menstrual Cycle Markers Associated With Perimenopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):29-36.
5. Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, Osis MJD, Hardy EE. Síndrome do climatério: inquérito populacional domiciliar em Campinas, SP. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(6):735-42.
6. Marraccini EM. Encontro de mulheres: uma experiência criativa no meio da vida. Casa do Psicólogo, São Paulo; 2001.
7. Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC). Consenso brasileiro multidisciplinar de assistência à mulher climatérica. São Paulo: SOBRAC; 2003.
8. Valadares GC, Ferreira LV, Correa-Filho H, Romano-Silva MA. Transtorno disfórico pré-menstrual revisão – conceito, história, epidemiologia e etiologia. *Rev Psiquiatr Clín*. 2006;33(3):117-23.
9. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 3:25-37.
10. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med*. 1999;8(2):122-8.
11. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1997.
12. Gehlert S, Song IH, Chang CH, Hartlage SA. The prevalence of premenstrual dysphoric disorder in a randomly selected group of urban and rural women. *Psychol Med*. 2009;39(1):129-36.
13. Cohen LS, Soares CN, Otto MW, Sweeney BH, Liberman RF, Harlow BL. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women The Harvard Study of Moods and Cycles. *J Affect Disord*. 2002;70(2):125-32.
14. Severino SK. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Prim Care Update for OB/GYNS*. 1995;2(1):12-5

Recebido em: 05/09/2011

Aprovado para publicação em: 22/11/2010

Falência ovariana precoce em portadores da pré-mutação do gene FMR1: revisão da literatura

Premature ovarian failure in FMR1 premutation carriers: a literature review

Emerson Barchi Cordts¹, Denise Maria Christofolini², Bianca Bianco³, Caio Parente Barbosa⁴



Emerson Barchi Cordts é médico ginecologista e obstetra, especializado em Cirurgia Endoscópica e Reprodução Humana. É diretor clínico da Embryo Genesis e coordenador clínico do Centro de Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC. Membro da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana, Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida, Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva e da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia.

Resumo

A mutação do gene *FMR1* é um fator genético importante para a determinação multifatorial da idade da menopausa. Portadoras da pré-mutação podem ter a vida reprodutiva encurtada e devem ser alertadas sobre o risco de transmissão da Síndrome do X Frágil para seus descendentes. O objetivo deste trabalho foi mostrar dados atualizados sobre as implicações genotípica e fenotípica da pré-mutação do gene *FMR1* na reprodução humana.

Unitermos: Falência ovariana prematura; gene *FMR1*; menopausa; infertilidade; cromossomo X.

Abstract

The *FMR1* mutation is an important genetic factor in the multifactor determination of menopause age. Premutation carriers can have reproductive life shortened and should be alerted about the risk of transmitting the Fragile X Syndrome to their descendents. The purpose of this paper was to show updated data about the genotypic and phenotypic implications of *FMR1* premutation on human reproduction.

Uniterms: ovarian failure, premature menopause; infertility; chromosome X.

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André (SP), Brasil.

¹ Médico ginecologista do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC – Santo André (SP), Brasil

² MSc, PhD; Professora associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC – Santo André (SP), Brasil

³ MSc, PhD; Professora associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC – Santo André (SP), Brasil

⁴ MD, PhD; Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC – Santo André (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Denise Maria Christofolini – Faculdade de Medicina do ABC – Avenida Príncipe de Gales, 821 – CEP: 09060-870 – Santo André (SP), Brasil – Tel./Fax: (11) 4438-7299 – e-mail: denise.morf@gmail.com

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Introdução

A falência ovariana precoce (POF) ou insuficiência ovariana precoce é uma disfunção ovariana definida como uma cessação da função ovariana antes dos 40 anos de idade¹.

