

# Reprodução & Climatério

A revista REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO, anteriormente denominada REPRODUÇÃO, é órgão oficial de divulgação da SBRH, SOBRAGE e SOBRAC. Tem periodicidade trimestral e tiragem de 7000 exemplares. Está registrada sob nº ISSN 1413-2087, e indexada no Index Medicus Latino Americano. Sua distribuição se faz a todos os sócios das sociedades participantes e aos principais serviços universitários da América Latina. Endereço: Encaminhar trabalhos para a SBRH - Alameda dos Jurupis 943 sala 146-Moem a São Paulo SP, sbrh@ig.com.br - Home Page: www.sobrage.org.br. Nome de citação: **REPROD CLIM.**

## Editor:

Marcos Felipe Silva de Sá

## Editores Associados

Carlos Alberto Petta  
Luis Bahamondes

## Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto  
Dirceu Mendes Pereira  
Edmund Chada Baracat

Nelson Viñelo  
Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo  
Newton Eduardo Busso  
Rui Alberto Ferriani

## Conselho Editorial

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

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

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

## Editoração e Impressão

Ponto Comunicação & Editora S/C Ltda.

Rua Pedro de Lucena, nº 64 - São Paulo - SP - Cep 03113-080

Fone: 0800-7723023 - E-mail: atendimento@pontoline.com.br



## Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

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

### Diretoria

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

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



## Sociedade Brasileira do Climatério

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

### Diretoria

Presidente  
Vice – Presidente  
Presidente da Conselho Científico  
Secretário Geral  
1º Secretário  
Representante do Conselho de Delegados  
1º Tesoureiro  
2º Tesoureiro  
Conselho Deliberativo

Alberto Soares Pereira Filho  
João Sabino Pinho Neto  
César Eduardo Fernandes  
Rogério Bonassi Machado  
Juan Cabrera Fiat  
Mária Celeste Osório Wender  
Marco Aurélio Albemaz  
Lúcia Helena de Azevedo  
Alkindar Soares  
Edmund Chada Baracat  
Lucas Viana Machado  
Nelson Roberto de Melo  
Ronald Peret Bossemeyer



## Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina

Depto Ginecol Obstet, Fac Medicina Ribeirão Preto, USP, HC, 1º andar  
CEP 14049-900 – Ribeirão Preto - SP  
Tel: (16) 602-2821 – e-mail: [sobrage@sobrage.org.br](mailto:sobrage@sobrage.org.br)  
Home Page: [www.sobrage.org.br](http://www.sobrage.org.br)

### Diretoria

Presidente  
Vice – Presidente  
Secretário Executivo  
Tesoureiro

Elzimar Coutinho  
Hans Halbe  
Paulo Spinola  
Ronald Bossemeyer

# Reprodução & Climatério

índice

## Editorial

05

---

## Atualização

### O Processo Puberal Normal

Normal Puberty

*São descritas as características do processo puberal normal e as teorias propostas para explicar o seu desencadeamento.*

Márcia Neves de Carvalho  
George Dantas de Azevedo  
Carolina Sales Vieira  
Rosana Maria dos Reis  
Marcos Felipe Silva de Sá

06

---

## Trabalhos Originais

### Avaliação da Tolerabilidade, Aceitabilidade e Controle do Ciclo em Adolescentes Usuárias de Anticoncepcional Hormonal Combinado Oral de Baixa Dose com Gestodeno e Ethinylestradiol.

Assessment of the Tolerability, Acceptability and Cycle Control in Teenager Users of Oral Low Dose Combined Hormonal Contraceptive with Gestodene and Ethinylestradiol.

*A formulação contraceptiva GTD75/EE20 mostrou-se adequada para pacientes adolescentes, promovendo eficácia contraceptiva, baixa incidência de reações adversas e bom controle tanto do ciclo como do peso corporal.*

César Eduardo Fernandes  
Alberto Soares Pereira Filho  
Ione Cristina Barbosa  
Dirceu Faggion  
Rosires Pereira de Andrade

12

### Modelo Experimental de Endometriose em Ratas - Progressão do Implante

Experimental Model Of Endometriosis In Rats - Implant Progression

*A utilização desse modelo permitiu documentar as características e a progressão dos implantes através da laparoscopia, sendo também verificado seu crescimento e desenvolvimento histopatológico.*

Pedro Suler Coltro  
Júlio César Rosa e Silva  
Francisco José Cândido dos Reis  
Sérgio Brito Garcia  
Antônio Alberto Nogueira

18

### Valor Preditivo da Concentração Sérica de hCG no 14º Dia Após Transferência Embrionária na Evolução da Gestação

The Predictive Value of Hcg Serum Concentration on the 14<sup>th</sup> Day After Embryo Transfer in Pregnancy Outcome.

*Mulheres que apresentam concentração sérica de hCG maior do que 125 mUI/mL no 14º dia após transferência embrionária têm 88,2% de probabilidade de evoluir com gestação viável.*

Fernanda Vieira Rodovalho  
Janete A. Anselmo Franci  
Rosana Maria dos Reis  
Rui Alberto Ferriani  
Marcos Felipe Silva de Sá  
Marcos Dias de Moura

22

### Reversão Microcirúrgica de Esterilização Tubária: Avaliação dos Resultados

Microsurgical Reversal of Tubal Sterilization: Results Avaliation

*A microcirurgia tubária continua sendo a técnica de escolha pra pacientes previamente laqueadas. O tempo decorrido entre a laqueadura e a sua reversão é vital para o sucesso da reconstrução.*

Waldemar Almeida Pereira de Carvalho 28  
Caio Parente Barbosa  
Patrick Belleis  
Luís Henrique F. Silva  
Emerson Barchi Cordts  
Sérgio Peixoto

---

### Relato de Caso

### Eficácia do Tratamento Quimioterápico para Tumores de Células Germinativas de Ovário com Preservação da Fertilidade. Relato de um Caso e Revisão de Literatura.

The Efficacy of Chemotherapy in the Treatment of Germ Cell Tumors of the Ovary With Preservation of Fertility.  
Case Report and Literature's Review.

Ana Cristina Isa 32  
Ana Paula Dergham  
Ricardo Theodoro Beck

### Síndrome da Hiperestimulação Ovariana como Complicação da Mola Hidatiforme

Ovarian Hyperstimulation Syndrome as Hydatidiform Mole Complication

*Caso clínico do desenvolvimento da síndrome de hiperestimulação ovariana após uma mola hidatiforme.*

Daniela Angerame Yela 35  
Ilza Maria Urbano Monteiro  
Jose Roberto Erbolatto Gabiati  
Aloisio Bedone

### Instruções aos Autores

37

Com muita satisfação o corpo editorial e as três Sociedades patrocinadoras (SBRH, SOBRAC e SOBRAGE) retomam com as publicações de Reprodução & Climatério.

Conscientes de que as revistas atreladas às sociedades de especialidades representam não só um veículo bastante útil para divulgação das suas atividades mas também, e principalmente, um excelente meio de incentivo ao compartilhamento da informação científica, todo esforço está sendo feito para manter ativa a revista Reprodução & Climatério, pois ela vem desempenhando um papel essencial na atualização dos nossos especialistas e na formação dos jovens pesquisadores.

Reprodução & Climatério pretende ocupar um espaço próprio dentre os profissionais da saúde, considerando que reprodução humana e animal, a ginecologia endócrina e o climatério são áreas do conhecimento muito bem desenvolvidas em nosso país e, portanto, seus pesquisadores, principalmente os mais jovens, precisam de um veículo de divulgação com as características de Reprodução & Climatério.

Esta revista vinha mantendo a regularidade das suas edições e um padrão de melhoria contínua da qualidade de seus artigos. O permanente processo de atualização editorial visava e ainda visa, atingir classificação Qualis A nível nacional pela CAPES que é meta ambiciosa mas factível, se todos se unirem num esforço conjunto para o aprimoramento da revista. Desta forma, conclamamos a todos os estudiosos e pesquisadores destas áreas do conhecimento para que prestigiem Reprodução & Climatério e enviem seus artigos para publicação. Somente assim poderemos sonhar com uma revista competitiva e de qualidade à altura das três sociedades.

Também esperamos que o bom desempenho da economia nacional nestes últimos tempos tenha reflexos positivos sobre os futuros patrocinadores e os sensibilizem para que os horizontes de Reprodução & Climatério se transformem de “cúmulonimbo em céu de brigadeiro”. Não há dúvidas de que as empresas que investem na formação do profissional da saúde, patrocinando veículos de comunicação como o este, além da divulgação de sua marca e produtos, têm o reconhecimento dos profissionais como uma empresa consciente de seu dever com o instituição que tem compromissos com o bem estar da comunidade e, portanto, se preocupa com o futuro da nação.

**Diretorias da SBRH, SOBRAC e SOBRAGE**

# O Processo Puberal Normal

Normal Puberty

Márcia Neves de Carvalho, George Dantas de Azevedo, Carolina Sales Vieira,  
Rosana Maria dos Reis, Marcos Felipe Silva de Sá

## RESUMO

Definido como o período de transição entre a infância e a vida adulta, o processo puberal objetiva a aquisição da maturidade sexual completa. Esse processo caracteriza-se pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e pelo estirão de crescimento, que ocorrem sob a regulação principal dos esteróides sexuais e do hormônio do crescimento. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal consiste no principal evento neuroendócrino associado ao desencadeamento da puberdade, porém os mecanismos que levam a essa ativação permanecem desconhecidos. Dentre as teorias propostas, a mais recente delas relaciona o início do processo puberal à ação da leptina, um hormônio secretado pelos adipócitos, que foi recentemente descoberto.

**UNITERMOS:** puberdade, eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, leptina.

## Introdução

A puberdade é o período de transição entre a infância e a vida adulta, durante o qual ocorre o amadurecimento dos caracteres sexuais primários (genitais e gonádicos), o surgimento e amadurecimento dos caracteres sexuais secundários (mamas, pêlos pubianos e axilares e depósito de gordura na pelve) e um surpreendente estirão de crescimento. Fisiologicamente, a puberdade pode ser definida não como um evento isolado e sim como uma fase no *continuum* do desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), que tem sua função iniciada durante a vida fetal, entra em quiescência durante a infância e sofre uma ativação com o início da puberdade.

Durante os últimos dois séculos, observou-se uma tendência para o desenvolvimento puberal mais precoce em várias sociedades. Vários fatores estão envolvidos na cronologia da puberdade: genético, nutricional, estado de saúde, localização geográfica, exposição à luz, fatores psicológicos e restrição de crescimento intra-uterino (CIUR) (Quadro 1). O principal deles é o fator genético, entretanto, pouco se conhece a respeito dos genes envolvidos nesse processo. Tanner, em 1962, já havia observado uma correlação direta entre as

idades da menarca de mães e filhas e entre irmãs. Quanto à etnia, observa-se que meninas negras entram na puberdade mais cedo que meninas brancas.

### Quadro 1 - Fatores que influenciam na cronologia da puberdade

- Genético
- Nutricional
- Estado de saúde
- Localização geográfica
- Exposição à luz
- Valores psicológicos
- Restrição de crescimento intra-uterino

Um fator associado ao desencadear da puberdade, que vem sendo bastante estudado nos últimos anos, é o fator nutricional. Observa-se a ocorrência de menarca mais precoce em meninas com obesidade leve a moderada, enquanto condições que cursam com baixo peso corpóreo podem retardar a puberdade. Um estudo brasileiro mostrou que a idade média da menarca foi de 12 anos e 3 meses, porém, para as meninas com sobrepeso, essa média foi de 11 anos e 5 meses<sup>1</sup>.

Alguns, dentre vários estudos relacionando CIUR e desenvolvimento puberal feminino, têm encontrado um início mais precoce e uma progressão mais rápida da puberdade nos casos de CIUR. Porém, o papel do CIUR no desencadear da puberdade é ainda indefinido.

Sector de Ginecologia Endócrina do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.  
Ribeirão Preto-SP - CEP 14049-900.

## Alterações físicas na puberdade

### 1) Estirão de crescimento

A taxa de crescimento ósseo é acelerada na puberdade, sendo que 45% da massa esquelética total do adulto é desenvolvida entre os 11 e 18 anos de idade.

A duração total da fase de crescimento puberal é o principal fator determinante da estatura final do adulto. Importante também é o tempo de início da puberdade. O início mais precoce leva a uma menor estatura final, enquanto o início mais tardio leva a uma maior estatura no adulto. Essa correlação se dá pela fase em que ocorre o fechamento das epífises ósseas.

O estirão de crescimento puberal foi dividido em três estágios por Tanner<sup>2</sup>:

a) estágio inicial: velocidade mínima de crescimento (peripuberal); b) pico da velocidade de crescimento (PVC): aceleração rápida do crescimento; c) estágio final: diminuição da velocidade e interrupção do crescimento, por ocasião da fusão epifisária (Figura 1).

O estirão de crescimento constitui a primeira manifestação da puberdade na maioria das meninas, apesar do aparecimento do broto mamário ser o primeiro sinal notado. Contribui para isso o fato da fase inicial do estirão ser de crescimento lento. O PVC, fase clinicamente mais visível, ocorre cerca de 1,3 anos antes da menarca, e o potencial de crescimento fica limitado após esse evento, havendo, em média, um acréscimo de 5,0 a 7,5 cm na altura. Tanner observou uma média de crescimento de 25 cm nas meninas entre o início e o final do estirão de crescimento (Figura 1).

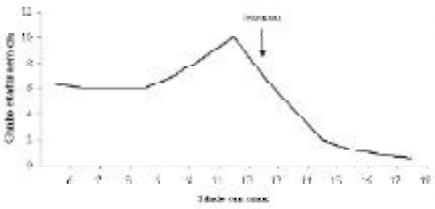


Figura 1 - Ganho de estatura durante a puberdade<sup>2</sup>

### 2) Caracteres sexuais secundários

Os caracteres sexuais secundários se constituem em dois diferentes fenômenos: o desenvolvimento das mamas (telarca) e o crescimento dos pêlos pubianos (pubarca), que foram cuidadosamente estudados e classificados por Tanner.

A classificação de Tanner para a mama inicia-se no estágio 1, no qual se observa apenas uma elevação da papila (fase pré-puberal). No estágio 2 ocorre uma elevação da mama e da papila com um pequeno montículo chamado de broto mamário, além de um aumento do diâmetro areolar. No estágio 3 há um aumento adicional da mama e da aréola, sem separação dos contornos. O estágio 4 caracteriza-se por uma elevação

secundária da aréola e da papila acima do nível da mama, enquanto no estágio 5 observa-se uma projeção apenas da papila e uma recessão da aréola ao contorno geral da mama.

Para os pêlos pubianos, o estágio 1 de Tanner corresponde à ausência de pêlos (fase pré-puberal). No estágio 2 aparecem pêlos pigmentados, longos, escassos, principalmente ao longo dos grandes lábios. No estágio 3 os pêlos tomam-se escuros, grosseiros, encaracolados e esparsamente espalhados sobre o monte pubiano. Pêlos do tipo adulto, abundantes, mas limitados ao monte pubiano aparecem no estágio 4, enquanto no estágio 5 eles adotam uma distribuição característica sobre as coxas.

## Regulação hormonal

### 1) Regulação hormonal do crescimento

O estirão de crescimento ocorre pela ação de três fatores: estrogênio, hormônio de crescimento (GH) e fator de crescimento insulínico-símile 1 (IGF-1).

O estrogênio atua no processo do crescimento por meio de dois efeitos: aumenta a secreção de GH e, conseqüentemente, a produção de IGF-1 e tem um efeito direto na cartilagem e no osso, estimulando a produção de fatores locais como o próprio IGF-1. Além dos efeitos promotores do crescimento, o estrogênio também leva à maturação dos condrocitos e osteoblastos, sendo essa ação responsável pela fusão das epífises ósseas e consequente parada do crescimento linear.

A secreção de GH é estimulada principalmente pelo hormônio liberador de GH (GHRH) produzido no hipotálamo. Com o início da puberdade ocorre um aumento gradual da secreção de GH, que exerce a sua ação através do IGF-1. O GH pode também estimular diretamente o crescimento da cartilagem epifiseal. O GH estimula a produção de IGF-1 não só na cartilagem, mas também em outros tecidos, especialmente no fígado, que é a principal fonte de IGF-1 circulante.

### 2) Regulação hormonal dos caracteres sexuais secundários

O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários resulta do aumento da secreção de esteróides sexuais pelo ovário (gonadarca) e pela adrenal (adrenarca). Apesar da adrenarca e da gonadarca serem processos temporalmente relacionados, eles parecem ser independentemente regulados, sendo que um pode ocorrer na ausência do outro.

2.1) Gonadarca - Os fatores que induzem à gonadarca no período pré-pubertal final incluem a ativação do pulso gerador de GnRH a nível hipotalâmico, a progressiva responsividade da hipófise anterior ao GnRH e a reatividade folicular ao FSH e LH. Com o resultado final, ocorre a produção dos esteróides sexuais ovarianos.

A capacidade hipotalâmico-hipofisária de induzir ativação gonadal desenvolve-se na vida fetal. Durante a fase de lactância, o eixo HHG permanece ativado, entrando em quiescência após esse período, até que se inicie a puberdade ("pausa pré-puberal").

Com o desencadear da puberdade ocorre um aumento constante na amplitude dos pulsos de gonadotrofinas, inicial-

mente à noite, levando a um aumento dos níveis diurnos de estradiol. Esse aumento da secreção pulsátil noturna de gonadotrofinas é o principal marcador neuroendócrino do início da puberdade.

Como consequência final da ativação do eixo HHG, os níveis de estradiol sofrem um aumento constante durante a puberdade. Na fase puberal tardia, quando produzido em quantidade suficiente, o estradiol irá exercer o seu efeito de *feedback* positivo na hipófise, induzindo o pico de LH do meio do ciclo e, conseqüentemente, a ovulação.

2.2) Adrenarca - Os mecanismos desencadeadores da adrenarca ainda são desconhecidos. Postula-se a existência do hormônio estimulador da androgênese cortical (CASH), de origem hipofisária. Todavia, não há consenso quanto à existência desse fator. O controle posterior da secreção androgênica adrenal ocorre sob a regulação do hormônio

adrenocorticotrófico (ACTH) produzido na hipófise, porém sugere-se que o CASH também participe desse processo.

Com a adrenarca ocorre um aumento progressivo nos níveis plasmáticos dos androgênios adrenais, que se inicia antes dos oito anos de idade, continua durante a puberdade, atinge um pico entre os 20-30 anos de idade e então diminui gradualmente.

Os principais androgênios secretados pelo córtex adrenal são androstenediona, deidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (SDHEA), sendo o último o melhor marcador bioquímico da adrenarca.

## Mecanismos postulados no desencadeamento da puberdade

Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar o mecanismo de reativação do eixo HHG no período puberal (Tabela 1).

**Tabela 1 - Mecanismos postulados no desencadeamento da puberdade.**

Hipótese	Mecanismo	Fatores responsáveis
Gonadostato humoral	<i>Feedback</i> negativo dos esteróides sexuais	Estrógenios
Inibição neural	Inibição do neurônio GnRH	GABA NPY
Estimulação neural	Estimulação do neurônio GnRH	NMDA TNF-?
Somalométrica	Fator sinalizador do crescimento ativa o neurônio GnRH	Leptina

### 1) Hipótese do gonadostato humoral (feedback negativo dos esteróides sexuais)

Essa teoria baseia-se na observação de que o eixo HHG apresenta uma alta sensibilidade ao *feedback* negativo dos esteróides ovarianos na fase pré-puberal. Sendo assim, esses esteróides, mesmo em níveis mínimos, são capazes de manter o eixo bloqueado no período com preadotrofinas encontrados na lactância e os oito anos de idade aproximadamente. Com a proximidade da puberdade, ocorre uma diminuição dessa sensibilidade, de forma que os baixos níveis dos esteróides sexuais não são mais capazes de inibir a secreção de GnRH, havendo então o desencadeamento da puberdade.

