

Reprodução & Climatério

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

Editor

Mario Cavagna

Co-editor

Leopoldo de Oliveira Tso

Editores Associados

Eduardo Pandolfi Passos

João Sabino Pinho Neto

Paulo Spinola

Editores Anteriores

Araken Irerê Pinto

Dirceu Mendes Pereira

Edmund Chada Baracat

Nelson Vitiello

Nilson Donadio

Nilson Roberto de Melo

Newton Eduardo Busso

Marcos Felipe Silva de Sá

Rui Alberto Ferriani

Conselho Editorial

Aarão Mendes Pinto Neto, Campinas, SP

Agnaldo Pereira Cedenho, São Paulo, SP

Alberto Soares Pereira Filho, Rio de Janeiro, RJ

Alkindar Soares, Rio de Janeiro, RJ

Almir Antonio Urbanetz, Curitiba, PR

Álvaro Petracco, Porto Alegre, RS

Anaglória Pontes, Botucatu, SP

Angela Maggio da Fonseca, São Paulo, SP

Aroldo Fernando Camargos, Belo Horizonte, MG

Artur Dzik, São Paulo, SP

César Eduardo Fernandes, São Paulo, SP

Edmund Chada Baracat, São Paulo, SP

Eduardo Leme Alves da Motta, São Paulo, SP

Elsimar Metzner Coutinho, Salvador, BA

Fernando Freitas, Porto Alegre, RS

Gilberto Costa Freitas, São Paulo, SP

Hans Wolfgang Halbe, São Paulo, SP

Hugo Maia Filho, Salvador, BA

João Carlos Mantese, São Paulo, SP

José Carlos de Lima, Recife, PE

José Mendes Aldrighi, São Paulo, SP

Juliano Augusto Brum Scheffer, Belo Horizonte, MG

Lucas Vianna Machado, Belo Horizonte, MG

Marco Aurélio Albernaz, Goiânia, GO

Marcos Felipe Silva de Sá, Ribeirão Preto, SP

Maria Celeste Osório Wender, Porto Alegre, RS

Maria Yolanda Makuch, Campinas, SP

Mario Cavagna, São Paulo, SP

Marta Finotti, Goiânia, GO

Maurício Simões Abrão, São Paulo, SP

Newton Eduardo Busso, São Paulo, SP

Nilson Roberto de Melo, São Paulo, SP

Polimara Spritzer, Porto Alegre, RS

Ricardo Baruffi, Ribeirão Preto, SP

Ricardo Melo Marinho, Belo Horizonte, MG

Rogério Bonassi Machado, São Paulo, SP

Ronald Bossemeyer, Santa Maria, RS

Rosaly Rulli Costa, Brasília, DF

Rui Alberto Ferriani, Ribeirão Preto, SP

Sebastião Freitas de Medeiros, Cuiabá, MT

Selmo Geber, Belo Horizonte, MG

Sonia Maria Rolim Rosa Lima, São Paulo, SP

Wagner José Gonçalves, São Paulo, SP

Conselho Editorial Internacional

Cesare Aragona, Roma, Italia

Gian Benedetto Melis, Cagliari, Italia

Paolo E. Levi Setti, Milão, Italia

Diagramação, revisão e projeto gráfico

Zeppelini Editorial Ltda.