Essa condição é caracterizada pela presença de amenorreia primária e secundária por no mínimo quatro meses, hipogonadismo e concentrações elevadas de gonadotrofinas séricas. O diagnóstico é confirmado por dois testes sanguíneos com pelo menos um mês de intervalo para a dosagem de FSH, que demonstra valores maiores que 40 UI/L^{2,3}.

A etiologia da doença é complexa e a disfunção ovariana pode ser secundária a doenças autoimunes, infecções, quimioterapia e tratamento por radiação, mas, na maioria dos casos, a etiologia é idiopática e provavelmente genética⁴. A base genética da doença é confirmada pela frequência de famílias com muitas mulheres afetadas^{5,6}. Foi estimado que 21% dos casos familiares de POF estariam associadas com a pré-mutação do gene *FMR1*⁶.

O gene *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*) está localizado no cromossomo X, em Xq27.3. A mutação mais comum nesse gene é a hiperexpansão de uma trinca de nucleotídeos CGG localizada na posição 5'UTR do gene⁷. De acordo com o número de repetições CGG, podem ser definidas três classes alélicas: alelos normais (de 6 a 55 CGG repetições), alelos pré-mutados (de 55 a 200 repetições CGG) e mutação completa (>200 repetições CGG). A mutação completa é responsável pela síndrome do X frágil, causa mais comum de deficiência mental herdada⁸. Essa síndrome segue um padrão complexo de herança ligada ao X, em que a mãe de uma criança afetada é, na maioria dos casos, portadora da pré-mutação ou da mutação completa e transmitirá a mutação para 50% de sua prole^{9,10}. Acredita-se que a expansão da trinca CGG ocorra durante a meiose nos oócitos e que seja dependente do tamanho da repetição que a mãe é portadora¹¹.

Diagnóstico

O diagnóstico da POF é confirmado por dois testes sanguíneos com pelo menos um mês de intervalo para a dosagem de FSH que demonstra valores maiores que 40 UI/L^{2,3}.

Na anamnese, deve-se questionar a frequência, intensidade do sangramento menstrual, a idade de menarca e menopausa, história familiar de POF, história de gravidez e presença de outras doenças como diabetes, alterações da tireoide, hipertensão, convulsões, neuropatia periférica, que também mostraram apresentar-se com frequência importante nos portadores da pré-mutação¹².

Incidência

A pré-mutação do gene *FMR1* ocorre em aproximadamente na proporção de 1:800 entre os homens e 1:100-200 entre as mulheres. Nas mulheres com a pré-mutação, a incidência da falência ovariana pode variar entre 20 e 28%^{8,12-15}.

A incidência de POF pode diferir entre estudos incluindo a definição de POF, a definição de pré-mutação, o estudo acurado da população, fatores ambientais e *background* genético¹⁶.

Vários estudos investigaram a relação entre o risco de POF e outros fatores relacionados ao gene *FMR1*, como a origem parental da pré-mutação, a inativação do cromossomo X e o número de repetições *FMR1*¹⁶. Hundscheid et al.¹⁷ encontraram um efeito significativo da POF e origem parental, onde 28% (23/82) das mulheres com alelo paternalmente herdado tiveram POF, enquanto apenas 3,7% das mulheres com o alelo mutado herdado da mãe desenvolveram POF. Sullivan et al.¹⁶ encontraram uma associação significativa, porém não linear entre o aumento do tamanho da pré-mutação e a POF. Os autores estudaram 507 mulheres portadoras da pré-mutação com um espectro variado do tamanho das repetições CGG. Também concluíram que as repetições em menor tamanho (<80 repetições) contribuem para a variação na idade da POF e que, quando esse ponto de corte é excedido, o aumento na incidência de POF é clinicamente significativo. Porém, parece haver um platô quando o número de repetições é maior de 100.