Todavia, estudos em crianças agonádicas e macacos *rhesus* castrados questionam a validade dessa teoria, pois nesses casos não há produção alguma de esteróides ovarianos e mesmo assim os níveis de gonadotrofinas encontrados são baixos na pré-puberdade. Conclui-se, então, que a sensibilidade do eixo HHG ao *feedback* negativo dos esteróides sexuais não seria o único mecanismo responsável pelo desencadeamento da puberdade.

### 1) Hipótese da inibição neural (mecanismo inibitório intrínseco do SNC)

Segundo essa teoria, a secreção de GnRH é suprimida durante o período da infância devido a atividade de fatores inibidores de origem central, que quando têm a sua atividade diminuída levam ao desencadeamento da puberdade. Essa teo-

ria poderia explicar a ocorrência de puberdade precoce em crianças com lesão cerebral ou hidrocefalia. Nesses casos haveria um comprometimento da via neural inibitória com conseqüente desinibição e reativação do pulso gerador de GnRH.

Vários estudos têm tentado identificar esse fator inibidor, mas até o momento nada de definitivo foi estabelecido. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o mais importante neurotransmissor inibitório conhecido no cérebro primata. Estudos em macacos pré-puberis e puberais sugerem que no primata o GABA é um potente inibidor hipotalâmico na pré-puberdade, provavelmente por um efeito direto no neurônio gerador do pulso de GnRH<sup>3</sup>.

Um outro fator proposto como o inibidor dos pulsos de GnRH durante o período pré-puberal é o neuropeptídeo Y (NPY). Um estudo em macacos agonádicos na fase pós-puberal mostrou que a administração central de NPY levou à interrupção dos pulsos de GnRH<sup>4</sup>.

– Interação entre os mecanismos 1 e 2: Dentre os mecanismos inibidores do pulso gerador de GnRH, o *feedback* negativo exerce um papel primordial no início da infância, enquanto o fator inibidor central torna-se funcionalmente dominante do meio da infância até o início da puberdade. Com a aproximação da puberdade, o mecanismo inibitório central tem a sua função gradualmente diminuída e o eixo HHG torna-se menos sensível ao *feedback* negativo dos esteróides sexuais. No decorrer da puberdade o mecanismo de *feedback* negativo dos esteróides amadurece, atingindo o padrão adulto e

volta a ser o fator principal no controle da secreção gonadotrófica, juntamente com a inibina<sup>5</sup>.

### 3) Hipótese da estimulação neural

Por essa hipótese, a pausa pré-puberal de secreção de gonadotrofinas é causada pela falta de um fator estimulatório do neurônio GnRH. Nesse modelo, a atividade do neurônio GnRH no período da infância é suficiente para manter o potencial biossintético e pequenas quantidades de liberação de GnRH, mas falta um estímulo necessário para uma maior secreção. Esse estímulo necessário aparece no início da puberdade para aumentar ou sincronizar a produção existente, assim como para desencadear uma atividade neuronal coordenada, com consequente produção e secreção de grandes quantidades de GnRH.

Em macacos tem-se sugerido que aminoácidos excitatórios, como o N-metil-D-aspartato (NMDA), seriam importantes para o início da puberdade devido ao seu efeito estimulatório sobre a secreção de GnRH. Tais dados são reforçados por estudos em ratas, tendo em vista que o hipotálamo destes animais apresenta receptores de NMDA ativados no período esperado para o desencadeamento da puberdade<sup>6</sup>.

Fatores de crescimento derivados da glia, com o fator transformador do crescimento  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) também têm sido implicados no controle da secreção pulsátil de GnRH. O TNF- $\alpha$  tem um ação estimulatória e indireta sobre o neurônio GnRH, levando à liberação de GnRH através da liberação de prostaglandina E2<sup>7</sup>.

Baseado nesta hipótese, o estímulo dos neurônios GnRH que leva ao desencadeamento da puberdade decorre do aumento dos estímulos excitatórios acima citados ou do aumento da sensibilidade neuronal a tais estímulos, ou ambas possibilidades.

– Interação entre os mecanismos 2 e 3: Com o início da puberdade ocorre a ativação do pulso gerador de GnRH com resultado de uma queda na neurotransmissão inibitória e um concomitante aumento dos neurotransmissores excitatórios.

### 4) Hipótese somatométrica

Segundo essa hipótese, o início da puberdade seria determinado por um mecanismo de sinalizador do crescimento, que seria o sinal necessário para a ativação do sistema neuronal GnRH.

Esta hipótese da existência de um sinal metabólico que levaria ao desencadeamento dos eventos puberais é postulada há alguns anos. A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos<sup>8</sup> que provê informação para o SNC acerca do estado nutricional e da massa gordurosa corpórea<sup>9</sup>. Sendo um bom indicador do desenvolvimento somático, a leptina emergiu no final da década de 90 como uma forte candidata para ser o tão buscado fator desencadeador da puberdade.

Apesar da leptina circulante estar correlacionada com a quantidade de tecido adiposo, outros fatores interferem nas suas concentrações. Existe uma diferença ligada ao sexo, pois os níveis de leptina são maiores nas mulheres em relação aos

homens a partir da puberdade<sup>10</sup>. As concentrações séricas de leptina são também influenciadas por alterações na ingestão energética e no processo de crescimento.

Uma série de estudos em roedores foi realizada para avaliar o papel da leptina no desencadeamento da puberdade. De grande contribuição foi a identificação dos camundongos ob/ob<sup>8</sup> e db/db<sup>11</sup>, ambos deficientes em leptina devido a mutações nos genes da leptina e do seu receptor, respectivamente. Foi observado que esses roedores não atingiam a puberdade e a fertilidade devido ao hipogonadismo o hipogonadotrófico, provendo evidência do importante papel da leptina na função reprodutiva desses animais.

Cheung e cols.<sup>12</sup> recentemente reavaliaram o papel da leptina no desencadeamento da puberdade no camundongo e no rato. Em estudos bem delineados, eles relataram que a leptina não é um desencadeador metabólico da puberdade nos roedores, e sim um entre vários fatores permissivos, cuja presença pode ser necessária, mas isoladamente não é suficiente para iniciar a maturação sexual nessas espécies.

Já em primatas, Wilson e cols.<sup>13</sup> sugeriram que a leptina desempenharia um papel determinante, e não apenas permissivo, no desencadeamento da puberdade nessa espécie. A administração crônica de leptina a macacas pré-puberais levou ao aumento noturno do LH sérico, associado ao aumento do estradiol sérico e à ocorrência de menarca precoce.

Em humanos, foi em 1997 que se publicou o primeiro estudo longitudinal da leptina plasmática em meninos e foi sugerido que existia um leve aumento da leptina circulante que precedia a evidência hormonal de início da puberdade<sup>14</sup>. Na mesma época, dois estudos transversais<sup>15,16</sup> e um estudo longitudinal<sup>15</sup> dos níveis séricos de leptina em meninos e meninas mostraram que a leptina aumenta gradualmente durante os anos pré-puberais nos dois sexos e continua a aumentar nas meninas durante toda a puberdade, enquanto nos meninos aumenta inicialmente<sup>15,16</sup>, mas diminui com o decorrer da puberdade<sup>17</sup>.

Alterações genéticas como uma mutação homocigota no gen da leptina<sup>18</sup> ou do seu receptor<sup>19</sup> foram identificadas em humanos, estando essas alterações associadas à obesidade mórbida e ao retardo no desenvolvimento puberal devido ao hipogonadismo o hipogonadotrófico<sup>19</sup>. Em uma família de origem turca afetada por um mutação no gen da leptina, duas mulheres afetadas eram pré-puberes e amenorreicas até as idades de 29 e 36 anos, quando começaram a apresentar sinais de puberdade<sup>18</sup>. O desenvolvimento puberal tardio ocorreu nessas duas mulheres e inexplicável até o momento<sup>20</sup>.

Farooqi e cols.<sup>21</sup>, utilizando a terapia com leptina recombinante humana em quatro crianças (idades de 2,3,5 e 8 anos) homocigotas para uma deleção no gen da leptina e com níveis séricos indetectáveis desse hormônio, demonstraram que houve progressão nos estágios do desenvolvimento puberal apenas na criança de oito anos de idade, sugerindo que a leptina é um fator permissivo para o desencadeamento da puberdade em humanos, mas apenas em um determinado estágio do desenvolvimento.

Alguns estudos, no entanto, lançaram questionamentos sobre o papel da leptina na função reprodutiva humana. Foi observada a ocorrência de desenvolvimento puberal normal em

casos de hipoleptinemia relativa<sup>22</sup> e até de hipoleptinemia severa, como em duas mulheres portadoras de diabetes hipotrofica<sup>23</sup>.

Um importante fator a ser analisado é a biodisponibilidade da leptina. Esse hormônio apresenta-se sob duas formas circulantes: uma livre e outra ligada a uma proteína de alta afinidade, que representa a forma solúvel do seu receptor (SOBR). É observada uma diminuição progressiva dos níveis dos SOBR durante a infância, levando a um aumento da fração livre de leptina e consequente aumento da sua atividade biológica na puberdade<sup>24</sup>. Sendo assim, o aumento da biodisponibilidade da leptina, a despeito do aumento absoluto da sua concentração, poderia estar relacionado ao desenvolvimento puberal.

Apesar de não estarem claros os precisos mecanismos pelos quais a leptina exerce seus efeitos no desencadeamento da puberdade, uma hipótese plausível é que ela exerça ações diretas no neurônio GnRH, como a modificação da sua pulsatilidade ou capacidade própria para expressar GnRH. É possível também que os efeitos da leptina sejam mediados por neurotransmissores como o GABA e neuropeptídeo Y, que têm sido propostos como potenciais reguladores da atividade do GnRH durante a puberdade<sup>25</sup>.

Estudos em roedores e humanos sugerem que a leptina possa ser a explicação para a relação fisiológica observada entre o peso corpóreo e o início da puberdade em humanos. Todavia, os mecanismos os pelos quais esses efeitos são mediados não estão totalmente esclarecidos. Sabe-se que há uma relação direta entre os níveis de leptina e o peso corporal. Os estudos sugerem que um nível crítico de leptina e uma sinalização desse hormônio são necessários para o desencadeamento da puberdade, porém, um aumento da leptina não é requerido para que esse processo ocorra<sup>17</sup>.

Em conclusão, as evidências acumuladas suportam a hipótese de que a leptina tem um papel permissivo e não desencadeador na puberdade humana. A realização de novos estudos e a continuação da terapia com leptina recombinante humana em indivíduos leptina-deficientes serão de grande valia para o estabelecimento do verdadeiro papel da leptina no desencadeamento da puberdade.

## ABSTRACT

Puberty is defined as the transitional period between childhood and adulthood. As a consequence of this process the full sexual maturation is attained. During puberty the secondary sex characteristics appear and the growth spurt occurs, under the sex steroids and growth hormone regulation. The activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is the major neuroendocrinological event associate with puberty onset, but the mechanisms that lead to this activation are not yet understood. There are several hypothesis to explain puberty onset, but the most recent one associate the beginning of this process with leptin, an adipocyte hormone that have been recently discovered.

**UNITERMS:** puberty, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leptin.

## Referências Bibliográficas

1. Fonseca VM, Sichieri R, Veiga GV. Fatores associados à obesidade em adolescentes. *Rev Saúde Pública* 1998;32:541-9.
2. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific publications; 1962.
3. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1998 p.1509-625.
4. Shahab M, Balasubramaniam A, Sahu A, Plant TM. Central nervous system receptors involved in mediating the inhibitory action of neuropeptide Y on luteinizing hormone secretion in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Neuroendocrinol* 2003;15:965-70.5. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Abnormal puberty and growth problems. In: Mitchell C, Reter R, editors. *Clinical Endocrinology and Infertility*. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999 p.381-419.
6. Bourguignon JP, Gerard A, Mathieu J, Simons J, Franchimont P. Maturation of the hypothalamic control of pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion at onset of puberty: 1. Increased activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Endocrinology* 1990;127:873-81.
7. Ojeda SR, Prevot V, Heger S, Lomniczi A, Dziedzic B, Mungenast A. Glia-to-neuron signaling and the neuroendocrine control of female puberty. *Ann Med* 2003;35:244-55.
8. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
9. Elmquist JK. Anatomic basis of leptin action in the hypothalamus. *Front Horm Res* 2000;26:21-41.
10. Brandão CMA, Lombardi MT, Nishida SK, Hauache OM, Vieira JGH. Serum leptin concentration during puberty in healthy non-obese adolescents. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1293-6.
11. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll K, Darvishzadeh JG, Lee JL, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-5.
12. Cheung CC, Thornton JE, Nurani SD, Clifton DK, Steiner RA. A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse. *Neuroendocrinology* 2001;74:12-21.
13. Wilson ME, Fisher J, Chikazawa K, Yoda R, Legendre A, Mook D, et al. Leptin administration increases nocturnal concentrations of luteinizing hormone and growth hormone in juvenile female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4874-83.
14. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during

- normal puberty in boys: V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1066-70.
15. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:727-33.
  16. Blum WF, Englaro P, Hanisch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-10.
  17. Clayton PE, Trueman JA. Leptin and puberty. *Arch Dis Child* 2000;83:1-4.
  18. Ozata M, Ozdemir IC, Licio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3686-95.
  19. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
  20. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002;57(suppl 2):2-14.
  21. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-84.
  22. Farooqi IS. Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics. *Sem Reprod Med*, 2002
  23. Andreelli F, Hanaire-Broutin H, Laville M, Tauber JP, Riou JP, Thivolet C. Normal reproductive function in leptin-deficient patients with lipotrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:715-9.
  24. Mann DR, Johnson AOK, Gimpel T, Castracane VD. Changes in circulating leptin, leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3339-45.
  25. Aubert ML, Pierroz DD, Gruaz NM, d'Alleves V, Vuagnat BA, Sizonenko PC, et al. Metabolic control of sexual function and growth: role of neuropeptide Y and leptin. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:107-13.

# Avaliação da Tolerabilidade, Aceitabilidade e Controle do Ciclo em Adolescentes Usuárias de Anticoncepcional Hormonal Combinado Oral de Baixa Dose com Gestodeno e Etinilestradiol.

Assessment of the Tolerability, Acceptability and Cycle Control in Teenager Users of Oral Low Dose Combined Hormonal Contraceptive with Gestodene and Ethinylestradiol.

César Eduardo Fernandes<sup>1</sup>, Alberto Soares Pereira Filho<sup>2</sup>, Ione Cristina Barbosa<sup>3</sup>, Dirceu Faggion<sup>4</sup>, Rosires Pereira de Andrade<sup>5</sup>

## RESUMO

**OBJETIVO:** Os anticoncepcionais hormonais orais vêm sofrendo progressiva redução de dose desde as suas formulações iniciais, sem, no entanto comprometer sua eficácia e com considerável melhora do seu perfil de segurança. Entre jovens adolescentes, a satisfação com essas novas formulações tem sido maior que a de usuárias de outros métodos. Isso é particularmente conveniente, já que nessa faixa etária ocorre a maioria das gestações não-desejadas. O impacto causado por essas gestações e os riscos associados ao alto percentual de abortos justifica o desenvolvimento e a análise de novas formulações contraceptivas em pacientes adolescentes. Nosso objetivo neste estudo foi avaliar a tolerabilidade, aceitabilidade e controle do ciclo de um contraceptivo hormonal oral de baixa dose contendo gestodeno (75 m microgramas) e etinilestradiol (20 m microgramas), em mulheres adolescentes.

**MÉTODOS:** Este foi um ensaio clínico aberto, não-comparativo e multicêntrico conduzido em pacientes ambulatoriais. A idade das participantes deste estudo variou de 14 a 20 anos. Estatísticas descritivas foram empregadas para a análise do controle do ciclo e segurança. Alterações de peso, estatura, pressão arterial, frequência cardíaca, dados laboratoriais, duração do ciclo, e sangramento de privação foram avaliados pelo teste t pareado.

**RESULTADOS:** O presente estudo avaliou um número significativo de ciclos (918 ciclos) para permitir uma análise adequada dos sangramentos de privação e intermenstruais na vigência da medicação proposta. Conforme observamos, o emprego da formulação GTD75/EE20 ofereceu um bom controle do ciclo, praticamente não alterando o padrão próprio da usuária, prévio ao uso do contraceptivo.

**CONCLUSÕES:** A formulação contraceptiva GTD75/EE20 traz características muito adequadas à sua indicação em adolescentes que, para aceitação e aderência apropriadas, necessitam de um método seguro, com bom controle de ciclo, eficácia contraceptiva, bom controle do peso corporal e baixa incidência de reações adversas.

**UNITERMOS:** gestodeno, etinilestradiol, contracepção, adolescentes.

## Introdução

Os anticoncepcionais hormonais orais (ACHO) vêm sofrendo progressiva redução de dose desde as suas formulações iniciais, sem comprometer de sua eficácia e com melhora do seu perfil de segurança<sup>1</sup>.

As jovens, abaixo dos 25 anos, têm sido provavelmente as maiores beneficiárias desta evolução observada nos anticoncepcionais. Ressalte-se que o seu nível de satisfação tem se mostrado maior que o das usuárias de outros métodos contraceptivos<sup>2,3</sup>.

Sabe-se, de outra parte, que nos EUA a grande maioria das gestações em jovens menores de 20 anos, assim como o mais de metade das gestações em mulheres entre 20 e 24 anos<sup>4</sup>, não é programada, fato que mostra a necessidade de especial atenção à contracepção neste grupo. Várias são as razões pelas quais a adolescente não tem uma contracepção adequada, mas as mais importantes são a dificuldade de acesso à informação e, principalmente, a pouca aderência ao uso do contraceptivo oral, em função da preocupação com o ganho de peso<sup>5</sup>, ainda que não se consiga demonstrar diferença significativa entre o ganho de peso de adolescentes usuárias de pílulas de baixa dose e o das usuárias de métodos de barreira<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Immandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

<sup>2</sup>Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – 28ª Enfermaria

<sup>3</sup>Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia

<sup>4</sup>DFJ Clínica Médica S.C Ltda.

<sup>5</sup>Centro de Reprodução Humana e Fertilização Assistida de Curitiba  
Toda correspondência relacionada a este artigo deve ser endereçada ao Dr. César Fernandes, à Rua Pedro Vitor Massote, 18 (Parque dos Príncipes) – São Paulo (SP) – 05396-420  
e-mail: cesarefernandes@uol.com.br

O fármaco utilizado neste ensaio clínico foi cedido pelos Laboratórios Wyeth-Witchall Ltda.

Por outro lado é importante lembrar que as adolescentes que abandonam o uso de contraceptivos hormonais orais permanecem sem método anticoncepcional duas vezes mais que mulheres mais maduras que igualmente tenham interrompido o uso de pílulas<sup>7</sup> estando assim mais expostas à gravidez indesejada (cerca de 82% das gestações nesta faixa etária<sup>8</sup>). Embora as adolescentes correspondam a 10% de todas as mulheres sexualmente ativas entre 15 e 44 anos, estas jovens nos EUA respondem por 26% de todos os abortamentos<sup>9</sup>.