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

Tel.(11)2978-6686

www.zeppelini.com.br



SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO HUMANA
SBRH

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

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

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

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

Diretoria Biênio 2009-2010

Presidente

Dr. Waldemar Naves do Amaral

1º Vice-Presidente

Dr. Álvaro Petracco

2º Vice-Presidente

Dr. Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade

Secretário Executivo

Dr. Artur Dzik

Secretário Adjunto

Dr. Claudio Barros Leal Ribeiro

Tesoureiro Geral

Dr. Vilmon de Freitas

Tesoureiro Adjunto

Dr. Luiz Augusto Antonio Batista

Diretor Científico

Dr. Dirceu Henrique Mendes Pereira

Presidente do Conselho de Delegados

Dr. João Pedro Junqueira Caetano

Delegados da SBRH — Biênio 2009-2010

AC - Julio Eduardo Gomes Pereira

AL - Fábio Castanheira

AP - Gisele Ghammachi

AM - Lourivaldo Rodrigues de Sousa

BA - Karina de Sá Adami Gonçalves Brandão

CE - Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues

DF - Vinicius Medina Lopes

ES - Jules White Soares Sousa

GO - Mário Approbato

MA - Evaldo Reis Silva

MT - Sebastião Freitas de Medeiros

MS - Suely de Souza Resende

MG - Rivia Mara Lamaita

PA - Nelson Luiz de Oliveira Santos

PB - Antonio Araujo Ramos Junior

PR - César Augusto Cornel

PE - Arminio Motta Collier

PI - André Luiz Eigenheer da Costa

RJ - Isaac Moise Yadid

RN - Angélica Maria Faustino de Souza

RS - Adriana Cristine Arent

RO - Marines Rodrigues Santos César

RR - José Antonio Nascimento Filho

SC - Jean Lois Maillard

SP (interior) - Antônio Hélio Oliani

SP (capital) - Nilka Donadio

SE - George Hamilton Caldas

TO - Fábio Roberto Ruiz de Moraes

Editorial

- 5 O papel do hormônio antimülleriano na avaliação da reserva ovariana
Mario Cavagna

Artigos Originais

- 7 Reversão de vasectomia microcirúrgica
Microsurgical vasectomy reversal
Felipe Brandão Corrêa de Araújo, Ricardo José Lisboa Lyra, Evandro Falcão do Nascimento
- 11 Avaliação ultrassonográfica da espessura endometrial em usuárias de terapia hormonal de baixa dose na pós-menopausa
Ultrasonographic evaluation of endometrial thickness in postmenopausal women using low-dose hormonal therapy
Luciane Maria Oliveira Brito, Brainerd Bernardes Pinto Bandeira, Ana Maria Nogueira Silva, George do Lago Pinheiro, André do Lago Pinheiro, Sinara Marques dos Santos, Maria Bethânia da Costa Chein
- 16 Avaliação das concentrações de zinco no aparelho reprodutor feminino por ativação neutrônica instrumental
Assessment of zinc concentration in the female reproductive system by instrumental neutron activation
Fernando Ramos de Carvalho, Arno Heeren de Oliveira, Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira, Ricardo Alberto Neto Ferreira, Maria Ângela de Barros Correia Menezes

Artigos de Revisão

- 19 Criopreservação de oócitos
Oocytes cryopreservation
Franciele Bona Verzeletti, Fábio Firmbach Pasqualotto
- 30 Assoalho pélvico e endometriose profunda
Pelvic floor and deep endometriosis
Caroline Tarazi Valetton, William Kondo, Maurício Simões Abrão, Vivian Ferreira do Amaral

Instruções aos autores

A Revista Reprodução & Climatério publica artigos originais, artigos de atualização, opiniões, breves comunicações, relatos de caso e cartas ao editor (no máximo 500 palavras), na área de Medicina Reprodutiva, Climatério, Ginecologia Endócrina e Sexualidade. São aceitos artigos em português, espanhol ou inglês.

Os originais devem ser encaminhados para a Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), aos cuidados do editor, exclusivamente por correio eletrônico (sbrh@terra.com.br). Eles devem ser escritos em folha A4, com espaço duplo entre as linhas e margens de 3 cm em páginas numeradas. A fonte a ser utilizada é a Times New Roman, tamanho 12.

Os originais devem ser preparados na seguinte sequência:

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

Resumo: deverá conter, no máximo, 200 palavras e, no caso de artigos originais, apresentar Objetivo, Material e métodos, Resultados, Conclusões e Unitermos. Evitar abreviações e referências bibliográficas. Deverá ser acrescentado um resumo conciso (duas ou três linhas) com as principais conclusões do trabalho, para ser colocado no índice da revista. Para artigos de atualização, comunicações breves, opiniões e relatos de casos, não é necessário que o Resumo seja estruturado.

Abstract: versão fiel do inglês do texto do Resumo, acompanhado de Unitermos.

Texto do trabalho: se for um artigo original, deverá obrigatoriamente conter Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Referências bibliográficas; outros tipos de artigo podem apresentar estrutura variável. As abreviações devem ser restritas e sempre definidas na primeira aparição no texto. Eventuais Tabelas deverão ser numeradas em algarismos arábicos, com título explicativo do conteúdo. Não devem ser colocados traços verticais, e os traços horizontais são limitados a um acima da tabela e um ao final. Figuras e Gráficos devem ser limitados ao estritamente necessário e também serão numerados em algarismos arábicos, com legenda explicativa. Tabelas, Figuras e Gráficos devem ser enviados em páginas separadas.