Mecanismos

Há muitas discussões a respeito de como a pré-mutação do gene *FMR1* pode causar a disfunção ovariana e a falência ovariana precoce. Uma das hipóteses é que a disfunção ovariana se deva a uma diminuição do *pool* ovariano; outra hipótese é que isso ocorra devido a uma taxa acelerada de atresia^{12,18}. Estudos de expressão demonstraram que a proteína FMRP é altamente expressa nas células germinativas do ovário^{19,20}. O aumento da expressão poderia levar ao desenvolvimento oocitário exacerbado, resultando no decréscimo do *pool* inicial de oócitos¹⁸.

Alternativamente, Allen et al.¹⁸ propuseram que o RNAm produzido por alelos mutados pode ter um efeito tóxico durante a vida reprodutiva, podendo levar à atresia folicular elevada.

Aconselhamento pré-conceptual e tratamento

Aos casais com a pré-mutação ou mutação completa pode ser oferecido o aconselhamento genético e pré-conceptual. Esse aconselhamento permite que o paciente esteja ciente dos riscos

de transmitir a doença para os descendentes e das possíveis medidas preventivas, permitindo que o paciente formule decisões a respeito do seu futuro reprodutivo^{11,16}.

Metodologias recentemente desenvolvidas como o PGD permitem o diagnóstico genético pré-implantacional, realizado após um ciclo de FIV, permitindo a seleção dos embriões que não possuem a pré-mutação ou a mutação completa. O diagnóstico é feito pela amplificação das repetições CGG presentes na célula biopsiada e seleção dos embriões que possuem o número normal de repetições¹¹.

Outros achados clínicos

Portadores da pré-mutação são suscetíveis à síndrome de tremor e à ataxia (FXTAS) após os 50 anos de idade^{14,21,22}.

Além disso, recentemente, foi observado que as portadoras da pré-mutação são suscetíveis a doenças da tireoide, hipertensão, convulsões, neuropatia periférica e fibromialgia¹², além de sintomas relacionados à menopausa, como secra vaginal, fogachos e osteoporose prematura¹.

Conclusão

Atualmente, a pré-mutação do gene *FMR1* é reconhecida como maior causa de falência ovariana precoce e menstruações

irregulares¹¹, e desempenha um importante papel na determinação multifatorial da idade da menopausa¹⁶. Assim, as portadoras da pré-mutação devem ser informadas sobre a diminuição de sua idade reprodutiva.

O aconselhamento genético é importante para as portadoras de pré-mutação e pode auxiliar em decisões reprodutivas e em questões relacionadas ao seu bem-estar. Juntamente com a menopausa, outros sintomas como a osteoporose e complicações relacionadas à menopausa podem ocorrer, como fogachos, secra vaginal, aumento de risco de doença cardiovascular e diminuição da estimativa de vida^{4,8,23}.

As portadoras da pré-mutação do gene *FMR1* podem ter sua vida reprodutiva encurtada e devem estar cientes do risco para seus descendentes. Essas mulheres devem ser informadas sobre métodos de reprodução com a utilização de oócitos doados previamente investigados quanto ao status do gene *FMR1* e sobre o método de diagnóstico genético pré-implantacional como opção para o *screening* do status do gene *FMR1*¹¹.

Devido às manifestações clínicas das alterações no gene *FMR1*, a descrição da história clínica detalhada de mulheres com falência ovariana precoce é necessária. Mulheres com falência ovariana precoce e mulheres com história familiar de POF devem ser aconselhadas quanto a seus problemas reprodutivos e monitoradas mais de perto quanto ao possível desenvolvimento de POF e riscos de conceber uma criança com a síndrome do X frágil²⁴.