Em 2002 foi realizado pela UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a Infância) um censo<sup>10</sup> denominado "A Voz dos Adolescentes", que constitui a primeira pesquisa de âmbito nacional a ouvir a opinião dos adolescentes brasileiros entre 12 e 17 anos. Desse estudo observou-se que cerca de 33% dos entrevistados tinham atividade sexual e 16,6% desse total relatou algum episódio de gravidez. Nesse mesmo estudo as adolescentes estudadas referiram que 28,8% das gestações não chegaram a termo.

Do exposto observa-se o grande impacto das gestações nessa faixa etária jovem de nossa população e os riscos associados ao alto percentual de abortos, bem como a importância dos contraceptivos hormonais orais na prevenção dessas gestações.

Nesse ensaio clínico empregamos um contraceptivo hormonal oral de baixa dose contendo gestodeno (75 mcrogramas) e etinilestradiol (20 mcrogramas), sendo nosso objetivo avaliar a sua tolerabilidade, a sua aceitação e o seu controle do ciclo em mulheres adolescentes.

## Material e Métodos

Realizamos um ensaio clínico aberto, não-comparativo e multicêntrico conduzido após a aprovação dos respectivos comitês de ética em pacientes ambulatoriais que assinaram o consentimento pós-informado. A idade das participantes deste estudo variou de 14 a 20 anos. Não foi permitida, para fins de inclusão no estudo, a utilização de qualquer outro método contraceptivo hormonal.

Do mesmo modo, durante todo o período do estudo não foi permitido o uso de quaisquer outros hormônios sexuais. Cada paciente que completou o estudo participou de 6 ciclos de uso do contraceptivo (28 dias por ciclo) sendo que o estudo teve uma duração total de 18 meses. Cada uma das pacientes recebeu uma formulação contraceptiva contendo 75 mg de gestodeno e 20 mg de etinilestradiol—GTD75/EE20 (Hamonea) de forma cíclica, isto é, uma pílula diária por 21 dias consecutivos, que foram seguidos por outros 7 dias consecutivos sem medicação. Na ocasião do primeiro ciclo com a medicação do estudo, a primeira drácea devia ser ingerida no primeiro dia da menstruação para os casos de novas usuárias ou quando a medicação do estudo viesse em substituição a outro contraceptivo oral, no primeiro dia de sangramento de privação. Nos ciclos seguintes, a primeira drácea devia ser ingerida no oitavo dia após a tomada da última pílula do ciclo anterior, isto é, no primeiro dia após o intervalo de 7 dias sem medicação.

As pacientes foram orientadas a tomar eventuais pílulas esquecidas, tão logo se lembrassem; se duas pílulas consecutivas fossem esquecidas, as pacientes deviam tomá-las tão logo se lembrassem, e em ambos os casos um método mecânico de contracepção deveria necessariamente ser adotado, até que 14 pílulas consecutivas tivessem sido tomadas ou até que todas as pílulas da cartela tivessem sido tomadas (se menos de 14 restassem para terminar a mesma). No caso de três pílulas consecutivas terem sido esquecidas, a medicação deveria ser interrompida e uma nova cartela deveria ser iniciada no oitavo dia após a última pílula ter sido tomada. Nesses casos um método mecânico de contracepção deveria ser utilizado, até que 14 pílulas consecutivas fossem tomadas. A medicação foi fornecida em embalagens correspondentes a 1 ciclo de tratamento e cada embalagem continha 21 dráneas. Na ausência do sangramento por supressão, a medicação não deveria ser reiniciada até que fossem realizados procedimentos diagnósticos para excluir a possibilidade de gravidez. Qualquer gravidez ocorrida durante o estudo deveria ser registrada.

As pacientes receberam um cartão diário de auto-avaliação (o Diário do Estudo), a ser preenchido durante os 6 ciclos, onde eram anotadas as datas das pílulas ingeridas ou esquecidas, dos sangramentos por supressão, de quaisquer sangramentos intermenstruais ou manchas, a intensidade do sangramento, além de eventuais efeitos colaterais e medicações concomitantes.

O cálculo do tamanho da amostra (150 pacientes) foi baseado no intervalo de confiança para a presença de sangramento intermenstrual ou manchas, considerando-se nível de significância de 0,05, limite de confiança (metade do intervalo) de 0,05 e um percentual estimado de mulheres apresentando sangramento após 6 ciclos com GTD75/EE20 igual a 11%<sup>11</sup>.

## Análise Estatística

Estatísticas descritivas foram empregadas para a análise do controle do ciclo e segurança. Alterações de peso, estatura, pressão arterial, frequência cardíaca, dados laboratoriais, duração do ciclo, e sangramento de privação foram avaliados pelo teste t pareado. A presença de sangramento intermenstrual e manchas foi comparada com o pré-tratamento utilizando o teste de McNemar. Alterações na intensidade do sangramento de privação foram analisadas pelo teste de Wilcoxon Significado. O nível de significância deste estudo foi de 0,05.

## Resultados

Foram incluídas neste estudo 199 mulheres, das quais 15 não retornaram após a visita de pré-tratamento. Um total de 184 mulheres utilizou a formulação GTD75/EE20 e foi considerado na análise de tolerabilidade. Dados de 176 pacientes foram qualificados para as avaliações de controle de ciclo e eficácia, pois oito usuárias foram consideradas como falhas de seleção, ou seja, pacientes que foram selecionadas não res-

peitando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Sessenta e seis pacientes (37,5%) haviam utilizado contraceptivo oral no ciclo anterior, prévio ao início do estudo. Ao final do estudo, um total de 139 pacientes havia completado os 6 ciclos previstos no protocolo, totalizando 918 ciclos. A média de idade das pacientes ao início do estudo foi de  $18,49 \pm 1,20$  ano, em sua maioria caucasianas (52,8%).

*Avaliação dos ciclos menstruais:*

A duração média dos ciclos menstruais durante todo o ensaio clínico, ciclos estes observados na Figura 1, não apresenta variações significativas em relação aos valores prévios à introdução do contraceptivo, de  $28,08 \pm 1,56$  dia, exceto nos ciclos 1 e 4 do período de uso da medicação. O período de latência (intervalo entre o último com primido ingerido e o início do sangramento de privação) permaneceu em 3 ou 4 dias na maioria dos ciclos (53,9%).

Gráfico 1. Duração do Ciclo

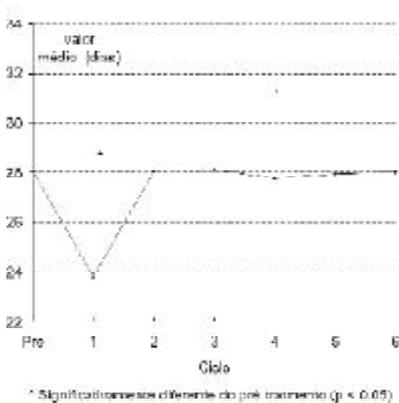


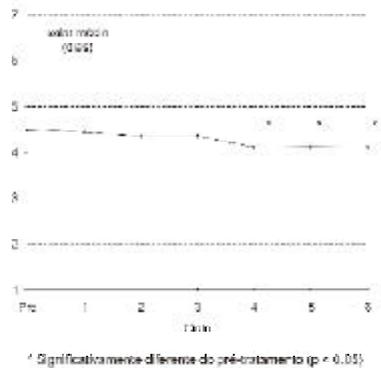
Gráfico 1 - Duração média dos ciclos menstruais, incluindo o ciclo anterior sem uso de contraceptivo (pré) e os do período de investigação (ciclos 1 a 6).

Do mesmo modo, a duração do sangramento menstrual prévio se mostrou clinicamente semelhante à duração do sangramento de privação do período medicado (Figura 2A). Na média, estes valores sempre estiveram entre os 4 e 5 dias, ainda que se observe diminuição significativa nos ciclos de 4 a 6 quando com parados aos valores prévios ao uso da medicação.

Os resultados mais significativos foram observados quanto à intensidade do sangramento (Figura 2B), que mostrou perfil distinto já a partir das médias de intensidade observadas no primeiro mês de uso do contraceptivo e que se manteve até o final do ensaio clínico. Houve uma significativa redução da média de sangramentos intensos, que evoluíram de 8,5% dos casos no período sem uso do anticoncepcional para 2,2% no ciclo 6 dos casos no período medicado. Contra-

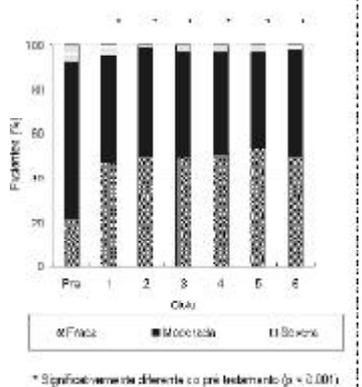
riamente, as formas leves de sangramento aumentaram significativamente de 22,2% dos casos prévios ao tratamento para 50% dos casos no período de uso do contraceptivo.

Gráfico 2.a. Duração do Sangramento de Privação



\* Significativamente diferente do pré-tratamento (p < 0,05)

Gráfico 2.b. Intensidade do Sangramento de Retardo



\* Significativamente diferente do pré-tratamento (p < 0,001)

Gráfico 2 - Duração (2a) e intensidade (2b) do sangramento menstrual (pré-estudo) e de privação (período de observação)

Outrossim, antes do início da medicação, 6 mulheres (3,4%) apresentavam sangramento intermenstrual ocasionalmente e 2 (1,1%) freqüentemente, enquanto que 12 pacientes (6,8%) apresentavam manchas ocasionalmente e 15 (8,5%), apresentavam-no freqüentemente. Por outro lado, durante o período de experimentação 31% das mulheres apresentavam sangramento intermenstrual em algum ciclo (9,5% dos ciclos),

de forma a mais freqüente na segunda semana (5,5%), com intensidade leve (88,1%) e duração menor ou igual a dois dias (58,2%). Os índices de falha na tomada da medicação foram de 29,8% no ciclo 1, 28,7% no ciclo 2, 18,2% no ciclo 3, 19,0% no ciclo 4, 16,4% no ciclo 5 e 11,5% no ciclo 6.

#### *Peso corporal:*

Em comparação com o pré-tratamento e com o ciclo 3, verificou-se um aumento significativo no peso corporal das pacientes no ciclo 6, sendo que a variação média foi menor que 0,5 kg. Apenas 9,0% das pacientes no ciclo 3 tinham ganhado mais de 2 kg em seu peso quando comparado ao pré-tratamento. No ciclo 6 esse percentual foi de 22,3%.

#### *Tolerabilidade e aderência:*

Definiu-se Reação Adversa<sup>12</sup> como a resposta nociva e não intencional a um fármaco, ocorrendo nas doses habituais de profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação de uma função fisiológica. Evento adverso, por sua vez, é qualquer episódio clínico não intencional que ocorre durante o tratamento com um medicamento, mas que não tenha necessariamente uma relação causal com este.

Observamos que cinqüenta e cinco mulheres (29,9%) relataram um ou mais eventos adversos durante o estudo, sendo os mais freqüentes: cefaléia (9,2%), náusea (6,0%), infecção vaginal (6,0%), dismenoréia (3,3%) e tonturas (2,7%).

Quarenta e cinco pacientes (24,5%) interromperam precocemente o estudo devido à gravidez (1,1%), reação adversa (7,1%), falha em retornar (4,4%), violação do protocolo (3,8%), solicitação da paciente - não relacionada ao estudo - (2,7%) e outros eventos não-médicos (1,1%).

## Discussão

No Brasil, em 1996, Segundo dados do Ministério da Saúde, ocorreram quase um milhão de gestações em adolescente<sup>13</sup>. Cinqüenta por cento das gestações ocorrem nos primeiros 6 meses de atividade sexual, sendo de 10% a 20% no primeiro mês<sup>14</sup>.

A ocorrência da menarca cada vez mais cedo (média de 16,5 anos em 1850 e 12,5 anos em 1970) aumenta a distância entre a maturidade sexual, orgânica e psicológica, e a vida adulta<sup>13</sup>. Ademais, ao mesmo tempo em que assistimos um aumento da porcentagem de mulheres que iniciam sua vida sexual antes dos 20 anos, observamos que a idade do casamento está tomando-se cada vez mais tardia. Esses dois fatores proporcionam um maior período de atividade sexual antes da existência de uma relação marital estável, fazendo com que neste primeiro momento de atividade sexual exista a necessidade de um contracepção segura e eficaz<sup>15,16</sup>.

O contraceptivo hormonal oral tem se mostrado adequado a essa proposição e se constitui no método mais prescritivo para esta faixa etária<sup>14</sup>.

Face ao perfil comportamental das adolescentes, o método contraceptivo empregado nesta fase da vida tem que possuir características especiais, para que possa, na prática, oferecer a eficácia a que teoricamente se propõe. A tolerabili-

dade e o controle do ciclo tem importância na aceitabilidade do método e na aderência das usuárias ao seu uso pelo tempo em que se faz necessário.

O presente estudo avaliou um número significativo de ciclos (918 ciclos) para permitir uma análise adequada dos sangramentos de privação e intermenstruais na vigência da medicação proposta. Conforme observamos, o emprego da formação GTD75/EE20 ofereceu um bom controle do ciclo, praticamente não alterando o padrão próprio da usuária, prévio ao uso do contraceptivo.

Outro fato relevante é a diminuição da ocorrência de sangramentos intermenstruais já a partir do ciclo 3 em relação ao pré-tratamento. O estudo mostra também que com o uso continuado da formulação, já a partir do ciclo 3, a duração dos sangramentos intermenstruais remanescentes tendeu a diminuir. Esta observação está em consonância com a recomendação de contraceptivos de baixa dose, vez que estas formulações possibilitam, via de regra, após os três primeiros meses um a redução dos sangramentos intermenstruais, que é uma das principais causas de abandono<sup>14,17,18</sup>. Observamos que já a partir do ciclo 1 não houve nenhum paciente com sangramento de privação intenso e, do ciclo 4 em diante, não observamos nenhuma paciente com sangramentos de privação moderados ou intensos.

Igualmente, não houve alterações clinicamente relevantes quanto à duração do sangramento de privação, que se mantiveram entre os 4 e 5 dias, ainda que este, na média das usuárias, se mostrasse diminuído nos ciclos de 4 a 6.

O resultado de maior relevância clínica, a nosso juízo, é a redução da intensidade do sangramento, que claramente se reduziu significativamente, já no primeiro mês de uso da combinação contraceptiva. Mister se faz registrar também que a despeito da redução de intensidade do fluxo de privação, apenas em um percentual pequeno de ciclos (5,44%) se observou ausência de sangramento. Esta, quando ocorre, sempre se traduz em preocupação normalmente em usuárias adolescentes.

A redução do fluxo de privação é, por seu turno, um benefício adicional do uso das preparações contraceptivas, vez que possibilita uso de absorventes de menor volume (ou intravaginais) e em menor número, possibilitando uma maior aceitação para parte das adolescentes e uma maior aderência ao método, a par de trazer benefícios em casos de anemias ferroprivas<sup>14</sup>.

A previsibilidade do início do fluxo menstrual é muito importante para as adolescentes, que no mais das vezes, têm as suas relações sexuais programadas consoante as disponibilidades de tempo do casal. Observamos nesta série, que a combinação GTD75/EE20 possibilitou que o período de latência se mantivesse em 3 a 4 dias num percentual expressivo de ciclos (53,9%).

A partir do ciclo 3 fica evidente a diminuição no número de esquecimentos, o que mostra que com a continuidade do tratamento, a disciplina das pacientes tende a melhorar e, portanto diminuem as chances de gravidez e de alterações menstruais devidas à tomada irregular da medicação.

Os resultados obtidos mostraram uma variação no peso corporal estatisticamente significativa entre o pré-tratamento

e o ciclo 6, e entre os ciclos 3 e 6, sendo esta variação média, no entanto, menor do que 1 kg. Apesar da significância estatística obtida, não nos parece de relevância clínica o ganho ponderal apontado, visto que mesmo para adolescentes magras, este incremento pode não ser evidente. A literatura<sup>19</sup> nos traz, em estudo placebo controlado, ganho de peso médio menor que 1 kg, tanto no grupo usando contraceptivo com 20 mcg de etinilestradiol quanto no grupo placebo. A redução da dose de etinilestradiol mostrou-se favorável ao parâmetro de peso corporal tanto em estudos comparando medicamentos com 50mcg e 35 mcg<sup>20</sup> quanto aqueles com 30 mcg comparados ao de 20 mcg de etinilestradiol<sup>21</sup>. Em relação ao componente progesteracional, em estudo comparativo entre o gestodeno e o desogestrel, a literatura refere que o gestodeno tem menor ganho de peso<sup>22</sup>.

As pílulas de baixa dose, por apresentarem menores taxas de reações adversas, são mais aceitas e garante maior aderência por parte das adolescentes<sup>17, 23</sup>. A frequência de eventos adversos, quando comparada à literatura<sup>19</sup>, foi pequena principalmente em relação à cefaléia e náuseas, e revelando: cefaléia (9,2%), náusea (6,0%), infecção vaginal (6,0%), dirmenorréia (3,3%) e tontura (2,7%).

É conveniente destacar, que dentre todos os motivos para descontinuidade ou abandono do estudo pelas pacientes (em 24,5% da amostra), apenas um a pequena fração (7,1% da amostra) foi devido às reações adversas causadas pelo medicamento em si; os demais casos de abandono e descontinuidade (17,4%) foram devidos a motivos gerais, tais como falha em retornar aos controles, violação do protocolo e outros eventos não médicos. A formulação contraceptiva GTD75/EE20, alvo deste estudo, traz consigo características muito adequadas à sua indicação em adolescentes que, para aceitação e aderência apropriadas, necessitam de um método seguro, com bom controle de ciclo, eficácia contraceptiva, bom controle do peso corporal e baixa incidência de reações adversas.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The oral hormonal contraceptives are becoming more and lower dose medications, since their initial formulations; but without any changes in their efficacy and with a remarkable improve in their safety profile. Between teenager women, the satisfaction with these new formulations has been larger than that of other methods users. This is particularly convenient, since within this age range, occur the majority of all untoward pregnancies. The impact caused by these pregnancies and the risk associated to the high percent of abortions justifies the development and assessment of new contraceptive formulations in teenager women. Our target in this study was to evaluate the tolerability, acceptability, end cycle control of an oral hormonal contraceptive containing gestodene (75 mcg) and ethinylestradiol (20 mcg) in teenager women.

**METHODS:** This was an open, non-comparative and multicentric study conducted on outpatients. The age of all participants of this study was in the range between 14 and 20 years. Descriptive statistics were used for the analysis of cycle control and safety. Changes in the weight, height, blood pressure, cardiac frequency, laboratory results, cycle duration and privalion bleeding were analyzed using a matched t test.

**RESULTS:** This study has assessed a significant number of cycles (918 cycles) to allow an adequate analysis of the privalion and intermenstrual bleeding, during the treatment with the proposed medication. As we have observed, the employment of the formulation GTD75/EE20 provided a good cycle control, without practically any change in the user's own standard, which was previous to the use of the contraceptive.

**CONCLUSIONS:** The contraceptive formulation GTD75/EE20 has very adequate characteristics for its specific indication to teenager women, who, for appropriate acceptance and adhesion, need a method that is safe and has good cycle control, contraceptive efficacy, body weight control and low incidence of adverse reactions.