Referências bibliográficas: devem obedecer às normas de Vancouver. Maiores esclarecimentos poderão ser obtidos no site: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use estes números para as citações no texto. Todos os autores devem ser citados, exceto se houver mais de seis, quando os seis primeiros são seguidos pela expressão latina "et al". Observe alguns exemplos de citações:

Artigos em periódicos:

Nahas EAP, Pontes A, Nahas Neto J, Traiman P, Luca L, Abbade J. Efeitos da atividade física e da tibolona sobre a densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. *Reprod Clim*. 2001;16(1):47-52.

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

Volume com suplemento:

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

Livros:

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

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

Material eletrônico:

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

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

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

Cartas e editoriais:

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

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

O papel do hormônio antimülleriano na avaliação da reserva ovariana

Codificado por um gene situado no braço curto do cromossomo 19, o hormônio antimülleriano (AMH), ou ainda MIF (müllerian inhibiting factor) ou MIS (müllerian inhibiting substance), é uma glicoproteína de 560 aminoácidos pertencente à superfamília do fator de crescimento transformador β . Ao contrário da maioria dos marcadores de reserva folicular, o AMH tem produção exclusiva pelo ovário. Tal fato pode ser comprovado em estudos nos quais o AMH permanece em circulação por apenas três a cinco dias após ooforectomia em mulheres no menacme. O AMH é produzido quase que exclusivamente pelas células da granulosa de folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais, até que esses folículos se diferenciem o suficiente para adquirir a capacidade de se tornar dominantes. O AMH é considerado um regulador negativo dos estágios iniciais do desenvolvimento folicular, parando a ativação dos folículos primordiais e pré-antrais. Os níveis séricos de AMH são variáveis ao longo da vida da mulher. Logo depois do nascimento, seus níveis estão muito baixos, aumentando levemente perto dos dois a quatro anos de idade. Passam a ser mensuráveis durante a puberdade e, na menopausa, são praticamente indetectáveis. Durante a vida reprodutiva, estudos demonstram que suas medidas séricas têm muito pouca ou nenhuma variação durante as fases do ciclo menstrual. O AMH está entre os marcadores mais precoces da diminuição da função ovariana, em contraste com os níveis séricos de FSH, que só irão sofrer aumento expressivo quando os ciclos menstruais já forem irregulares. O AMH tem seu nível sérico gradativamente diminuído em todas as faixas etárias ao longo do tempo, tendo a capacidade de ser usado como marcador preditivo da menopausa. A menopausa parece suceder o declínio da fertilidade com um intervalo fixo, e isso mostra que mulheres que irão atingir a menopausa mais precocemente também irão sofrer perda da fertilidade mais cedo. Também parece haver correlação direta entre os níveis de AMH e a resposta ovariana à estimulação. Valores menores ou iguais a 1,26 ng/mL de AMH são altamente preditivos de baixa reserva ovariana e, conseqüentemente, ocorre menor resposta à estimulação ovariana. A mensuração dos níveis de AMH não são úteis somente para prever as más respondedoras ao estímulo ovariano com gonadotropinas e taxas de cancelamento de ciclo, mas são também indicativos de excesso de resposta e da síndrome da hiperestimulação ovariana. Dessa forma, acreditamos que a dosagem do AMH deve fazer parte da rotina da investigação feminina da infertilidade, tanto para a determinação da reserva ovariana como para individualização do esquema de estimulação ovariana em ciclos de reprodução assistida.

Mario Cavagna
Editor de Reprodução & Climatério

Leituras suplementares

Coccia ME, Rizzello F. Ovarian reserve. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1127:27-30.

La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, et al. Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(7):545-8.

La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):113-30.

Reversão de vasectomia microcirúrgica

Microsurgical vasectomy reversal

Felipe Brandão Corrêa de Araújo¹, Ricardo José Lisboa Lyra², Evandro Falcão do Nascimento³



Felipe Brandão Corrêa de Araújo é Formado pela Universidade de Pernambuco (UPE), 2004. Fez residência em Cirurgia Geral no Hospital das Clínicas, e Residência em Urologia no Hospital Getúlio Vargas, Recife (PE). Urologista da Unidade de Urologia do Real Hospital Português, Recife (PE), e Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TisBU).