Referências bibliográficas

1. Suzumori N, Pangas SA, Rajkovic A. Candidate genes for premature ovarian failure. *Curr Med Chem*. 2007;14(3):353-7.
2. Watkins WJ, Umbers AJ, Woad KJ, Harris SE, Winship IM, Gersak K, et al. Mutational screening of FOXO3A and FOXO1A in women with premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1518-21.
3. Christin-Maitre S, Braham R. General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36(9):857-61.
4. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):391-410.
5. Conway GS, Hettiarachchi S, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutations in familial premature ovarian failure. *Lancet*. 1995;346(8970):309-10.
6. Miano MG, Laperuta C, Chiurazzi P, D'Urso M, Ursini MV. Ovarian dysfunction and FMR1 alleles in a large Italian family with POF and FRAXA disorders: case report. *BMC Med Genet*. 2007;8:18.
7. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*. 1991;67(6):1047-58.
8. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet*. 2004;74(5):1051-6.
9. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*. 1991;252(5010):1097-102.
10. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu Y-H, Kuhl DPA, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991;65(5):905-14.
11. Martin JR, Arici A. Fragile X and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(3):216-20.
12. Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Pagonabarraga J, Xunclà M, Badenas C, Kulisevsky J, et al. Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(10):1359-62.
13. Corrigan EC, Raygada MJ, Vanderhoof VH, Nelson LM. A woman with spontaneous premature ovarian failure gives birth to a child with fragile X syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1508.

14. Wattendorf DJ, Muenke M. Diagnosis and management of fragile X syndrome. *Am Fam Physician*. 2005;72(1):111-3.
15. Lin YS, Yang ML. Familial premature ovarian failure in female premutated carriers of fragile X syndrome: a case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2006;45(1):60-3.
16. Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, Allen EG, Anido AE, He W, et al. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod*. 2005;20(2):402-12.
17. Hundscheid RD, Smits AP, Thomas CM, Kiemeneij LA, Braat DD. Female carriers of fragile X premutations have no increased risk for additional diseases other than premature ovarian failure. *Am J Med Genet A*. 2003;117A(1):6-9.
18. Allen EG, Sullivan AK, Marcus M, Small C, Dominguez C, Epstein MP, et al. Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2142-52.
19. Castellví-Bel S, Fernández-Burriel M, Rifé M, Jiménez D, Mallolas J, Sánchez A, et al. Detection of the fragile X syndrome protein for the evaluation of FMR1 intermediate alleles. *Hum Genet*. 2000;107(2):195-6.
20. Rifé M, Nadal A, Milà M, Willemsen R. Immunohistochemical FMRP studies in a full mutated female fetus. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(2):129-32.
21. Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. *Lancet Neurol*. 2007;6(1):45-55.
22. Christofolini DM, Pinheiro FS, Bianco B, Melaragno MI, Ramos AP, Brunoni D, et al. Síndrome de tremos e ataxia associada ao X frágil: rastreamento por PCR em amostras de idosos. *Arq Bras Ciências Saúde*. 2009;34(1):1-5.
23. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril*. 2007;87(3):456-65.
24. Bodega B, Bione S, Dalpra L, Toniolo D, Ornaghi F, Vegetti W, et al. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Reprod*. 2006;21(4):952-7.

Recebido em: 09/08/2010

Aprovado para publicação em: 25/09/2010

Leiomioma cervical gigante: relato de caso

Giant cervical leiomyoma: case report

Luiz Gustavo Oliveira Brito¹, Pedro Sérgio Magnani², Heitor Leandro Paiva Rodrigues³, Luciana Falcão Motoki⁴,
Maurício Mesquita Sabino-de-Freitas⁵



Luiz Gustavo Oliveira Brito é médico assistente, graduado pela Universidade Federal do Maranhão. É pós-graduando (Doutorado) do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) desde 2008. Atua como contratado dos setores de Cirurgia Ginecológica/Reconstrutiva Pélvica/ Uroginecologia e Obstetrícia. Foi bolsista de iniciação científica e bolsista do CNPq, da Academia Brasileira de Ciências e de extensão da Universidade Federal do Maranhão. É ex-estagiário do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do St Mary's Hospital, Montréal, McGill University, Quebec, Canadá.