**INTERMS:** gestodene, ethinylestradiol, contraception, teenagers

## Agradecimentos

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

*Altamiro Araújo Campos, Antônio Aleixo Neto, Geraldez Tomaz, José Weydson de Carvalho Barros Leal, Kleber de Melo Morais, Rafael Mussiello e Rosival Nassar de Souza.*

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

## Referências Bibliográficas

1. Diczfalusy, E. Gregory Pincus & steroidal contraception revisited. Acta Obstet Gynecol Scand 1982; 105 (suppl.): 7.
2. Forrest JD, Fordyce RR. Women's contraceptive attitudes and use in 1992. Fam Plann Perspect 1993; 25:175-9.
3. Forrest JD. Epidemiology of unintended pregnancy and contraceptive use. Am J Obstet Gynecol 1994; 170(5):1485-9.

4. Ann J. Davis, MD. The role of hormonal contraception in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1581-5.
5. Emans SJ, Grace E, Woods ER, et al; Adolescents' compliance with the use of oral contraceptives. *JAMA* 1987;257:3377-81.
6. Carpenter S, Neinstein LS. Weight gain in adolescent and young adult oral contraceptive users. *J Adolesc Health Care* 1986;7:432-4.
7. Pratt WF, Bachrach CA. What do women use when they stop using the pill? *Fam Plann Perspect* 1987; 19:257.
8. Forrest JD, Singh S. The sexual and reproductive behavior of American women, 1982-1988. *Fam Plann Perspect* 1990;22:206-14.
9. Henshaw SK. Abortion trends in 1987 and 1988: age and race. *Fam Plann Perspect* 1992;24:85-6 art2.
10. Censo 2002 da Unicef "A Voz dos Adolescentes", em <http://www.unicef.org/brazil/>.
11. Endrikat, J et al. A 12-month comparative clinical investigation of two low dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 20 micrograms ethinylestradiol/150 micrograms desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 1995;52(4):229-235.
12. Correia, CL; Cazarin, KCC; Zambione, SAD. Farmacovigilância : principais aspectos envolvidos. *Revista Fármacos e Medicamentos* 2002; no. 18- set/out, ano 3 pag 42-50.
13. Lunardelli, JL. Anticoncepção na adolescência. *Pediatria moderna* 2002; 38(8):381-387.
14. Olmedo APA; Rosa Junior, JMB. Contracepção na adolescência e sexualidade. *Revista Pesquisa Médica* 1986;20(2):95-99.
15. Diaz J; Diaz M In Schor N; Mota MSFT; Branco VC; Cadernos Juventude, saúde e desenvolvimento; Brasília, Brasil; Min. da Saúde, agosto de 1999, págs. 249-257.

# Modelo Experimental de Endometriose em Ratas - Progressão do Implante

Experimental Model Of Endometriosis In Rats - Implant Progression

Pedro Soler Coltro<sup>a</sup>, Júlio César Rosa e Silva<sup>a</sup>, Francisco José Cândido dos Reis<sup>a</sup>, Sérgio Brito Garcia<sup>b</sup>, António Alberto Nogueira<sup>a</sup>.

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Desenvolvimento de um modelo experimental de endometriose em ratas, de modo que possibilite caracterizar a progressão temporal da doença.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram utilizadas 40 ratas albinas adultas, nas quais a endometriose foi induzida por meio da fixação de dois fragmentos de cório uterino de 5,0 x 4,0 mm na parede abdominal. Os animais foram submetidos à laparoscopia diagnóstica, com o objetivo de verificar a viabilidade e documentar o aspecto endoscópico das lesões, sendo sacrificados 20 deles após quatro semanas após indução (Grupo I, n=40 implantes) e 20 após oito semanas (Grupo II, n=40 implantes). Os implantes foram medidos em seu maior comprimento e retirados, sendo fixados e processados para análise morfológica.

**RESULTADOS:** No Grupo I, a média do maior diâmetro passou para 5,897 mm ( $p<0,05$ ) e no Grupo II, para 5,812 mm ( $p<0,05$ ). A laparoscopia mostrou o aspecto cístico da maioria das lesões e a presença de novos vasos sanguíneos partindo da parede abdominal em direção ao implante. A análise microscópica dos implantes demonstrou uma arquitetura semelhante ao endométrio, com epitélio glandular e estroma a típicos desse tecido.

**CONCLUSÕES:** A utilização desse modelo, permitiu documentar as características e a progressão dos implantes através da laparoscopia, sendo também verificado seu crescimento e desenvolvimento histopatológico.

**UNTERMOS:** Modelo experimental Endometriose. Ratas

## Introdução

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina<sup>1,2</sup>. Sua etiologia, história natural e fisiopatologia ainda não estão precisamente definidas<sup>3</sup>, apesar de estudos clínicos realizados nas duas últimas décadas terem fornecido importantes informações para a melhor compreensão da doença e para uma decisão terapêutica mais efetiva<sup>1</sup>. Trata-se de uma patologia muitas vezes progressiva<sup>4</sup>, que afeta o bem-estar e a saúde física e emocional da mulher, causando transtornos sobre sua vida social, profissional e conjugal<sup>5</sup>.

Diversas etiologias têm sido propostas para explicar as causas da endometriose. Em 1927, Sampson demonstrou que o fluxo retrógrado de tecido endometrial através das tubas uterinas para a cavidade abdominal seria uma possível causa da doença. Da mesma forma, o transporte vascular ou

linfático de fragmentos endometriais pode estar envolvido no desenvolvimento da endometriose<sup>1,2</sup>. Há ainda a teoria da metaplasia celômica, ou seja, a transformação do epitélio celômico em glândulas do tipo endometriais com o resultado de um estímulo inespecífico<sup>12,6</sup>.

Os fatores genéticos e imunológicos (como a resposta auto-imune e a mudança nas características do fluido peritoneal) também devem estar envolvidos na origem da endometriose<sup>7,8,9</sup>. Desse modo, considera-se que todas as teorias e mecanismos supracitados podem contribuir para explicar a etiologia da endometriose, e o grau de contribuição de cada um varia de paciente para paciente<sup>1</sup>.

A prevalência da endometriose varia bastante entre os diversos estudos, estando estimada de 3 a 10% das mulheres em idade reprodutiva e de 25 a 35% das mulheres com infertilidade<sup>10,11</sup>. Contudo, é importante ressaltar que grande parte das mulheres férteis e assintomáticas devem apresentar lesões mínimas da endometriose em algum momento de sua vida reprodutiva, sem que isso chegue a constituir doença.

Estudos controlados envolvendo o comportamento do endométrio ectópico e suas respostas frente ao uso de determinadas drogas são dificultados pelo fato dessa doença necessitar de procedimento invasivo para seu diagnóstico<sup>12</sup>. Isso limita em grande parte o uso de modelos humanos para o estudo da endometriose, favorecendo o desenvolvimento de modelos animais, nos quais é possível reproduzir a doença<sup>13,14,15,16</sup>.

<sup>a</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, <sup>b</sup> Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Correspondência para:

Prof. Dr. António Alberto Nogueira  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
Avenida Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário  
14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil  
Telefone: (16) 602-2804  
E-mail: [aanoguei@fmrp.usp.br](mailto:aanoguei@fmrp.usp.br)

O objetivo desse trabalho é desenvolver um modelo experimental de endometriose em ratas, de modo que possibilite caracterizar a progressão e a evolução temporal da doença.

### Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo experimental animal, prospectivo e descritivo, aonde foram utilizadas 40 ratas albinas adultas (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem Wistar, virgens, com 90 dias de idade e pesando cerca de 200 g. Após um período de adaptação de aproximadamente uma semana, a endometriose foi induzida em todos os animais por meio da fixação de dois fragmentos de como uterino na parede abdominal, de acordo com a metodologia proposta por Jones<sup>14</sup>. Antes da cirurgia, os animais foram submetidos à coleta do esfregaço vaginal para determinar a fase do ciclo estral e somente as ratas que estavam no diestro foram operadas, para que o implante fosse fixado sempre nas mesmas condições hormonais.

Para o procedimento, os animais foram anestesiados com tiopental sódico intraperitoneal (50 mg/kg), sendo feita a retirada dos pêlos da região abdominal por tração manual e lavagem da mesma com soro fisiológico. Seguiu-se a abertura da pele e da parede muscular da cavidade abdominal através de uma incisão longitudinal de 4 cm na linha alba, sendo então identificados os cornos uterinos. Após a sua individualização, os vasos sanguíneos do como uterino foram ligados com fio de nylon 4,0, sendo realizada a ressecção de um fragmento de 3 cm do terço médio do como uterino direito.

O fragmento foi aberto longitudinalmente, sendo separados dois retângulos de 4,0 x 5,0 mm, os quais foram fixados um à direita e outro à esquerda da parede abdominal com fio de nylon 6,0, de modo que a face endometrial ficasse sempre voltada para a luz da cavidade abdominal. Procedeu-se o fechamento da parede muscular (pontos contínuos) e da pele (pontos em U) com fio de nylon 4,0.

Os animais foram divididos em dois grupos de 20 ratas: o Grupo I (n=40 implantes), sacrificados após quatro semanas, e o Grupo II (n=40 implantes), sacrificados após oito semanas de indução da endometriose. Uma semana antes do sacrifício, as ratas foram submetidas à laparoscopia diagnóstica, podendo a laparoscopia com detalhes da pressão de distensão abdominal e os materiais de laparoscopia usados como no trabalho das coelhas, com o objetivo de verificar a viabilidade dos implantes e documentar o aspecto endoscópico das lesões.

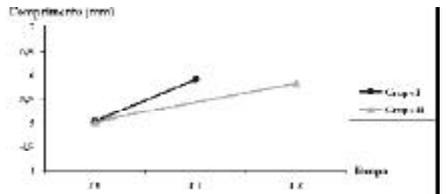
Após o tempo previsto, os animais foram novamente anestesiados com tiopental intraperitoneal, seguindo-se da abertura da cavidade abdominal e da identificação das lesões, sendo então realizada a medida das dimensões dos implantes (maior e menor comprimentos) através de um paquímetro. Em seguida, os implantes foram retirados, fixados em formol a 10% e processados para inclusão em parafina, para posterior análise morfológica. As lâminas foram coradas com HE (Hematoxilina-Eosina) e analisadas ao microscópio óptico para confirmar a presença de tecido endometrial.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em experimentação animal da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

### Resultados

Após o sacrifício dos animais dos dois grupos, foram totalizados 80 implantes, sendo calculadas as médias do crescimento de seu maior comprimento. No Grupo I, a média do maior comprimento passou para 5,897 mm (p<0,05) e no Grupo II, para 5,812 mm (p<0,05). Nesse cálculo, não foram consideradas as lesões que desenvolveram processos infecciosos (n=6 no Grupo I e n=8 no Grupo II), visto que tais medidas não são representativas do crescimento real do endométrio ectópico, e sim indicam a presença de infecção. Nesse estudo, o crescimento dos implantes em relação ao tamanho inicial foi estatisticamente significativo. (Figura 1)

Quando comparamos a média do crescimento dos implantes após 4 e 8 semanas, verificamos que não houve diferença significativa (p>0,05), indicando que não há distinção entre sacrificar o animal com 4 ou com 8 semanas de indução cirúrgica da doença. (Figura 1)



Crescimento dos implantes endometriais (comprimento, mm)  
T0: antes da indução cirúrgica da endometriose.  
T1: quatro semanas após a indução cirúrgica da endometriose (Grupo I).  
T2: oito semanas após a indução cirúrgica da endometriose (Grupo II).

Figura 1 - Crescimento dos implantes endometriais (comprimento, em mm)

A laparoscopia mostrou o aspecto cístico da maioria das lesões, a presença de novos vasos sanguíneos partindo da parede abdominal em direção ao implante e evidenciou seu crescimento. Tais achados confirmam a viabilidade dos implantes.

A análise microscópica dos implantes demonstrou a presença de estruturas tipicamente císticas, de paredes delgadas e lisas, sobre a musculatura estriada da parede abdominal. A parede dos cistos mostrou uma fina camada de tecido conjuntivo, revestidas internamente por epitélio pavimentoso simples. A maioria dos implantes apresentou arquitetura semelhante à do endométrio, com epitélio de revestimento formado por células cúbicas e cilíndricas, com núcleo eucromático e nucléolo evidente. No estroma, foi visualizada a presença de muitos fibroblastos, alguns plasmócitos, eosinófilos e macrófagos, além de glândulas endometriais típicas, revestidas

por epitélio cúbico ou cilíndrico simples. Essa análise demonstra nitidamente que o tecido em questão trata-se de tecido endometrial. A presença de glândulas císticas indica que o endométrio ectópico preservou sua capacidade secretora. A demonstração do aspecto invasivo do tecido endometrial em direção à parede abdominal também colabora para confirmar a viabilidade do implante, uma vez que o seu estabelecimento e crescimento é diretamente dependente da sua capacidade de aderir e invadir a parede abdominal, bem como de obter nutrientes através de uma adequada vascularização.

## Discussão

A utilização desse modelo experimental de endometriose em ratas mostrou que é possível reproduzir a doença nesse animal, sendo viável de fácil execução. Permite documentar a viabilidade e as características endoscópicas dos implantes através da laparoscopia, procedimento que pode ser usado para o seguimento "in vivo" desses animais. Também foi verificado o crescimento macroscópico dos implantes e seu desenvolvimento histopatológico.

Estudos controlados envolvendo o comportamento dos focos de endometriose e suas respostas frente ao uso de determinadas drogas são dificultados pelo fato dessa doença necessitar de procedimento invasivo para seu diagnóstico<sup>12</sup>. Isso limita em grande parte o uso de modelos humanos para o estudo dessa doença, favorecendo o desenvolvimento de modelos em animais, nos quais é possível reproduzir a endometriose.

Nos últimos anos, um importante aspecto da endometriose começou a receber mais atenção dos pesquisadores. O estudo da vascularização e da neoangiogênese dos implantes endometriais trouxe à comunidade científica informações preciosas a respeito da doença e gerou discussões acerca de novas possibilidades terapêuticas.

A angiogênese endometrial excessiva foi proposta como um mecanismo fundamental na patogênese da endometriose<sup>17,18,19</sup>. A capacidade de o implante aderir, infiltrar e crescer na cavidade peritoneal é dependente de sua habilidade para estabelecer e manter um adequado suprimento sanguíneo. Portanto, a neovascularização representa um fator fundamental para a progressão da endometriose<sup>20</sup>. Nesse contexto, fortes evidências sugerem que o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) participa da etiologia e da manutenção da endometriose peritoneal<sup>21,22,23</sup>. Esses dados levantam a possibilidade de novas terapêuticas clínicas para a doença, com particular interesse no controle da ação do VEGF através do uso de drogas inibidoras da angiogênese<sup>22,24</sup>.

Dessa forma, novas modalidades terapêuticas podem ser testadas para o tratamento da endometriose, dentre elas a terapia fotodinâmica e as drogas inibidoras da angiogênese, como o interferon, o Su 5416 e a talidomida<sup>25</sup>.

Nesse contexto, a grande importância médica do modelo experimental de endometriose descrito no presente trabalho é que ele permite reproduzir a doença e estudá-la em

ratas, visto que a utilização de modelos humanos com esse objetivo é muito restrita, pelo fato da doença necessitar de um procedimento invasivo para o seu diagnóstico. Além disso, ele é proposto como um modelo viável e de fácil execução, permitindo o seguimento "in vivo" dos animais através da laparoscopia.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Development of an experimental model of endometriosis in rats that allows the characterization of the lesions evolution.

**MATERIAL AND METHODS:** Fourty albino, adult rats were submitted to endometriosis induction by fixation of an uterine horn fragment of 5,0x4,0mm on the abdominal wall. Four (group I, n=20) or eight (group II, n=20) weeks after endometriosis induction the animals were submitted to diagnostic laparoscopy, to verify the viability and to document the endoscopic aspects of the peritoneal lesion. The implants were measured at their bigger diameter, excised, fixed and processed for histological analysis.

**RESULTS:** The mean diameter increased from 5,0 to 5,897mm (p<0,05) and from 5,0 to 5,812mm (p<0,05) in groups I and II, respectively. Almost all lesions presented cystic aspects at the laparoscopy, and neovascularization was observed surrounding the implants in the peritoneal wall. The lesions architecture by microscopic analysis was similar to the topic endometrium, with the same stroma and glandular epithelium.

**CONCLUSIONS:** This experimental model permitted the documentation of the characteristics and progression of endometriosis induced lesions, also allowing the verification of its growth and histological development.

**UNTERMS:** Experimental model, endometriosis, rats.

## Referências Bibliográficas

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Endometriosis. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.1057-74.
2. Ochs H, Schweppe. Morphology, Ultrastructure and Receptors in Untreated and Treated Endometriotic Implants. In: Shaw RW, editor. *Endometriosis: Current Understanding and Management*. Glasgow: Blackwell Science; 1995. p.16-37.
3. Hoeger KM, Guzick DS. Classification of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:347-59.

4. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornille FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
5. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol* 1996;87:321-7.
6. Sugimami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:214-8.
7. Simpson JL, Elias J, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327-30.
8. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:377-80.
9. Barlow DH, Fernández-Shaw S. Immune System. In: Shaw RW, editor. *Endometriosis: Current Understanding and Management*. Glasgow: Blackwell Science; 1995. p.75-94.
10. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *New Engl J Med* 1993;328:1759-63.
11. Ingamells S, Thomas EJ. Infertility and Endometriosis. In: Shaw RW, editor. *Endometriosis: Current Understanding and Management*. Glasgow: Blackwell Science; 1995. p.147-67.
12. Schor E, Freitas V, Soares Jr JM, Simões MJ, Baracat EC. Endometriose: Modelo Experimental em Ratas. *Rev Bras Gin Obst* 1999;21:281-4.
13. Schenken RS, Asch RH. Surgical induction of endometriosis in the rabbit: effects on fertility and concentrations of peritoneal fluid prostaglandins. *Fertil Steril* 1980;34:581-7.
14. Jones RC. The effect of a luteinizing hormone releasing hormone (LRH) agonist (Wy-40, 972), levonorgestrel, danazol and ovariectomy on experimental endometriosis in the rat. *Acta Endocrinol* 1984;106:282-8.
15. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril* 1985;44:684-94.
16. Rock JA, Prendergast RA, Bobbie D, Green WR, Parmley TH, Dubin NH. Intraocular endometrium in the rabbit as a model for endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:232-5.
17. Healy DL, Rogers PA, Hü L, Wingfield M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Up* 1998;4:736-40.
18. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-90.
19. Deguchi M, Ishiko O, Sumi T, Yoshida H, Yamamoto K, Ogita S. Expression of angiogenic factors in extrapelvic endometriosis. *Oncol Rep* 2001;8:1317-9.
20. Smith SK. Angiogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:221-7.
21. Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Wen H, Tamaya T. Angiogenesis in endometriosis and angiogenic factors. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48 Suppl 1:14-20.
22. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Up* 2000;6:45-55.
23. Shifren JL, Tseng JF, Zabudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3112-8.
24. Fraser HM, Lunn SF. Angiogenesis and its control in the female reproductive system. *Br Med Bull* 2000;56:787-97.
25. Ingelmo JM, Quereda F, Acien P. Intraoperative and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon-alpha-2b in a murine model. *Fertil Steril* 1999;71:907-11.

*Não há conflitos de interesse.*

# Valor Preditivo da Concentração Sérica de hCG no 14º Dia Após Transferência Embrionária na Evolução da Gestação

The Predictive Value of Hcg Serum Concentration on the 14<sup>th</sup> Day After Embryo Transfer in Pregnancy Outcome.