Resumo

Os autores descrevem uma histerectomia abdominal realizada devido ao grande sangramento causado pelo leiomioma cervical de grande volume, e fazem uma revisão de literatura sobre o tratamento cirúrgico e as variações técnicas. Verificou-se que o tratamento de escolha é a miomectomia, embora não exista padrão definido para o tipo intracervical. Porém, a via laparoscópica, apesar de benéfica para a paciente, apresenta inúmeras dificuldades técnicas, como suturar a base pedicular após enucleação do leiomioma, sangramento no intraoperatório e distorção anatômica causada pelo tamanho tumoral. Diversas técnicas para minimizar tais dificuldades também são descritas.

Unitermos: Leiomioma; Histerectomia.

Abstract

The authors describe an abdominal hysterectomy performed due to large bleeding caused by a giant cervical leiomyoma, and they carry out a literature review about the surgical treatment and techniques variations. It was verified that the first surgical choice is myomectomy, although there is not a defined pattern for intracervical type. However, the laparoscopic approach presents several technical difficulties, such as suture of leiomyoma pedicle after its enucleation, intraoperative bleeding, and anatomic distortion caused by tumor size, despite it has more benefits for the patient. Other techniques for minimize such difficulties are also described.

Uniterms: Leiomyoma; Hysterectomy.

Trabalho realizado no Setor de Uroginecologia, Cirurgia Ginecológica e Reconstrutiva Pélvica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹ Médico Assistente e Pós-Graduando (Doutorado) do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Médico Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. Título de Qualificação de Cistoscopia e Urodinâmica – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Médico Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴ Médica Residente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁵ Professor Doutor e Chefe do Setor de Uroginecologia, Cirurgia Ginecológica e Reconstrutiva Pélvica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Luiz Gustavo Oliveira Brito – Hospital das Clínicas da FMRP-USP – Avenida Bandeirantes, 3.900 – 8º andar – Monte Alegre – CEP: 14049-900 – Ribeirão Preto (SP), Brasil – Fone: (16) 3602-2804 – Fax: (16) 3633-0946 – E-mail: lbrito@usp.br

Introdução

O leiomioma uterino conta pela maioria dos tumores ginecológicos, com 20 a 30% de pacientes sintomáticas, 5% delas apresentam localização cervical. Sua importância reside na sua localização próxima a outros órgãos, tais como: bexiga, reto e ureter, assim como a trama vascular pélvica¹. A depender do tamanho, esse pode causar distorção anatômica em relação às demais estruturas vizinhas, e aumentar a dificuldade cirúrgica na sua extração. Pode ser dividido em intra (dentro do colo) e extracervical (lesões subserosas)². O tratamento padrão pode ser dividido em miomectomia e histerectomia, havendo aumento da prevalência da primeira cirurgia em virtude do uso de técnicas pré e intraoperatórias para facilitar sua extração (uso de análogo de GnRH, vasopressina). Foi relatado um caso de histerectomia por leiomioma cervical devido à compressão extrínseca a órgãos circunjacentes e grande sangramento, e foram discutidos os pontos principais a serem observados durante a enucleação de um leiomioma cervical.

Relato de caso

Paciente de 62 anos, menopausada há dez anos, foi atendida em nosso Serviço em junho de 2010 devido ao encaminhamento por ultrassonografia de leiomioma uterino comprimindo vias urinárias. As comorbidades foram: obesidade, diabetes *mellitus* e hipertensão. A paciente negava sangramento pós-menopausa, sintomas compressivos, polaciúria e disúria. Ela referia perda urinária ocasional e dificuldade para iniciar a micção com manobras de esforço para urinar. Apresentava um exame de 2007, evidenciando um nódulo hipocogênico, desviando o útero para cima (em anteversoflexão, com volume de 45,3 cm³), em colo uterino, medindo 13,26 x 9,17 x 11,20 cm (volume de 713 cm³). Há dois anos, passou a referir dor pélvica ocasional; e um novo exame mostrou discreto aumento da nodulação e dilatação ureteral bilateral. Uma urografia venosa mostrou uma ectasia ureteral bilateral por uma densificação de partes moles na região pélvica, e eliminação renal simultânea e bilateral do contraste.

Ao exame físico, abdome com massa palpável em hipogástrio. Já no exame ginecológico, notava-se colo uterino anteriorizado com massa endurecida, palpada a lábio posterior, sugestivo de mioma, não havia lesões vulvovaginais, sem defeito de compartimento anterior (cistocele), defeito de compartimento posterior (retocele) POP-Q grau 2. A colpocitologia oncótica não apresentou alterações e a ultrassonografia das vias urinárias mostrou mínima dilatação pielocalicial bilateral, mais evidente à direita. Foi realizada uma ressonância magnética da pelve, a qual mostrou um volumoso nódulo miometrial na topografia do corpo e cérvix ovalada de limites bem definidos e contornos regulares, apresentando reforço heterogêneo pós-

contraste, medindo 16,1 x 10 x 11,7 (979,5 cm³), rechaçando alças intestinais adjacentes e comprimindo a parede posterior da bexiga, com plano de clivagem desta (Figura 1). Devido ao fato de não poder ser afastada a hipótese de leiomiossarcoma e pelo sangramento intraoperatório importante (pedículo do leiomioma próximo a um ramo da artéria uterina, no qual, mesmo após clipagem, manteve-se o quadro), optou-se pela realização de pan-histerectomia abdominal, a qual foi realizada sem intercorrências. O anatomopatológico evidenciou leiomioma extracervical, sem focos de degeneração, medindo 14 cm no maior diâmetro (Figura 2). A paciente evoluiu no pós-operatório sem complicações e com cessação das queixas.



Figura 1 - Ressonância magnética mostrando leiomioma cervical extenso comprimindo bexiga, alças intestinais, sem compressão ureteral.



Figura 2 - Peça de histerectomia com grande leiomioma cervical.

Discussão

Os leiomiomas cervicais podem exercer compressão vesical, retal, intestinal e eventualmente se exteriorizar pela vagina³. Atualmente, a miomectomia é o tratamento mais optado para o leiomioma cervical, ao contrário da histerectomia, cirurgia mais realizada para este fim. Os fatores dificultadores desta cirurgia têm sido combatidos com diversas técnicas. Matsuoka et al.⁴ apontaram seis estratégias que podem ser utilizadas ao analisar uma casuística de 16 casos de miomectomia cervical: reduzir o tamanho do leiomioma com uso pré-operatório de GnRH; determinar a posição tumoral entre o tumor e os órgãos vizinhos; bloquear temporariamente a artéria uterina utilizando cliques vasculares; suprimir o sangramento durante a miomectomia com o uso de vasopressina; evitar áreas de “espaço morto” durante sutura miometrial; incisar o miométrio próximo ao corpo uterino para evitar proximidade com estruturas vizinhas. Um trabalho realizado com 28 pacientes submetidas à miomectomia laparoscópica, por Chang et al.⁵, mostrou que, dependendo da localização dos leiomiomas cervicais, há uma possibilidade de se estabelecer um algoritmo para escolher a melhor técnica cirúrgica.

Sabe-se também que a via laparoscópica é superior à laparotômica em diminuir a formação de aderências e melhorar o futuro reprodutivo dessas pacientes, embora não exista diferença entre as abordagens quanto à recorrência desses tumores⁵. Ademais, a minilaparotomia não se mostrou inferior em relação à laparoscopia quanto à dor, ao tempo e às complicações⁶. Assim, em mulheres que não apresentam prole constituída, é importante intensificar o cuidado em não converter a cirurgia durante a laparoscopia. Em casos de

sangramento intenso durante a cirurgia, pode-se tentar clipar o vaso ou usar vasopressina⁷. Outra opção é a oclusão temporária da artéria ilíaca interna bilateral⁸, que ainda apresenta poucos dados confiáveis na literatura, assim como a embolização das artérias uterinas⁵. A estenose do canal cervical também é outra complicação que pode aparecer durante a miomectomia nessa região, devido à grande área cruenta após a enucleação, e o tecido a ser suturado nesse local ser de fina espessura. Já foi realizada a síntese sobrepondo uma camada sobre a outra, diminuindo o “espaço morto” a ser preenchido com sucesso e evitando a sutura em cima do canal cervical⁹.