Fernanda Vieira Rodovalho<sup>1</sup>, Janete A. Anselmo Franc<sup>2</sup>, Rosana Maria dos Reis<sup>1</sup>, Rui Alberto Ferriani<sup>1</sup>, Marcos Felipe Silva de Sá<sup>1</sup>, Marcos Dias de Moura<sup>1</sup>

## RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar se uma única dosagem sérica de hCG no 14º dia após transferência embrionária é capaz de prever a evolução da gestação.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram avaliadas retrospectivamente 41 pacientes submetidas a FIV ou ICSI que apresentavam teste de gravidez positivo (hCG > 25 mUI/mL) no 14º dia após transferência embrionária. As pacientes foram divididas em dois grupos: gestação não viável (gestações químicas, prenhez ectópicas e abortos no 1º trimestre) e gestação viável (abortos no 2º trimestre, gestações únicas ou múltiplas).

**RESULTADOS:** A concentração média de hCG nas gestações viáveis (550,6 mUI/mL) foi maior do que a das gestações não viáveis (179 mUI/mL). Nas gestações viáveis múltiplas a concentração média de hCG foi quase três vezes maior do que a observada nas gestações viáveis únicas (875,3 mUI/mL vs 334,1 mUI/mL). A concentração média de hCG nas gestações não viáveis não apresentou diferença significativa daquela encontrada nas gestações viáveis únicas, no entanto as gestações químicas apresentaram menor concentração de hCG quando comparadas as gestações únicas viáveis (123,9 mUI/mL vs 334,1 mUI/mL). De acordo com a curva ROC, pacientes que apresentam concentração sérica de hCG maior do que 125 mUI/mL, têm 88,2% de probabilidade de evoluir com gestação viável.

**CONCLUSÃO:** Uma única dosagem sérica de hCG no 14º dia após transferência embrionária apresenta bom valor preditivo na determinação da evolução da gestação.

**UNITERMOS:** hCG, evolução da gestação, reprodução assistida, FIV, ICSI.

## Introdução

É de grande importância prever a evolução da gestação o mais precocemente possível após ciclos de reprodução assistida (RA), uma vez que há maior risco para complicações nas gestações decorrentes deste processo quando comparadas às que são concebidas espontaneamente (1,2,3). Com reprodução assistida, a porcentagem de gestação múltipla é cerca de 20 a 25% (4); a taxa de prenhez ectópica (PE) é 5 vezes maior

que a população em geral (5,6) e o abortamento precoce ocorre com maior frequência (7). Além de estar relacionado com maior risco para complicações no decorrer da gestação, o processo de reprodução assistida (RA) é invasivo, demorado e financeiramente dispendioso. Todos esses fatores em conjunto geram grande ansiedade e incerteza aos casais, expondo-os a um forte estresse psicológico. Sendo assim, a determinação de um método barato, não invasivo, capaz de prever a evolução da gestação, já em sua fase inicial, seria de grande utilidade clínica.

Nas últimas décadas, vários pesquisadores vêm estudando a possibilidade do uso de marcadores endócrinos com o progesterona (P4), estradiol (E2), imibina, relaxina, glicoproteína específica da gestação, CA-125 e o tempo de duplicação da concentração da gonadotrofina coriônica humana (hCG) para estimar a evolução da gestação já em sua fase inicial, mesmo antes da possibilidade de verificação de vida intra uterina pela ultrassonografia transvaginal (USTV) (8,9). No entanto, o valor clínico desses marcadores ainda não foi completamente estabelecido. Muitos estudos demonstram significativa correlação entre

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

2. Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto-USP.

Instituição: Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Correspondência para: Marcos Dias de Moura

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina Ribeirão Preto-USP

Endereço: Av. Bandeirantes, nº3900, CEP: 14049-900

Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil

e-mail: mddm.oura@fmrp.usp.br

uma única dosagem sérica de gonadotrofina coriônica humana (hCG) realizada entre o 12º e 20º dia após a transferência embrionária (TE) e a evolução da gestação (10, 11, 12, 13, 14, 15). A maioria dos trabalhos incluem na análise pacientes que foram submetidas a uma diversidade de métodos anteriormente à TE (FIV, GIFT, ICSI, inseminação intra-útero, transferência de blastocisto, transferência de embrião congelado) o que pode ter influenciado os valores obtidos. Além do mais, a literatura nacional é carente de dados que demonstrem qual a concentração sérica de hCG com melhor valor prognóstico para determinação da evolução da gestação. Sendo assim este estudo tem por objetivo avaliar se uma única dosagem de hCG no 14º dia após transferência embrionária é capaz de prever a evolução da gestação e estabelecer o valor de hCG com melhor valor prognóstico para nossa população.

## Material e Métodos

**Pacientes:** Foram revisados os prontuários de 220 pacientes que apresentaram teste de gravidez positivo (hCG >25 mUI/mL) após ciclos de tratamento de fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI), realizados entre setembro de 1999 à agosto de 2002, no Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Destas pacientes, 41 preencheram os critérios para inclusão no estudo que foram: 1) Dosagem sérica de hCG realizada em nossa instituição no 14º dia após TE, 2) Concentração sérica de hCG >25 mUI/mL no 14º dia após TE, 3) Ultrassonografia pélvica (US) realizada em nosso serviço no 6º e 12ª semana de gestação para confirmação da presença de batimentos cardíofetais (bcf) e ausência de sinais de anormalidades cromossômicas ou de transfusão feto-fetal (gestações múltiplas) ao US.

A idade média das pacientes na época do tratamento foi de 31,7 (22 à 42) anos.

**Protocolo Clínico:** Com intuito de sincronizar o ciclo menstrual, todas pacientes incluídas no estudo, fizeram uso de anticoncepcional oral de baixa dosagem, por cerca de 15 à 60 dias, antes da data programada para o início do ciclo de RA. As pacientes foram submetidas a FIV ou a ICSI e TE de acordo com protocolos descritos anteriormente (16, 17). A dessensibilização hipofisária foi realizada através da administração do análogo do GnRH (Lupron<sup>®</sup>, Abbott; Reliser<sup>®</sup> Serono) na dose de 10 UI/dia, do meio da fase lútea do ciclo menstrual precedente até o dia da administração do hCG e a hiperestimulação ovariana pela administração de gonadotrofinas de mulheres menopausadas (HMG) (Menogon<sup>®</sup>, Ferring) ou hormônio folículo estimulante (FSH) recombinante (Gonal<sup>®</sup>, Serono; Puregon<sup>®</sup>, Organon). Utilizou-se USTV para monitorização do ciclo de RA. Quando constatada a presença de dois ou mais folículos com diâmetro igual ou superior a 18mm foi administrado hCG (10.000 UI) (Profasi<sup>®</sup>, Serono) para indução da ovulação e procedeu-se à captação oocitária (CO) guiada por USTV 34-36h. A TE m monitorada por

US foi feita cerca de 72h após a CO. Para o suporte da fase lútea foi administrada progesterona micronizada (Urogestan<sup>®</sup>, Enli) na dose 400 a 600 mg/dia até a 12ª semana de gravidez

**Evolução da Gestação:** Conforme a evolução da gestação as pacientes foram divididas em dois grupos: gestação viável e não viável. O grupo gestação não viável incluiu as pacientes que evoluíram com gestações químicas, prenhez ectópica ou abortos no 1º trimestre. O grupo gestação viável incluiu pacientes que evoluíram com abortos no 2º trimestre, gestações únicas ou múltiplas. Foram consideradas como gestações múltiplas as gestações gemelares, trigemelares e quadrigemelares.

**Dosagem de hCG:** As amostras sanguíneas foram colhidas rotineiramente no 14º dia após transferência embrionária. A dosagem sérica de hCG foi realizada pelo método da quimioluminescência (IMMULITE<sup>®</sup>; EURO DPC, Glyn Rhonwy, United Kingdom). O método foi calibrado de acordo com o 3º Padrão Internacional da Organização Mundial de Saúde (75/537). A sensibilidade mínima do método foi de 1,1 mUI/mL. O teste foi considerado positivo para gravidez quando as concentrações séricas de hCG foram superiores à 25 mUI/mL. O coeficiente de variação intraensaio foi de 4,7% e 5,4% para as concentrações séricas médias de hCG de 84,6 mUI/mL e 492 mUI/mL respectivamente. O coeficiente de variação interensaio foi de 9,9% para concentração sérica média de hCG de 171 mUI/mL.

**Análise Estatística:** Em todos os grupos estudados as concentrações séricas de hCG apresentaram distribuição normal. A análise estatística dos dados foi realizada por meio dos testes t de Student para duas amostras independentes, análise de variância (ANOVA) para mais de duas variáveis e teste de Fisher ou do qui-quadrado para dados nominais (tabela de contingência). Foi considerado  $p < 0,05$  como o significativo.

Foi construída uma curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para estimar o poder preditivo das variáveis mensuradas e para estabelecer qual o valor (ponto de corte) da concentração sérica de hCG que apresentava melhor sensibilidade e especificidade em distinguir uma gestação viável de uma não viável. Esta curva foi construída plotando a sensibilidade das concentrações séricas de hCG (fração de verdadeiro positivo) versus 1-especificidade (taxa de falso positivo) para uma série de múltiplos pontos de corte no 14º dia após a transferência embrionária. O ponto de corte que apresentava a máxima sensibilidade e especificidade foi escolhido, sendo calculado para este os valores preditivos positivo e negativo. As seguintes definições foram usadas: Sensibilidade: É a probabilidade que a paciente com gestação viável terá em apresentar concentração sérica de hCG maior que a do ponto de corte (fração de verdadeiro positivo); especificidade: é a probabilidade de a paciente com gestação não viável terá em apresentar concentração sérica de hCG menor que o valor de corte; valor preditivo positivo: é a probabilidade de que as pacientes com concentração sérica de hCG maior que o ponto de corte terão de evoluir com gestação viável; valor preditivo negativo: é a probabilidade de que as pacientes com concen-

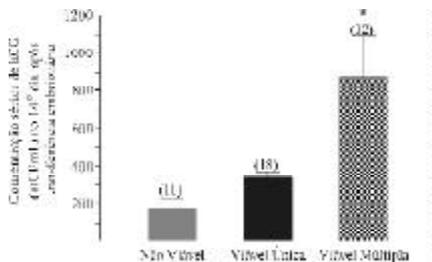
tração sérica de hCG menor que o ponto de corte terão de evoluir com gestação não viável.

## Resultados

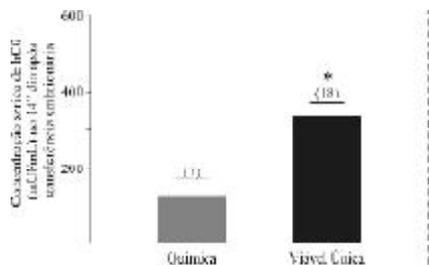
A concentração sérica média de hCG foi de 179 mUI/mL nas gestações não viáveis e 550,6 mUI/mL em gestações viáveis ( $p<0,0004$ ) (Tabela 1). Nas gestações viáveis m múltiplas a concentração sérica média de hCG foi quase três vezes maior do que a observada em gestações viáveis únicas (875,3 mUI/mL vs 334,1 mUI/mL;  $p<0,0008$ ). Quando comparamos a concentração sérica média de hCG nas gestações não viáveis com gestações viáveis únicas (179 mUI/mL vs 334,1 mUI/mL) não encontramos diferença estatisticamente significante (Figura 1), no entanto as gestações químicas apresentam menor concentração sérica média de hCG quando comparadas às gestações únicas viáveis (123,9 vs 334,1 mUI/mL,  $p<0,06$ ) (Figura 2). A concentração sérica média de hCG em mulheres na faixa etária de 20-29 anos foi de 430,9 mUI/mL e na faixa etária de 30-39 anos foi de 477,7 mUI/mL ( $p>0,05$ ) com taxa de gestação viável de 69,2 e 74% nos respectivos grupos. U ma única paciente em nosso grupo de estudo apresentava idade superior a 40 anos, com concentração de hCG no 14º dia após transferência embrionária de 129,00 mUI/mL, evoluindo com gestação viável única (dados não mostrados). Não houve correlação entre evolução da gestação com o tipo de tratamento adotado (FIV ou ICSI) (Tabela II).

**Tabela 1** - Concentrações séricas de hCG (mUI/mL) em gestações viáveis e não viáveis no 14º dia após transferência embrionária. n: número de pacientes.

	n	%	hCG (mUI/mL)	
			Média ± Erro padrão	V.min-V.máx
Gestação Viável	30	73	550,6 ± 99,85	129-3042
Única	18	43,9	334,1 ± 39,71	129-647
Gemelar	12	29,3	875,3 ± 214,7	276-3042
Gestação Não Viável	11	27	179,0 ± 49,63	26-481
Química	7	17	123,9 ± 45,65	26-346
Aborto	4	10	275,5 ± 102	76-481
Prenhez Ectópica	0	0	_____	_____
Mola Hidatiforme	0	0	_____	_____
Total	41	100	_____	_____



**Figura 1** - Concentração sérica de hCG no 14º dia após transferência embrionária em Gestações não viáveis, viáveis únicas e múltiplas. \*  $p<0,01$  em relação aos demais grupos. ( ) : número de pacientes.

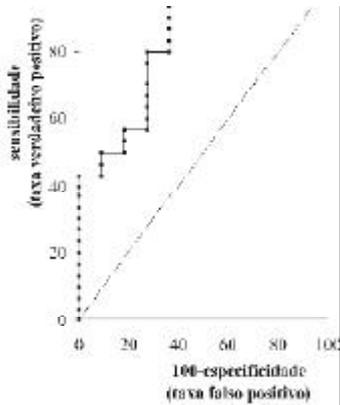


**Figura 2** - Concentração sérica de hCG no 14º dia após transferência embrionária em gestações químicas e viáveis únicas. \*  $p<0,006$  em relação ao grupo de gestações químicas. ( ) : número de pacientes.

**Tabela 2** - Evolução da gestação após tratamento de fertilização in vitro (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI). n: número total de pacientes tratadas.

Tratamento	n	Gestações não viáveis	Gestações viáveis
FIV	19	5	14
ICSI	22	6	16
Total	41	11	30

Para determinarmos a significância clínica desses achados estatísticos uma curva ROC foi construída. Pela análise da curva ROC o valor da concentração sérica de hCG (ponto de corte) que apresentava melhor sensibilidade (100%) e especificidade (63,6%) em distinguir um a gestação viável de um a não viável foi de 125 mUI/mL. Para esse ponto de corte o valor preditivo positivo foi de 88,2% e o valor preditivo negativo de 100%. Isso significa que as pacientes que apresentarem concentração sérica de hCG maior que 125 mUI/mL no 14º dia após TE terão 88,2% de chance de evoluir com gestação viável e as pacientes que apresentarem concentração sérica menor que este valor de corte terão 100% de chance de evoluir com gestação não viável.



**Figura 3** - Curva ROC representando a sensibilidade (taxa de verdadeiro positivo) no eixo y e 1-especificidade (taxa de falso positivo) no eixo x de diferentes concentrações séricas de hCG no 14º dia após transferência embrionária em predir a evolução da gestação. O ponto de corte de 125 mU/mL de hCG apresenta a melhor sensibilidade (100%) e especificidade (63,6%) em diferenciar uma gestação viável de uma não viável. Área sob a curva: 0,845. IC (95%):0,698-0,939. Erro padrão: 0,061

## Discussão

Das quarenta e uma pacientes que preencheram os critérios para inclusão no estudo, onze (27%) evoluíram como perda gestacional precoce (gestação inviável), incidência esta compatível com a relatada anteriormente por outros pesquisadores (12, 13). Tal fato, reforça a grande importância em estabelecer-se o prognóstico da gestação tão logo o seu diagnóstico seja feito.

Na grande maioria dos serviços de reprodução assistida o primeiro teste para o diagnóstico de gestação, é realizado cerca de 2 semanas após a transferência em brionária, por meio de Kits muito sensíveis e específicos na detecção do hCG. Por volta da 6ª semana de gestação as pacientes são submetidas a USTV com objetivo de avaliar as características morfológicas do saco gestacional, investigar o desenvolvimento em brionário, detectar a presença de batimentos cardíofetais (bcf) e a partir desses dados estimar o prognóstico da gestação. Apesar da USTV ser uma ferramenta útil para esse fim, ela tem pouco valor até a possibilidade de visualização do saco gestacional, fato que ocorre aproximadamente 35 ± 2 dias após a data da última menstruação (18). Além disso, somente a avaliação das características morfológicas do saco gestacional apresenta pouco poder preditivo para estimar a evolução da gestação, sendo a constatação da presença de bcf a US o fator que apresenta maior poder preditivo para esta estimativa (19). Segundo Rosen et al (19), quando os bcf já estão presen-

tes a USTV realizada na 4ª semana após a ovulação (6ª semana de gestação) a taxa de nascidos vivos é de 94,3% e se estes são somente detectados na 5ª semana após a ovulação (7ª semana de gestação) a taxa de nascidos vivos é de 70%. Apesar desta estreita correlação entre a presença de bcf e evolução da gestação o grande fator limitante é que somente é possível detectá-los a USTV cerca de 47 ± 6 dias após a DUM, ou seja 2 semanas após o teste de rotina de hCG. Portanto além de ser mais sensível do que a USTV, o teste de hCG não leva a nenhum custo adicional para as pacientes pois é realizado rotina para o diagnóstico de gestação.

A dosagem seriada de hCG, para estabelecer o seu tempo de duplicação, é outra maneira utilizada por muitos serviços na avaliação da viabilidade da gestação. No entanto, Shepherd et al (20) demonstraram em mulheres assintomáticas com risco para PE que o tempo de duplicação do hCG apresentava sensibilidade de 36% e 71% de especificidade em estabelecer o diagnóstico correto de PE. Este procedimento, além de apresentar baixa acurácia para o diagnóstico da viabilidade da gestação, estende o período de avaliação, onerando financeiramente e provocando desconforto físico e emocional para as pacientes. Uma única dosagem sérica de hCG é um método simples barato e possível de ser realizado já em fases precoces da gestação.

Neste estudo nós demonstramos que o valor sérico de hCG obtido de rotina no 14º dia após TE apresenta grande acurácia na determinação da evolução da gestação. Se a concentração sérica de hCG no 14º dia após TE for menor que 125 mU/mL, a probabilidade de uma paciente evoluir com perda gestacional precoce (gestação inviável) é de 100% e de evoluir com gestação viável é de 88,2%, dados estes compatíveis com outros estudos realizados previamente (10, 11, 12). Heiner et al (10) estudando cento e trinta pacientes que foram submetidas a ciclos de RA (FIV ou GIFT) e que realizaram dosagem de hCG entre o 14º e 16º dia após TE, encontraram que para concentração sérica de hCG menor que 100 mU/mL a probabilidade de evoluir com perda gestacional precoce era 94% e que para concentrações superiores a 100 mU/mL a probabilidade de evoluir com gestação viável era de 82%. De maneira semelhante, Glatstein et al (12), realizando um estudo no qual foram avaliadas 31 pacientes submetidas a FIV e com dosagem sérica de hCG realizada no 14º dia após TE, demonstraram que o melhor ponto de corte de hCG capaz de distinguir uma gestação viável de uma não viável era 135 mU/mL (sensibilidade: 93%, especificidade: 94%) e a probabilidade de evoluir com gestação viável era de 94% para as pacientes que apresentavam concentração sérica de hCG superior a este valor.

A concentração sérica de hCG no 14º dia após TE foi significativamente maior no grupo que evoluiu com gestação viável do que naquele que evoluiu com gestação não viável, concordante com resultados relatados na literatura (10, 12, 14). Outro ponto de interesse do nosso estudo foi determinar se gestações viáveis múltiplas apresentavam concentrações séricas de hCG significativamente maiores do que aquelas encontradas nas gestações viáveis únicas. Nós demonstramos que as gestações viáveis múltiplas apresentavam concentrações séricas de hCG no 14º dia após TE quase três vezes maior do que a observada nas gesta-

ções viáveis únicas, confirmando os achados de outros autores (10, 12, 15). No entanto, a US para confirmar o número de fetos e a viabilidade da gestação deve ser realizada em qualquer caso de gestação múltipla.