Desse modo, a extração do leiomioma cervical deve ser cercada de atenção quanto à localização, ao tamanho, à presença de aderências, à vascularização periférica, à idade da paciente, à paridade, ao desejo de prole e à experiência do cirurgião, o que irá definir tanto a via quanto a extensão da cirurgia.

Referências bibliográficas

- Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):571-88.
- Takeuchi H, Kuwatsuru R. The indications, surgical techniques, and limitations of laparoscopic myomectomy. *JSL* 2003;7(2):89-95.
- Suneja A, Taneja A, Guleria K, Yadav P, Agarwal N. Incarcerated procidentia due to cervical fibroid: an unusual presentation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43(3):252-3.
- Matsuoka S, Kikuchi I, Kitade M, Kumakiri J, Kuroda K, Tokita S, et al. Strategy for Laparoscopic Cervical Myomectomy. *JMIG.* 2009;17(3):301-5.
- Chang WC, Chen SY, Huang SC, Chang DY, Chou LY, Sheu BC. Strategy of cervical myomectomy under laparoscopy. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2710-5.
- Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Iuzzolino D, Surico D, Reich H. Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: short-term and fertility results. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2368-73.
- Takeuchi H, Shimanuki H, Kobori H, Kitade M, Kikuchi I, Kinoshita K. Effect of vasopressin on blood flow and RI of the uterine artery during laparoscopic myomectomy. *JMIG.* 2005;12(1):10-1.
- Takeda A, Koyama K, Imoto S, Mori M, Sakai K, Nakamura H. Temporary endovascular balloon occlusion of the bilateral internal iliac arteries for control of hemorrhage during laparoscopic-assisted myomectomy in a nulligravida with a large cervical myoma. *Fertil Steril.* 2009;91:935-9.
- Taniguchi F, Suginami H. A new technique of cervical repair after a laparoscopic enucleation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(1):109-10.

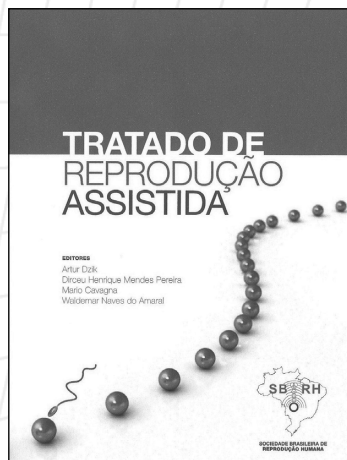
Recebido em: 03/01/2011

Aprovado para publicação em: 04/02/2011



Uma empresa do Grupo ZP

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César
São Paulo/SP - CEP 01415-000
Tel.: 55 11 2978-6686
www.zeppelini.com.br



Torne-se um associado ativo da SBRH e receba o livro:

Tratado de Reprodução Assistida

Dados Pessoais

Nome: _____ CPF: _____

CRM: _____ UF do CRM: _____ Data nasc.: ____/____/____ Sexo: _____

Cidade: _____ UF: _____

RG: _____ E-mail: _____ Celular: (____)-_____

Estado civil: _____ Nacionalidade: _____

Especialidade: _____

Endereço Residencial

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

CEP: _____ - _____ Telefone: (____)-_____ FAX: (____)-_____

Endereço Comercial

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

CEP: _____ - _____ Telefone: (____)-_____ FAX: (____)-_____

Endereço para Correspondência (assinale a opção desejada)

() Residencial

() Comercial

Autoriza exibição no site? (assinale a opção desejada)

() SIM

() NÃO