Quando comparamos a concentração sérica média de hCG do grupo gestação não viável com a do grupo gestação viável única (179 mUI/mL vs 334,1 mUI/mL) não encontramos diferença estatisticamente significativa (Figura 1). Atribuímos esse fato ao pequeno número amostral (11) do grupo gestação não viável e a considerável sobreposição entre os valores da concentração sérica de hCG existente nos dois grupos (gestação não viável e gestação viável). Isto pode ocorrer por uma série de fatores: 1) o tempo e a qualidade da implantação pode variar, 2) embriões podem ser eliminados após ter sido realizada dosagem inicial de hCG e pode ocorrer uma baixa atividade trofoblástica apesar da existência de mais de um saco gestacional.

Resumindo, podemos concluir que uma simples coleta de hCG no 14<sup>o</sup> dia após TE apresenta grande utilidade clínica em predir a evolução da gestação. Esta informação é de grande valor tanto para os pacientes como para a equipe médica, uma vez que permite que seja realizado um aconselhamento precoce dos casais reduzindo a ansiedade e expectativa em relação ao futuro da gestação e que uma monitorização cuidadosa da gestação seja instituída para casais com prognóstico da gestação desfavorável.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate if a single serum hCG measurement on the 14<sup>th</sup> day after embryo transfer can predict the pregnancy outcome.

**METHODS:** The records of forty one patients submitted to FIV or ICSI cycles, and tested positive for pregnancy (hCG >25 mIU/mL) on the 14<sup>th</sup> day after embryo transfer, were reviewed. The patients were divided in two groups: non-viable pregnancy (biochemical pregnancy, ectopic pregnancy and first trimester abortions) and viable pregnancy (second trimester abortions, single and multiple pregnancy).

**RESULTS:** The mean hCG concentration in viable pregnancies (550.6 mIU/mL) was higher than that in non-viable pregnancies (179 mIU/mL). In viable multiple pregnancies the mean hCG concentration was almost threefold higher than that the observed in single pregnancies (875.3 mIU/mL vs 334.1 mIU/mL). The mean hCG concentration in non-viable pregnancies did not significantly differ from viable single pregnancies, however biochemical pregnancies had smaller concentrations of hCG when compared to viable single pregnancies (123.9 mIU/mL vs 334.1 mIU/mL). According to the ROC curve, patients with hCG serum concentration higher than 125 mIU/mL on 14<sup>th</sup> day after embryo transfer have 88.2% of probability to evolve to viable pregnancy.

**CONCLUSIONS:** A single serum hCG measurement on the 14<sup>th</sup> day after embryo transfer has a good predictive value in determining pregnancy outcome.

**UNITERMS:** hCG, outcom e pregnancy, assiste d reproduction, IVF, ICSI

*Agradecimento: FAPESP processo 01/11890-0*

## Referências Bibliográficas

- Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM, Slater JM, *et al*. Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984;1:3-23.
- Ben-Rafael Z, Fath M, Flickinger GL, Tureck R, Blasco L, Mastroianni L Jr. Incidence of abortion in pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol* 1988;71:297-300.
- Coney JF, Watkins RA, Bradford GF, Waston S, Gray G. Spontaneous pregnancies as a result of treatment on in vitro fertilization program terminating in ectopic pregnancies or spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1988;50:85-88.
- Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K-G, Wennerholm U-B. Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579-1585.
- Dubuisson J, Aubriot F, Mathieu L, Foulot H, Mandelbrot L, Bouquet de Joliniere J. Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in vitro fertilization: implications for preventive management. *Fertil Steril* 1991;56:686-690.
- Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:282-286.
- Siddiqi TA, Caligaris JT, Miodovnick M, Holroyde JC, Mimouni F. Rate of spontaneous abortion after first trimester sonographic demonstration of fetal cardiac activity. *Am J Perinatol* 1988;5:1-4.
- Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, Johnston PD, Thorneycroft IH. Relaxin, Ca-125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein and human chorionic gonadotrophin as predictors of outcome in threatened and not-threatened pregnancies. *Fertil Steril* 1990;53:1029-1036.

9. Hahlin M, Sjöblom P, Lindblom B. Combined use of progesterone and human chorionic gonadotrophin determination for differential diagnosis of a very early pregnancy. *Fertil Steril* 1991;55:492-496.
10. Heiner JS, Kerin JF, Schmidt LL, Jackson T. Can a single early quantitative human chorionic gonadotrophin measurement in an in vitro fertilization-gamete intrafallopian transfer program predict pregnancy outcome?. *Fertil Steril* 1992;58:373-377.
11. Schmidt LL, Asch RH, Frederick JL, Rojas FJ, Stone SC, Balmaceda JP. The predictive value of a single beta human chorionic gonadotrophin in pregnancies achieved by assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1994;62:333-338.
12. Glatstein IZ, Homstein MD, Kahana MJ, Jackson KV, Friedman AJ. The predictive value of discriminatory human chorionic gonadotrophin levels in the diagnosis of implantation outcome in in-vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1995;63:350-356.
13. Bjørcke S, Tanbo T, Dale PO, Mørkrid L, Abyholm T. Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1642-1646.
14. Sugantha SE, Webster S, Sundar E, Lenton EA. Predictive value of plasma human chorionic gonadotrophin following assisted conception treatment. *Hum Reprod* 2000;15:469-473.
15. Poikkeus P, Hilesmaa V, Tiinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2002;17:1901-1905.
16. Simberg N, Tulpala M, Husa L-M, Tiinen A. Comparison of buserilin and nafarelin in IVF cycles and in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:854.
17. Tiinen A, Haltunen M, Härkki P, Vuoristo P, Hyden-Granskog C. Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation. *Hum Reprod* 2001;16: 1140-1144.
18. Fossum GT, Davajan V, Kletzky OA. Early detection of pregnancy with transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 1988;49:788-791.
19. Rosen GF, Silva PD, Patrizio P, Asch RH, Yee B. Predicting pregnancy outcome by observation of a gestational sac or of an early fetal cardiac motion with transvaginal ultrasonography. *Fertil Steril* 1990;54:260-264.
20. Shepherd RW, Patton PE, Novy MJ, Bury KA. Serial beta-hCG measurements in the early detection of ectopic pregnancy. *Obstetric Gynecol* 1990;75:417-420.

# Reversão Microcirúrgica de Esterilização Tubária: Avaliação dos Resultados

Microsurgical Reversal of Tubal Sterilization: Results Avaluation

Waldemar Almeida Pereira de Carvalho, Caio Parente Barbosa, Patrick Bellelis, Luís Henrique F. Silva, Emerson Barchi Cordts, Sérgio Peixoto

## RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever a experiência de reanastomose tubária microcirúrgica com avaliação laparoscópica anterior em 66 pacientes e rever as características clínicas, taxas de gravidez, recanalização tubária e fatores que influenciaram os resultados.

**MATERIALE MÉTODOS:** Entre janeiro de 1991 e julho de 2003, 66 pacientes foram avaliadas quanto à possibilidade de reversão de esterilização tubária prévia, na Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC.

**RESULTADOS:** Das 66 pacientes que foram submetidas à laparoscopia diagnóstica, 21 (31,81%) tiveram a reanastomose tubária contra-indicada, sendo os principais fatores desta contra-indicação: obstrução tubária comual (23,8%), aderências extensas (19%) e hidrossalpinge (14,2%). Das 45 pacientes restantes (68,18%) a reanastomose foi realizada. Com uma média de idades de 37,86 (+/- 3,6) anos e com um intervalo de médio de tempo de 8,17 (+/-3,4) anos entre a salpingotripsia e sua reversão.

A taxa de recanalização foi de 71,11% (32/45). Das 45 pacientes, 11 não voltaram ao ambulatório, concretizando uma taxa de 24,4% de perda de seguimento.

Houve uma taxa de gravidez de 64,7% (22/34) sendo 8,82% de ectópicas.

**CONCLUSÃO:** Tendo em vista os nossos resultados, a microcirurgia tubária a despeito dos progressos da fertilização assistida segue sendo a técnica de escolha para pacientes laqueadas.

**UNITERMOS:** Esterilização tubária, recanalização tubária, reversão microcirúrgica, anastomose tubária, taxas de gravidez.

## Introdução

A esterilização permanente como um método de controle da fertilidade, para muitas mulheres resultou na facilidade e relativa segurança do procedimento cirúrgico em relação aos demais métodos como os anticoncepcionais orais e os dispositivos intra-uterinos. (1) Desde que a primeira salpingotripsia tubária foi realizada em 1881 por Lungren, até os dias atuais, muitas foram as técnicas descritas para se obter a esterilização definitiva. Notorizaram-se, dentre elas, os métodos propostos por Pomeroy, Froing (2), Uchida (3) e Kroener (4).

Após o advento da laparoscopia, novas técnicas de esterilização cirúrgica foram propostas, com o a eletrocoagulação mono ou bipolar, os cliques de Hulka (5) e os anéis de Yoou (6) (ou anéis de silástico), entre outras.

Com o desenvolvimento da videolaparoscopia e o aperfeiçoamento técnico das equipes cirúrgicas, obteve-se menores índices de complicações intraoperatórias como o sangramento, redução do tempo de internação hospitalar e restabelecimento precoce da paciente, reduzindo-se os custos totais do procedimento. Além disso, observou-se que com o emprego das técnicas videolaparoscópicas, a extensão da lesão tubária provocada foi menor do que aquelas provocadas pelas técnicas convencionais, propiciando melhores chances de anastomose, em caso de arrependimento.

Verificou-se que uma porcentagem significativa das pacientes que realizaram a salpingotripsia, se arrepende da decisão quando experimentam alguma mudança em suas vidas pessoais, sociais ou econômicas. Segundo estudos realizados por Gomei (7) e Siegler (8), de 5 a 15% das pacientes se arrependem no futuro. Destas, 3% optam pela reversão da laqueadura, mas somente 1% realiza a cirurgia.

Segundo estudo realizado em nosso serviço, nos anos de 1994 a 1999 (9,10), somente 1,4% das pacientes submetidas a salpingotripsia, se arrepende posteriormente quando recebem adequada orientação de equipe multidisciplinar no planejamento familiar. Quando esta orientação não é adequada, o

Faculdade de Medicina do ABC  
Autor para correspondência:  
Patrick Bellelis  
R. Wanderley, 350, apto.11 - Pacaembu  
05011-000 - São Paulo - SP  
(11) 9361-4167, (11) 3865-8066, (11) 3676-2021  
pbellelis@yahoo.com.br

índice de insatisfação é consideravelmente maior (19,4%) e o principal motivo deste arrependimento foi o desejo de ter mais filhos. Desta forma é indicado uma orientação multidisciplinar antes da realização de tal método de esterilização.

No panorama mundial da saúde, o que diz respeito a planejamento familiar, a salpingotripsia tem se mostrado como o principal método contraceptivo em pacientes acima dos 30 anos com o pode ser visto na população chinesa. (11,12)

Estima-se que 183 milhões de mulheres em idade fértil encontram-se hoje, esterilizadas cirurgicamente em todo o mundo, o que representa 16% da população mundial de mulheres em idade fértil, ou 26% da mesma população americana, ou ainda, 30% da população chinesa. (13)

Segundo Hulka (11), 500.000 mulheres são esterilizadas ao ano nos Estados Unidos da América. De acordo com Nellings, no Reino Unido são 90.000 esterilizações cirúrgicas ao ano. Palmer (12) também demonstrou em 1991, que este é o principal método contraceptivo na França, na mesma faixa etária.

Gomel (15) publicou uma taxa de 64% de gravidez intrauterina e 1% de ectópica na reversão de ligação tubária através de microcirurgia. (15). A microcirurgia encontra sua aplicação final na anastomose tubotubária. A precisão assegurada por esta técnica permite excisão total de partes ocluídas ou doentes, alinhamento apropriado e excelente aposição de cada camada dos segmentos proximal e distal da tuba. (15,16)

Atualmente, diferentes técnicas para a realização da anastomose tubária estão à disposição dos pacientes dependendo da equipe que a realizará. Desde técnicas microcirúrgicas até videolaparoscópicas (15,16,17,18) com resultados semelhantes.

Deste modo tivemos como objetivo neste trabalho, avaliar nossa experiência realizando anastomose tubária microcirúrgica com avaliação laparoscópica anterior em 66 pacientes e rever as características clínicas, taxas de gravidez, recanalização tubária e fatores que influenciaram nos resultados.

## Material e Métodos

No período de janeiro de 1991 a julho de 2003, 66 pacientes foram avaliadas para a realização de reversão microcirúrgica de esterilização tubária prévia no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC.

Uma completa avaliação do potencial de fertilidade de cada mulher requisitando a anastomose tubária foi realizada e incluiu história obstétrica, exame pélvico, perfil hormonal, teste pós-coito, citologia hormonal seriada, biópsia de endométrio, ultra-sonografia pélvica e endovaginal histerossalpingografia, espermograma do parceiro (2 amostras) e avaliação laparoscópica (19). Esta última avaliava a existência ou não de condições cirúrgicas adequadas para a realização da anastomose tubária.

Quando a avaliação tubo-ovariana e peritoneal pela laparoscopia foi favorável, no mesmo tempo cirúrgico foi realizada a anastomose tubária por microcirurgia via laparotomia segundo técnica proposta por Gomel e Swolin (20).

Nos casos em que a laparoscopia contra-indicou a anastomose tubária, as pacientes foram encaminhadas para a fertilização assistida.

Três meses após a cirurgia, as pacientes foram submetidas a uma histerossalpingografia para controle avaliação das taxas de recanalização.

As pacientes foram acompanhadas por mais um ano, avaliando-se as taxas de gestação.

### Análise Estatística:

Os resultados deste estudo foram analisados avaliando parâmetros como o a média das idades das pacientes, tempo decorrido entre a salpingotripsia e a avaliação laparoscópica e/ou anastomose, causas que impediram a anastomose, realização de anastomose unilateral ou bilateral, taxas de gestação e de gravidez ectópica e taxa de recanalização.

Utilizamos o programa Microsoft® Excel® 2002 para análise do desvio padrão da média de idade. Já o programa NCS® 2003, PASS® 2003 (Utah, EUA) para a análise descritiva das frequências das variáveis. Para análise das variáveis discretas foi utilizado o teste do qui-quadrado, ANOVA (análise de variância), PostHoc Tests Homogeneous Subsets, NPar Tests Mann-Wilcoxon Test, NPar Tests Kruskal-Wallis Test, sendo considerados valores significativos de p menores ou iguais a 0,05.

## Resultados

Sessenta e seis pacientes foram submetidas à laparoscopia diagnóstica. Em 21 casos (31,81%) a anastomose tubária foi contra-indicada. Nos demais 45 casos (68,18%) a anastomose foi realizada.

No momento em que a anastomose foi realizada, a média de idades foi de 37,86 anos (24 a 45 anos), a média do número de filhos vivos por paciente no momento da cirurgia foi de 3,44. O intervalo de tempo decorrido da realização da salpingotripsia e a sua reversão variou de 01 a 16 anos (intervalo médio: 8,17 anos). Das pacientes em que não foi possível a realização da anastomose, o intervalo de tempo entre a realização da salpingotripsia e sua avaliação para possível reversão foi de 04 a 19 anos (intervalo médio: 10,38 anos), não apresentando diferença estatística com relação ao grupo em que foi possível o procedimento (p=0,083).

A incidência de fatores associados tais como aderências e endometriose, diagnosticados durante a laparoscopia, foi 32,3% dos casos. Os principais motivos que contra-indicaram a anastomose estão listados a seguir:

- obstrução tubária comual: 23,8%
- aderências extensas: 19%
- hidrossalpinge: 14,2%

Das 45 anastomoses realizadas, 14 (31,11%) foram unilaterais e 31 (68,88%) foram bilaterais, sendo todas ístmicas ou ístmico-amputares.

A taxa de recanalização tubária obtida após a cirurgia foi de 71,11% (32/45). Das 45 pacientes (100%) submetidas à anastomose, 11 não voltaram ao ambulatório e também não foi

possível o contato telefônico ou por meio de telegrama, caracterizando uma taxa de 24,4% de perda de seguimento. Das 34 pacientes restantes, tivemos uma taxa de recanalização de 94,11% (32/34), 22 (64,7%) engravidaram sendo que 3 (8,82%) foram ectópicas. É importante ressaltar neste ponto, que não houve diferença estatística significativa entre o grupo que obteve recanalização tubária e àquele que não o obteve com relação ao tempo decorrido entre a salpingotripsia e a reanastomose ( $p=0,903$ ). Todavia, se comparados os grupos com relação à taxa de gestação e relacionando com o tempo entre a salpingotripsia e a reanastomose, obtivemos uma diferença estatística significativa ( $p=0,023$ ).

## Discussão

A reanastomose tubária microcirúrgica foi primeiramente descrita em 1972 e foi posteriormente sofisticada, acarretando cada vez mais em melhores resultados pós-operatórios, principalmente quando comparados àqueles da reversão macroscópica convencional (21).

Para garantir bons resultados, deveriam ser confirmadas antes do procedimento cirúrgico, a fertilidade masculina, idade da paciente, outros fatores de infertilidade que não a esterilização tubária, informação precisa sobre as tubas remanescentes, fatores peritoneais e condição geral da paciente.

A fertilidade feminina começa a declinar ao redor dos 29 anos e piora com o avançar da idade (19). Desta forma, muitos serviços excluem pacientes com mais de 37 anos por que sua fertilidade estará muito diminuída. Kim et al sugere que a reanastomose tubária microcirúrgica deveria ser realizada em pacientes bem motivadas e aconselhadas sobre suas chances reais mesmo que tenham até 45 anos de idade (21).

Da mesma maneira, não houve limites quanto às idades das pacientes em nosso estudo. A média de idades de nosso grupo foi de 37,86 anos (24 a 45 anos), sendo uma média mais alta do que de outros estudos (21). No presente estudo a taxa de gravidez foi de 55,88%, entretanto, não foi possível avaliar separadamente o grupo entre 40 e 45 anos devido a uma perda do seguimento. Contudo, alguns estudos encontraram diferença estatística significativa entre seus grupos acima e abaixo de 40 anos de idade. (15,21)

Diversos autores (1,21) levam em consideração o tamanho da tuba antes e após sua reanastomose para avaliar as taxas de recanalização e de gestação. Entretanto, Yoon et al (15) não encontrou diferença significativa com relação às taxas de gestação quando considerados o tamanho da tuba, o local da anastomose ou a necessidade para um procedimento cirúrgico concomitante para outras patologias pélvicas com o miom as uterinos, endometriose ou adesões pélvicas.

As diferentes taxas de gestação associadas aos diferentes métodos de esterilização são explicadas pela localização da anastomose, do grau de destruição tecidual, formação de fibrose após a esterilização e da dificuldade de realização da anastomose. Entretanto, Kim (1) não observou diferença estatística significante quando correlacionou os métodos de

esterilização em seu grupo de 1118 pacientes, o que fez com que nosso grupo também não utilize este parâmetro.

Contudo, o método de esterilização tubária prévia e as características sócio-econômicas das pacientes podem refletir nos principais motivos que contra-indicaram a anastomose tubária. Como o observado em nosso estudo, os motivos mais prevalentes que impediram a realização da anastomose foram: obstrução tubária comual com 23,8%, aderências extensas com 19% e hidrossalpinge com 14,2%, o que demonstra que foram realizadas técnicas de esterilização agressivas e extensas que podem ter comprometido os resultados da anastomose pós-operatórios.

As taxas de gravidez ectópica publicadas variam de 2 a 58% (21). Os fatores que estão relacionados com tal morbidade parecem ser perdas das dobras da mucosa, polipose e fibrose (21). É importante ressaltar que observamos um a diferença significativa ( $p=0,023$ ) entre as taxas de gravidez, as que não conseguiram engravidar e às de gestação ectópica quando considerado o tempo decorrido entre a realização da salpingotripsia e a reanastomose. Desta maneira, acredita-se que quanto maior o tempo após a esterilização, maior a chance de ocorrer fibrose ou outras manifestações que possam alterar a mucosa tubária e levar a uma gestação ectópica. Assim como alguns estudos que demonstram que quanto maior o tempo entre a esterilização e a reanastomose, menores são as taxas de gestação (15,21), em nosso estudo observamos diferença significativa entre a média de tempo do grupo que conseguiu engravidar e àquele que não conseguiu.

A taxa de arrependimento após esterilização definitiva encontrada pelo nosso grupo em outro estudo (9), está dentro dos valores publicados na literatura mundial (1).

É importante ressaltar os novos métodos que têm sido utilizados para a reanastomose tubária como a realização desta totalmente por via laparoscópica. A princípio com taxas muito baixas de gestação e de recanalização (22,23,24), mas agora cada vez mais com resultados promissores com taxas de gravidez variando de 50 (25) – 87,5% (18) e taxas de permeabilidade tubária que chegam a até 88,8% (15) tem feito com que cada vez mais, um número maior de grupo têm realizado esta técnica. Apesar disto, a maior dificuldade técnica e o maior tempo cirúrgico (15,16,17,18,23) ainda não o tomaram o método de escolha.

Tendo em vista os nossos resultados, a microcirurgia tubária a despeito dos progressos nas técnicas de fertilização assistida segue sendo a técnica de escolha para pacientes laqueadas. O tempo decorrido entre a laqueadura e a sua reversão deve ser levado em consideração (quanto maior o tempo, menores as taxas de gestação). A técnica cirúrgica empregada é fundamental no sucesso da reconstrução.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To describe the experience in microsurgical tubal anastomosis with previous laparoscopic evaluation in 66 patients and to review the characteristics, pregnancy rates,

tubal recanalization and other factors that had influenced the results.

**MATERIAL AND METHODS:** Between January of 1991 and July of 2003, 66 patients had been evaluated about the possibility of reversion of previous tubal sterilization, in the Discipline of Gynecologia and Obstetricia of the ABC School of Medicine.

**RESULTS:** Of the 66 patients who had been submitted to the diagnostic laparoscopy, 21 (31,81%) had had tubal reanastomosis contraindicated, being the main factors of this contraindication: conual tubal blockage (23,8%), extensive tacks (19%) and hidrossalpinge (14,2%). Of the 45 remaining patients (68,18%) reanastomosis was carried through. With an average of ages of 37,86 (+/-3,6) years and with an interval of medium of time of 8,17 (+/-3,4) years between the sterilization and its reversion. The recanalization rates was of 71,11% (32/45). Of the 45 patients, 11 had not come back to the clinic, materialize a tax of 24,4% of loss of follow up. It had a tax of 64,7% pregnancy (22/34) being 8,82% of ectopics.

**CONCLUSION:** As seen in our results, the tubal microsurgery despite of the progress os assisted fertilization stil is the gold standart tecnique for patients who had benn submitted to tubal sterilization.

**UNITERMS:** Tubal sterilization, tubal reversal, microsurgical reversal, tubal anastomosis, pregnancy rates.

## Referências Bibliográficas

- Kim SH; Shim CJ; Kim JG; Moon SY; Lee JY; Chang YS. Microsurgical reversal of tubal sterilization: a report on 1118 cases. *Fertil Steril*. 1997 68: 865-870.
- Froing FC: A new method of insuring sterility following cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1924 8: 335-39.
- Uchida H: Uchida tubal sterilization. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 121: 153-56.
- Kroener W F Jr: Surgical sterilization by fimbriectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 83: 572-75.
- Hulka JF; Omran KF. Comparative tubal occlusion: ring and spring loaded clips. *Fertil Steril*. 1972 23: 633-36.
- Yoon FB; Wheeless CR; King T. A preliminary report on a new laparoscopic sterilization approach: the silicone rubber band technique. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 120: 132-36.
- Gomel V. Profile of women requesting reversal of sterilization. *Fertil Steril*. 1978 30: 39-44.
- Stiegler AM; Hulka J; Peretz A. Reversibility of female sterilization. *Fertil Steril*. 1985 43: 499-510.
- Barbosa CP; Peline EAJ e col. Avaliação do grau de insatisfação pós-laqueadura tubária em São Bernardo do Campo. *Reprodução*. 1994 9: 159-62.
- Barbosa CP; Peline EAJ e col. Avaliação do grau de insatisfação pós-laqueadura tubária no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina do ABC. *Reprodução e Climatério*. 1997 12: 154-60
- Hulka JF; Halme J. Sterilization reversal: results of 101 attempts. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 159: 767-774.
- Palm er R; Douren-Rollier AM; Audebert A. La sterilization volontaire en France et dans le monde. Masson, Paris, 1981.
- Church CA; Geller JS. Voluntary female sterilizations: number one and growing. *Population Reports Series C No.10* Population Information Program me, Johns Hopkins University, Maryland. 1991:1-23.
- Posaci C; Camus M; Osmanagaoglu K; Devroey P. Tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: clinical options. *Hum an Reproduction*. 1999 14: 120-136.
- Yoon TK; Sung HR; Kang HG; Cha SH; Lee GN; Cha KY. Laparoscopic tubal anastomosis: fertility outcome in 202 cases. *Fertil Steril*. 1999 72: 1121-1126.
- Cha SH; Lee MH; Kim JH; Lee CN; Yoon TK; Cha KY. Fertility outcome after tubal anastomosis by laparoscopy and laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1999 8: 348-52.
- Dubuisson JB; Swolin K. Laparoscopic tubal anastomosis (the one stitch technique): preliminary results. *Hum Reprod*. 1995 10: 2044-6.
- Dubuisson JB; Chapron C. Single suture laparoscopic tubal re-anastomosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1998 10: 307-13.
- Lopes JRC; Donadio N e col. Infertilidade Conjugal – Manual de Orientação – FEBRASGO. 1997. Disponível em: URL: <http://www.sogesp.com.br/protocolos/m anuais/infertilidade/cap02.html>. Acessado em Setembro 20, 2004.
- Gomel V; Swolin K. Salpingostomy: microsurgical technique and results. *Clin Obstet Gynecol*. 1980 23: 1243-58.
- Kim JD; Kim KS; Doo JK; Rhyeu CH. A report on 387 cases of microsurgical tubal reversals. *Fertil Steril*. 1997 65: 875-879.
- Sedbon E; Bouquet de Jolinière J; Boudoris O. Tubal desesterilization through exclusive laparoscopy. *Hum Reprod*. 1989 4: 158-159.
- Reich H; McGlynn F; Parente C. Laparoscopic tubal anastomosis. *J Am Assoc Gynecol Laparoscopists*. 1993 1: 16-19.
- Dubuisson JB; Chapron C et al. Sterilization reversal: fertility results. *Hum Reprod*. 1995 10: 1145-1151.
- Cetin MT; Demir SC; Toksoz L; Kadayifci O. Laparoscopic microsurgical tubal reanastomosis: a preliminary study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002 7: 162-6.

# Eficácia do Tratamento Quimioterápico para Tumores de Células Germinativas de Ovário com Preservação da Fertilidade. Relato de um Caso e Revisão de Literatura.

The Efficacy of Chemotherapy in the Treatment of Germ Cell Tumors of the Ovary With Preservation of Fertility. Case Report and Literature's Review.

Ana Cristina Isa<sup>1</sup>, Ana Paula Dergham<sup>1</sup>, Ricardo Theodoro Beck<sup>2</sup>

## RESUMO

As neoplasias malignas de ovário representam a principal causa de mortalidade por câncer no sexo feminino. As neoplasias de células germinativas constituem 15 a 20% das neoplasias de ovário, dos quais o disgerminoma é o principal representante. O objetivo do presente estudo foi relatar um caso de disgerminoma em uma mulher jovem com infertilidade e revisar a literatura sobre a eficácia da quimioterapia como o método de tratamento de tumores de células germinativas de ovário possibilitando a preservação da fertilidade. **RELATO DO CASO:** Paciente de 27 anos com infertilidade há 4 anos. Procurou um a clínica de Reprodução Humana em Curitiba. Negava antecedentes morbidos progressos. Menarca aos 14 anos, ciclos menstruais irregulares, com duração de 4 a 5 dias em quantidade II (3 a 5 absorventes por dia). GAI, curetagem em 28/07/2000. Não apresentava nenhum a alteração ao exam e ginecológico. A ecografia pélvica evidenciou um cisto de retenção ovariano. Foi encaminhada à videolaparoscopia e à ooforectomia unilateral. O AP evidenciou um disgerminoma. A paciente foi submetida a 3 ciclos de quimioterapia com bleomicina, etoposide, cisplatina. Cinco meses depois apresentou BHCG+. Concluiu-se que a quimioterapia é uma opção eficaz no tratamento dos tumores de células germinativas, contudo, maiores estudos são necessários para a escolha de um esquema cada vez mais seguro, com menos efeitos colaterais e preservação da fertilidade.

**PALAVRAS CHAVES:** disgerminoma, quimioterapia, fertilidade.

## Introdução

As neoplasias malignas do ovário, embora pouco frequentes, representam a maior causa de morte por câncer do sistema reprodutor feminino, em populações com bom desenvolvimento sócio-econômico. Os tumores das células germinativas constituem 15 a 20% das neoplasias do ovário acometendo principalmente crianças e mulheres jovens. Destes, aproximadamente 5 a 10% são tumores malignos e limitam-se, na maioria das vezes, ao comprometimento ovariano unilateral.<sup>1</sup>

Os tumores das células germinativas podem ser classificados histologicamente em disgerminomas, teratomas, carcinomas em brionários, coriocarcinomas, gonadoblastomas, tumores do seio endodêmico e tumores mistos de células

germinativas. Cada um possui com portamento e potencial de malignidade variáveis e, portanto, diferem entre si na sua terapêutica.<sup>1</sup>

O disgerminoma é o tumor maligno mais comum das células germinativas, representando quase metade deste grupo e 2% das neoplasias malignas do ovário. Na grande maioria acomete pacientes da segunda e terceira décadas, fato este que deve ser bem analisado, devido ao futuro reprodutivo destas mulheres.<sup>1</sup>

O tratamento do disgerminoma é em geral cirúrgico. Há 20 anos, consistia em histerectomia total associada com salpingooforectomia bilateral, mas as taxas de sobrevivência eram baixas. Na última década, a quimioterapia tornou-se viável, substituindo o tratamento cirúrgico radical. A quimioterapia aumentou as taxas de sobrevivência de pacientes com tumores em estágios avançados além de proporcionar a preservação da função reprodutiva das mulheres jovens.<sup>2</sup>

O objetivo do presente estudo foi relatar um caso de disgerminoma em uma mulher jovem com infertilidade e revisar a literatura sobre a eficácia da quimioterapia como o método de tratamento de tumores de células germinativas de ovário possibilitando a preservação da fertilidade.

<sup>1</sup>Acadêmicas de Medicina do 5º Ano da Faculdade Evangélica do Paraná

<sup>2</sup>Médico Ginecologista e Obstetra. Especialista em Reprodução Humana. Professor Responsável pela Disciplina de Reprodução Humana da Faculdade Evangélica do Paraná.

Ana Cristina Isa

Av. República Argentina, 3292 Cep 80610260. Portão- Curitiba-Paraná

Tel: 41- 3451739/ 91664276

Icrisana@Yahoo.Com.Br

Trabalho Realizado na Faculdade Evangélica do Paraná e Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

## Relato do Caso

Paciente M.C.G.A., 27 anos, sexo feminino, casada, natural de Curitiba, residente em Curitiba, do lar, procurou uma clínica de Reprodução Humana com a queixa de infertilidade. Há quatro anos tentava engravidar sem sucesso. Negava rubéola, doença sexualmente transmissível (DST), tuberculose, cirurgias prévias, uso de medicamentos, fumo ou drogas, presença de processos alérgicos e tratamentos anteriores. Menarca aos 14 anos, ciclos menstruais irregulares com duração de 4 a 5 dias em quantidade II (3 a 5 absorventes por dia), negava distúrbios e tensão pré-menstrual. Gestação I, abortamento I (GIAI), submetida a curetagem em 28/07/2000. Fez uso de anticoncepcional hormonal oral (ACHO) por 6 a 7 anos aproximadamente e dispositivo intra-uterino (DIU) por 45 dias. Ao exame ginecológico não apresentava nenhuma alteração. Foram realizados os seguintes exames complementares: dosagem de TSH, T3, T4 livre, hemograma, VHS, FAN, PCR, CMV IgG e IgM, listeriose. Todos estavam normais exceto a presença de IgG + IgM - para toxoplasmose. A ecografia realizada neste período evidenciou um cisto de retenção ovariano. A paciente foi então encaminhada à videolaparoscopia que constatou a presença de um tumor de ovário. A anatomia patológica (AP) por congelação intraoperatória mostrou um tumor borderline. Realizou-se ooforectomia e a peça, encaminhada para AP, evidenciou um disgerminoma. Descrição do AP: ovário esquerdo parcialmente lacerado com 7x 6x 2,5cm, superfície externa rósea-acinzentada lisa e brilhante; aos cortes o tecido é elástico, amolecido, ora frável, pardacento semelhante em toda a sua extensão. Presente ainda, área de estroma ovariano remanescente, exibindo lesão cística amarelada com conteúdo heterogêneo com 1,5 cm de diâmetro aproximadamente. A paciente foi encaminhada para quimioterapia. O esquema utilizado foi três ciclos das seguintes drogas: bleomicina 30 UI nos dias 1, 8 e 30; cisplatina 33 mg e etoposide 165 mg, ambos nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 (BEP). Após o tratamento quimioterápico, a paciente foi submetida a um second look por videolaparoscopia não evidenciando massa tumoral. Apresentou-se com queixa de fogachos. Prescreveu-se estrógeno associado a progesterona. Cogitou-se a hipótese de destruição da função ovariana. Três meses depois, o FSH no sétimo dia do ciclo era 2,5. Dois meses depois, apresentou um BHCG +. Realizou um pré natal sem intercorrências evoluindo com gestação a termo, cesárea. Recém nato feminino, APGAR 9-10.

## Discussão

O principal objetivo no tratamento de tumores de ovário é obter a cura com esquemas menos agressivos, preservando ao máximo a função reprodutiva da mulher. Vale a pena ressaltar a importância deste fato, visto que a maioria dessas mulheres são nuparas. Por isso, diversas pesquisas têm sido realizadas com o intuito de se obter o melhor tratamento. No entanto, há poucas informações sobre a preservação da função reprodutiva de mulheres jovens que são tratadas de modo

conservador em tumores malignos de células germinativas de ovário, principalmente quando a quimioterapia é utilizada.<sup>2</sup>

A quimioterapia trouxe novas expectativas para o sucesso no tratamento dos tumores de células germinativas. No manejo de tumores de células germinativas de ovário, a maioria das pacientes recebem a combinação de poliquimioterápicos neo ou adjuvantes. Fatores tais como: tipo, dose do agente citotóxico, com combinações utilizadas e a duração da quimioterapia influenciam na incidência de disfunção ovariana. Para tal, alguns autores preconizam análogos de GnRH.<sup>3</sup>

Em 1980, os tumores de células germinativas de ovário eram tratados com regime de PVB (vinblastina, bleomicina e cisplatina). Subseqüentemente, baseado em estudos de tumores testiculares, foi demonstrado alta eficácia e baixa toxicidade da bleomicina, etoposide e cisplatina (BEP).<sup>4</sup> Este esquema tem sido preconizado para tumores metastáticos de células germinativas, incluindo o disgerminoma. Com uma média de seguimento de 2 anos, 17 das 18 pacientes com disgerminomas em estádios avançados tratados com base neste esquema mostraram-se livres da doença.<sup>4,5</sup>

Em 1988, Gershenson DM relatou que 68% das mulheres que receberam quimioterapia para tumores malignos de células germinativas mantiveram menstruações regulares após término do tratamento e 83% destas, assim se mantiveram na preservação.<sup>6</sup> Mais recentemente, outros autores têm descrito a função reprodutiva de jovens após quimioterapia. Perrin LC *et al* reportou gestações normais com recém-natos saudáveis em 7 de 29 mulheres que receberam quimioterapia.<sup>7</sup> Ezzat A *et al* descreveram 44 pacientes com preservação da fertilidade após tratamento para tumores de células germinativas, dentre as quais ocorreram 16 gestações normais.<sup>8</sup> Brewer M *et al*, em 1999, observaram que 71% de mulheres jovens com disgerminomas que foram tratadas com bleomicina, etoposide e cisplatina mantiveram função menstrual normal após a quimioterapia. Após 7 anos de seguimento, ocorreram 5 gestações em um total de 14 pacientes.<sup>9</sup>

A paciente do presente estudo recebeu o mesmo esquema quimioterápico utilizado por Brewer M *et al* e manteve a função reprodutiva. Engravidou três meses depois com gestação a termo e recém-nato normal. Todavia, é necessário um seguimento desta paciente afim de conhecer o efeito da quimioterapia a longo prazo. Kanazawa K *et al* relataram que apenas 3 de 29 pacientes que receberam quimioterapia apresentaram disfunção menstrual.<sup>10</sup> Em 2001, Zanetta G *et al* concluíram que esquemas quimioterápicos para tumores germinativos ovarianos permitem o retorno da função ovariana após poucos meses do término do tratamento.<sup>2</sup>

Pawinski A *et al* estudaram o uso do esquema cisplatina, vinblastina e bleomicina (PVB) obtendo bons resultados no tratamento do disgerminoma. No entanto, o esquema BEP tem potência semelhante, menos efeitos tóxicos e deve ser preferido.<sup>11</sup>

Dark GG *et al*, em 1997, concluiu que o uso de quimioterapia adjuvante deve ser evitada pelo potencial de complicações como o leucemia secundária e infertilidade.<sup>12</sup>

Este estudo concluiu que a quimioterapia é uma opção eficaz no tratamento dos tumores de células germinativas,

contudo maiores estudos são necessários para a escolha de um esquema cada vez mais seguro, com menos efeitos colaterais e preservação da fertilidade.

---

## ABSTRACT

Tumoral malignant cells of the ovary represent the main cause of mortality by cancer in female sex. Germ cells tumors build up 15 to 20% from ovary's tumors. Dysgerminoma is the major representant. The aim of this study was to report a case of dysgerminoma in a young woman with infertility and to review the literature about the efficacy of chemotherapy as a therapy for germ cells tumors of the ovary and preservation of fertility. Case report: 27 years old patient with a 4 year infertility. She looked for a clinic of human reproduction at Curitiba. She had no unhealthy background. She presented menarche with 14 years old, with irregular cycles, during about 4 to 5 days and quantity II (3/5 absorbents/day), pregnancy I, miscarriage I, curetage in 2000 July 28<sup>th</sup>. She didn't present any alteration in the gynecologic exam. The pelvic ecografy presented an ovarian retention cyst. She was refered to videolaparoscopy and an unilateral ooforectomy was performed. The pathology showed up a dysgerminoma. The patient was submit to three cycles of chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin. Five months later she achieved pregnancy. Conclusion: Chemotherapy is an effective option for the treatment of germ cells tumors, but, improved studies are necessary for safer conclusions, with less side effects and preservation of fertility.

**KEYWORDS:** dysgerminoma, chemotherapy, fertility.

---

## Referências Bibliográficas

- Halbe HW. Tratado de ginecologia Hans Wolfgang- 3º ed- São Paulo: Roca, 2000; volum e 3:2252-62.
- Zanetta G, Bonazzi C, Cantù MG, Bini S, Locatelli A, Bratina G *et al*. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1015-20
- Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Sahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Human Reprod* 1996; 11:1620-6.
- De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer-Principles e Practice of Oncology*. 6º edição. Philadelphia: Library of Congress Cataloging in Publication Data, 2001: 1626-28.
- Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. *Clinical Oncology*. New York: Library of Congress Cataloging in Publication Data, 1995: 1610-11.
- Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6:270-5.
- Perrin LC, Low J, Nicklin JL, Ward BG, Crandon AJ. Fertility and ovarian function after conservative surgery for germ cell tumors of the ovary. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1999; 39:243-45.
- Ezzat A, Raja M, Bakri Y, Subhi J, Memon M, Schwartz P *et al*. Malignant ovarian germ cell tumours: A survival and prognostic analysis. *Acta Oncol* 1999; 38:455-60.
- Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE, Mitchell MF, Silva EG, Wharton JT. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2670-75.
- Kanazawa K, Suzuki T, Sakumoto K. Treatment of Malignant Ovarian Germ Cell Tumors with Preservation of Fertility, reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:244-48.
- Pawinski A, Favalli G, Ploch E, Sahnoud T, van Oosterom AT, Pecorelli S. PVB chemotherapy in patients with recurrent or advanced dysgerminoma: a Phase II study of the EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10(5):301-5.
- Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ. Surveillance Policy for stage I Ovarian Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 620-4.

# Síndrome da Hiperestimulação Ovariana como Complicação da Mola Hidatiforme

Ovarian Hyperstimulation Syndrome as Hydatidiform Mole Complication

Daniela Angerame Yela, Ilza Maria Urbano Monteiro, Jose Roberto Erbolatto Gabiati, Aloisio Bedone

## RESUMO

A síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO) é caracterizada por uma importante transudação de líquido do espaço intravascular para o terceiro espaço. Em geral, ela é uma complicação de técnicas de reprodução assistida. A SHO é um evento extremamente raro em gestações espontâneas e, contrariamente ao que se esperaria, mais raro ainda em gestações molares. Relatamos o caso de uma mulher de 27 anos, com gestação molar de 9 semanas e com ecografia que evidenciava inúmeros cistos tecalutênicos em ambos os ovários que foi submetida a esvaziamento a vácuo da cavidade uterina e 5 dias após o esvaziamento desenvolveu um quadro de SHO severa. A paciente evoluiu com taquicardia, distensão abdominal, dispnéia, oligúria, derrame pleural e ascite. Ela foi submetida a três paracenteses de alívio e à punção dos cistos tecalutênicos, guiados por ultra-som. Posteriormente, foi submetida a laparotomia exploradora por suspeita de torção anexial. A paciente ficou internada por 30 dias sendo que uma semana na Unidade de Cuidados Intensivos. Foram necessários dois meses para o desaparecimento dos cistos tecalutênicos, em bora ecograficamente o ovário apresenta-se multifolicular e 5 meses para a regressão completa do BHCG.

**UNTERMOS:** mola hidatiforme, síndrome da hiperestimulação ovariana, cisto tecalutênico.

## Introdução

A síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO) caracteriza-se por saída de líquido do espaço intravascular para o terceiro espaço. Em geral, ela é decorrente de uma complicação de ciclos de gestação induzidos<sup>1</sup>.

A SHO é classificada em leve, moderada e severa de acordo com critérios clínicos. A incidência de SHO em casos de indução da ovulação é 5 a 10% dos ciclos de SHO leve e 0,2 a 0,5% dos ciclos da SHO severa e em casos de reprodução assistida de 2 a 4% de SHO moderada e 0,1 a 0,5% de SHO severa<sup>1</sup>.

Na gestação espontânea a SHO é um evento raro e mais incomum em gestações molares<sup>2</sup>.

Este trabalho relata um caso de gestação molar que evoluiu com SHO severa.

## Relato do caso

Paciente de 27 anos, terçigesta, secundípara, que chegou ao serviço com história de amenoréia de 2 meses e san-

gramento via vaginal há 3 semanas. Ao exame, a paciente encontrava-se descorada, com útero aumentado para 20 semanas e sangramento via vaginal ativo e em moderada quantidade.

Os exames complementares mostravam um BHCG de 1.757.160,0m UI/ml, hemoglobina de 6,3g/ml, hematócrito de 18,1% e ecografia cujo laudo apresentava o útero de volume aumentado com conteúdo ecogênico de aspecto de cachos de uva em seu interior – doença trofoblástica gestacional – e ovários aumentados de volume com múltiplas imagens anecóides – cistos tecalutênicos.

Frente ao quadro, a paciente foi submetida a esvaziamento a vácuo da cavidade uterina com saída de grande quantidade de material (vesículas). A paciente evoluiu bem e teve alta após dois dias do procedimento.

Três dias após a alta, a paciente retornou ao serviço com queixa de aumento do volume abdominal. Ao exame encontrava-se taquicárdica e com distensão abdominal. Foi realizada a dosagem de BHCG que era de 200.690,0m UI/ml e uma ecografia que mostrava o útero de aspecto normal com ovários aumentados de volume devido à presença de cistos tecalutênicos e uma ascite moderada. A paciente foi internada com diagnóstico de síndrome da hiperestimulação ovariana para tratamento adequado.

Ela evoluiu com oligúria, dispnéia importante, derrame pleural e com grande aumento da ascite, sendo necessário a realização de paracentese de alívio guiada pelo ultrassom com saída de 1300ml de líquido citrino. Durante a internação, a paciente necessitou de outras duas paracenteses de alívio para diminuir a ascite e melhorar a sintomatologia.

Faculdade de Ciências Médicas de Campinas – Unicamp – Departamento de Tocoginecologia

Correspondência:

Daniela Angerame Yela

Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitária

Cep: 13084-881 – Campinas – SP

Fone: (019) 3788-9306

e-mail: yeladaniela@hotmail.com

Foi realizada uma punção dos cistos tecluteínicos na tentativa de melhora do quadro, mas a paciente evoluiu com piora do estado geral e foi submetida a laparotomia exploradora por suspeita de torção anexial. Na cirurgia apenas evidenciou-se os cistos ovarianos, aderências e ascite.

A paciente permaneceu internada por 30 dias sendo que durante uma semana permaneceu na Unidade de Cuidados Intensivos.

O anatomopatológico confirmou o diagnóstico de mola hidatídica e parcial.

Somente após 2 meses houve o desaparecimento dos cistos tecluteínicos, embora a ecografia mostrasse ovários multifoculares. O BHCG regrediu completamente após 5 meses.

## Discussão

A síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO) é um evento raro na gestação espontânea e mais raro na gestação molar.

Na revisão de literatura podemos observar que só há cinco casos descritos de gestação molar e SHO<sup>2,3</sup>.

Existem vários fatores que explicam a ocorrência da SHO. Dentre estes fatores podemos citar: o estrogênio, as prostaglandinas, a histamina, o sistema renina-angiotensina aldosterona, as interleucinas (IL1, IL2, IL6 e IL8), o fator de necrose tumoral  $\alpha$ , o fator de crescimento endotelial (VEGF), o fator de von Willebrand e a gonadotrofina coriônica humana<sup>4</sup>. Em nosso caso a paciente apresentava um BHCG inicial maior que um milhão, o que poderia explicar o aparecimento da SHO.

No tratamento da SHO, a paracentese é um aspecto importante. Esta é indicada nos casos de ascite volumosa e sintomática, oligúria, aumento da creatinina, queda no clearance de creatinina e hemoconcentração não responsiva ao tratamento<sup>4</sup>. Nesse caso a paciente foi submetida a três paracenteses guiadas ecograficamente devido a ascite sintomática.

Outro procedimento utilizado para o tratamento é a punção dos cistos ovarianos na SHO severa cuja função é reduzir a produção hormonal pelo ovário e diminuir a progressão da doença<sup>5</sup>. No caso relatado foi realizada a punção dos cistos sem bons resultados.

Assim, mesmo sendo infreqüente a ocorrência da SHO em gestações molares, devemos estar atentos a seu aparecimento para tratarmos de maneira adequada devido a suas graves repercussões.

hydatidiform mole of nine weeks, where the transvaginal ultrasound show several multiple luteal cysts. She was submitted evacuation of uterus and after five days introduced severe OHSS. The patient developed with tachycardia, abdominal distension, dyspnea, oliguria, pleural effusion and ascites. She was submitted of three paracentesis and transvaginal ultrasound guided of ovarian cyst aspiration. After this, she was submitted laparotomy with ovarian torsion. The patient was confined for thirty days with a week in UTL. The ovarian cyst disappeared in two months, however the ovarian kepted multicystic. The BHCG retrograded in five months.

**UNITERMS:** hydatidiform mole, ovarian hyperstimulation syndrome, luteal cyst.

## Referências bibliográficas

1. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1999; 85(1): 13-20.
2. Ludwig M, Gembuch U, Bauer O, Diedrich K. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in a spontaneous pregnancy with fetal and placental triploidy: information about the general pathophysiology of OHSS. *Human Reprod* 1998; 13(8): 2082-7.
3. Mancino P, Moretti S, Cocola M, Greco E, Bartolacci A, Russo R. Mola vesicolare. Un caso di idrotorace, espressione di complicanza non neoplastica. *Minerva Ginecol* 1999; 51(103): 103-5.
4. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58(2): 249-61.
5. Fakh H, Bello S. Ovarian cyst aspiration: a therapeutic approach to ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1992; 58(4): 829-32.

## ABSTRACT

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is characterized by massive transudation of protein-rich fluid from the vascular space into the peritoneal space. Usually, this is a complication for assisted reproduction. The OHSS is an extremely rare event in spontaneous pregnancy and in hydatidiform mole. This case is the woman of twenty-seven years older, with

## Normas Gerais

- ? Os trabalhos enviados para publicação não devem ter sido publicados, nem o serão, em outras revistas, no todo ou parcialmente. O material publicado passa a ser propriedade de **REPRODUÇÃO & CLIMATÉRIO** e dos autores, só podendo ser reproduzido com a anuência de ambas as partes.
- ? Serão aceitos artigos em português, espanhol ou inglês, ficando os textos dos mesmos sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião do corpo editorial.
- ? Todos os manuscritos serão submetidos à revisão por pelo dois pares indicados pelos editores, em sistema que preserve a identidade de autoria. Os manuscritos serão revisados por colegas, respeitando-se os direitos autorais.
- ? As datas de recebimento e de aceitação definitiva do trabalho constarão, obrigatoriamente, ao final do mesmo, quando de sua publicação.
- ? Os originais e as ilustrações publicadas não serão devolvidos aos autores.
- ? Os trabalhos enviados devem pertencer a uma das seguintes categorias: Trabalho Original, Relato de Casos, Carta ao Editor e Comunicações Breves. Além disso, serão publicados também Artigos de Atualização, Opinião, Resumos, Comentários de Artigos Publicados, Debates e Editoriais. Os temas a serem abordados devem ser de interesse da área de Reprodução e Climatério, com as seguintes subseções: Anticoncepção, Climatério, Urologia/Andrologia, Endoscopia, Endocrinologia, Sexologia, Infertilidade, Fertilidade Assistida, Investigação Básica e Fisiologia da Reprodução.
- ? Recomenda-se o número máximo de autores de cada manuscrito em seis. Trabalhos de autoria coletiva deverão ter os responsáveis especificados; trabalhos colaborativos deverão ter com o autores os investigadores principais, sendo que os demais colaboradores poderão ser citados na seção Agradecimentos ou como Informações Adicionais de Autoria. A co-autoria só é justificada pela contribuição substancial, seja para a concepção, planejamento, análise e interpretação dos dados, seja na redação ou revisão crítica do trabalho. Participação apenas na aquisição de fundos, coleta de dados ou chefiar não justificam a autoria.
- ? Publicações secundárias: Trata-se de uma mesma publicação já publicada em outra língua ou outro país, e que pode ter sua re-publicação justificável. De acordo com convenção internacional, as seguintes condições precisam ser atendidas: os autores devem receber aprovação de ambas as revistas; a prioridade da publicação primária deve ser respeitada, com um intervalo mínimo de publicação de uma semana; a revista da publicação secundária destina-se a diferente grupo de leitores, e o texto pode ser resumido; a versão secundária reflete fielmente os dados da versão primária; uma nota na página título da versão secundária informa aos leitores que o artigo já foi publicado, dando a referência original. Reprod Clim incentiva este tipo de publicação dos autores brasileiros.

- ? **Conflito de interesses:** No sentido de preservar o direito do leitor, todas as situações que envolvam a participação de Indústrias Farmacêuticas, de agências de financiamento ou eventuais relações de trabalho que porventura constituam algum conflito devem ser mencionadas.

## Encaminhamento dos Originais

- ? Os originais deverão ser encaminhados para a SBRH - Alameda dos Jurupis 943 sala 146-Moema São Paulo SP, sbrh@ig.com.br. Podem ser encaminhados por internet, endereço sobrage@sobrage.org.br, mas 2 cópias em papel devem ser enviadas separadamente. Para agilizar, forneça o endereço eletrônico do autor de correspondência.
- ? Após aceitação definitiva, deverá ser feita carta assinada por todos os autores, fazendo menção que o manuscrito não foi publicado anteriormente (ou fazendo menção a publicação secundária, com carta da publicação original), e dizendo concordar com a publicação e transferência de *copyright* para Reprodução & Climatério.
- ? Recomenda-se aos autores conservar uma cópia do manuscrito, para o caso de eventual extravio ou para referências futuras.
- ? Enviar um original, com figuras e tabelas, e 2 cópias completas. Para a publicação final, deve-se enviar obrigatoriamente disquete contendo o texto e figuras (não é necessário enviar o texto digitalizado antes da aprovação final do trabalho). Na capa do disquete, especificar nome do 1º autor e programa usado (apenas compatíveis com IBM PC, de preferência programa *Word for Windows*).
- ? Caso o editor remeta o trabalho para eventuais correções, os autores devem enviar uma carta-resposta comentando as críticas, aceitando-as ou não, assim como uma nova versão do trabalho com destaque para as modificações efetuadas.

## Preparo dos Manuscritos

- ? As instruções para preparo dos originais incorporam as normas contidas na última versão do *Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals* (Ann Intern Med 1997;126:36-47).
- ? Os originais deverão ser escritos na ortografia oficial, datilografados em folha de papel A4 com espaço duplo e margem de 3 cm de cada um dos lados, em páginas numeradas. Limite o tamanho do trabalho: Originais – 18 páginas, máximo de 25 referências; Atualização – 15 páginas, máximo de 30 referências; Relato de casos e Comunicações breves – 10 páginas, máximo de 10 referências. Empregar fonte Times New Roman, tamanho 12. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou

- nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas. Quando usar siglas não habituais, explicá-las na primeira vez que surgirem.
- ? Os originais enviados deverão conter as seções abaixo discriminadas, salvo situações não aplicáveis. Por favor subdivida o manuscrito na seguinte seqüência:
- ? Página de Rosto: título do trabalho em português e em inglês (o título deve ser curto e compatível com objetivos e conclusões do trabalho), título conciso (com 2 a 3 palavras, para constar no alto da página); nomes completos dos autores, nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido (não mencionar títulos acadêmicos dos autores), nome e endereço do autor de correspondência e informações relativas a eventuais conflitos de interesse (em casos sem conflitos, fazer menção ao fato).
- ? Resumo: Informar sobre os pontos principais, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho, com métodos, estatística e resultados. Deverá ser estruturado, contendo Objetivos, Material e Métodos ou Casuística, Tipo de Estudo, Resultados, Conclusões, Unitemos (pelo menos 3, de acordo com os termos do *Medical Subject Headings (Index Medicus)* ou da versão em português da BIREME. Evitar no resumo abreviações e referências bibliográficas. Limitar o resumo em 200 palavras. Acrescer ainda um Resumão Conciso, que consiste em 2 a 3 linhas com as principais conclusões do trabalho, e será colocado junto ao índice da revista. Para Relatos de Casos, Comunicações Breves e Artigos de Atualização, não há necessidade que o resumo seja estruturado.
- ? Abstract: versão do texto do resumo, também acompanhado de *Uniterms*.
- ? Introdução: exponha os motivos do trabalho e as premissas principais, mostrando a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, mas sem revisão extensa da literatura.
- ? Material e Métodos ou Casuística e Metodologia: definir o tipo de estudo (prospectivo, retrospectivo, ensaio clínico ou experimental, seleção de casos, tipos de controles). Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Caso seja metodologia já descrita, dê a referência com descrição resumida do método. Descreva os métodos estatísticos. Informe sobre aprovação por Comitê de Ética credenciado junto ao CONEP.
- ? Resultados: apresente os resultados em seqüência lógica, com textos, tabelas e figuras, sem repetir informações. Apresente somente os dados relevantes do estudo e que deverão ser discutidos. Evite o uso excessivo de tabelas, que deverão ser numeradas em algarismos arábicos, com título explicativo do conteúdo. Não se colocam traços verticais, e limitem-se os horizontais a um acima da tabela e um ao final. As figuras, fotografias em preto e branco e desenhos serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa.
- ? Para Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais. Para Comunicações Breves, não há necessidade de seções, mas deve-se seguir a mesma seqüência de apresentação.
- ? Discussão: destaque as informações novas e originais obtidas, sem repetir dados detalhados dos resultados (evitar citação de tabelas e figuras, assim como o números). Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando as diferenças. Comente sobre eventuais limitações do estudo. Inclua as implicações e repercussões do estudo.
- ? Agradecimentos: dirigidos a pessoas que tenham colaborado, mas cuja contribuição não justifique a co-autoria, ou a Instituições, pessoas ou órgãos mantenedores que tenham dado apoio material.
- ? Referências Bibliográficas: todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use estes números para citações no texto. Evite número excessivo, dando preferência àquelas publicadas mais recentemente e em periódicos de mais fácil acesso. Evite comunicações pessoais ou dados não publicados. Artigos aceitos para publicação podem ser citados, constando a revista seguido de *in press*. As revistas deverão ser abreviadas de acordo com o estilo do *Index Medicus* (obtido também no site <http://www.nlm.nih.gov>). Todos os autores devem ser citados, exceto em artigos com mais de 6 autores. Neste caso, citar os seis primeiros acrescentando *et al.* O estilo deve seguir os exemplos:
- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-4.
- Nahas EAP, Pontes A, Nahas Neto J, Traiman P, Luca L, Abbade J. Efeitos da atividade física e da tibolona sobre a densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. *Reprod Clim* 2001;16:47-52.
- Souza C, Almeida I, Reginatto F, Cunha Filho J, Facin A, Silva Y, et al. Comparação entre as medidas de dor da histerosonografia e histerossalpingografia em pacientes inférteis. *Reprod Clim* 2001;16:43-6.
- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.
- Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.
- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.
- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.
- Norman LJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.
- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):24 screens]. Available from: URL: <http://www.eide.gov/neid/ID/eid.htm>