Resumo

Introdução: embora a reversão de vasectomia seja amplamente executada, não existem registros que avaliem os resultados obtidos por essa cirurgia no Hospital Getúlio Vargas, em Recife (PE) (HGV-PE). **Objetivo:** avaliar a taxa de patência e compará-la entre os grupos de pacientes com intervalo de obstrução menor ou igual e superior a oito anos. **Materiais e métodos:** 21 pacientes foram submetidos à reversão de vasectomia entre março de 2007 a janeiro de 2009 no HGV-PE. Doze pacientes tinham intervalo de obstrução menor ou igual a oito anos e nove deles tinham intervalo de obstrução maior que oito anos. Foram acompanhados por um período mínimo de seis meses e realizaram pelo menos um espermograma após dois meses de pós-operatório. A patência foi definida como qualquer número de espermatozoides no espermograma. Para comparação dos grupos com relação à patência, foi aplicado o teste exato de Fisher. **Resultados:** houve uma taxa de patência em 19 (90,5%) pacientes. Os dois pacientes que não obtiveram patência pertenciam ao grupo com intervalo de obstrução superior a oito anos. Porém, os grupos não se mostraram estatisticamente diferentes com relação à patência ($p=0,171$). **Conclusões:** a reversão de vasectomia microcirúrgica realizada no HGV-PE obteve uma taxa elevada de patência que não foi influenciada pelo intervalo de obstrução.

Unitermos: reversão da esterilização; anastomose cirúrgica.

Abstract

Introduction: although vasectomy reversal has been widely performed, there are no records that allow assessing the results of this surgery in the Getúlio Vargas Hospital in Recife (PE) (HGV-PE). **Objective:** to evaluate the patency rate and compare it between groups of patients with obstructive interval less than or equal to eight years and more than eight years. **Material and methods:** Twenty-one patients underwent vasectomy reversal from March 2007 to January 2009 at the HGV-PE. Twelve patients had obstructive interval less than or equal to eight years and nine had obstructive interval greater than eight years. They were followed for a minimum period of six months and had at least one semen analysis two months after the procedure. The patency was defined as any number of spermatozoa. In order to compare the groups with respect to patency, we used the Fisher's exact test. **Results:** there was a patency rate in 19 (90.5%) patients. The two patients who did not obtain patency belonged to the group with obstructive interval greater than eight years. However, the groups were not statistically different with respect to patency ($p=0.171$). **Conclusions:** the vasectomy reversal surgery performed at the HGV-PE with microsurgical techniques achieved a high patency rate, which was not influenced by the obstructive interval.

Uniterms: sterilization reversal; anastomosis, surgical.

¹ Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU-PE) – Recife (PE), Brasil.

² Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU-PE) – Recife (PE), Brasil.

³ Chefe de Urologia no Hospital Getúlio Vargas; Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU-PE) – Recife (PE), Brasil.

Endereço para correspondência: Felipe Brandão Corrêa de Araújo – Rua Evaristo da Veiga, 62, apto. 1.902 – Casa Amarela – Recife (PE), Brasil – e-mail: felipebcaraujo@yahoo.com.br

Introdução

A vasectomia é uma das cirurgias urológicas mais comuns, considerada um modo seguro e efetivo de contracepção definitiva empregada em aproximadamente 7% dos casais e realizada em cerca de 500 mil homens anualmente nos Estados Unidos^{1,2}. No entanto, cerca de 2 a 6% desses pacientes procuram a reversão da vasectomia devido, na maioria dos casos, ao divórcio e a um novo casamento^{3,4}.

Os primeiros casos de reversão da vasectomia foram realizados por meio de uma técnica cirúrgica conhecida como vasovasostomia macrocirúrgica. Posteriormente, a magnificação óptica veio facilitar esse procedimento e possibilitou a realização de nova técnica: a vasoepididimostomia. Porém, foi com o auxílio da cirurgia microscópica que os melhores resultados cirúrgicos foram obtidos, principalmente quando realizada a vasoepididimostomia⁵.

Apesar de alguns autores mostrarem resultados favoráveis com a técnica macrocirúrgica, a reversão microcirúrgica é a técnica mais utilizada. Pode ser realizada com uma anastomose em dois planos ou pela técnica modificada em um único plano de acordo com o Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.

Os resultados da reversão da vasectomia são avaliados pela taxa de patência (retorno dos espermatozoides em um exame de espermograma pós-operatório) e da taxa de gravidez. Esses resultados podem ser influenciados por diversos fatores, tais quais: o intervalo entre a vasectomia e a reversão, a idade da parceira, a técnica utilizada (se vasovasostomia ou vasoepididimostomia) e a qualidade do líquido seminal analisado nos ductos deferentes³.

Embora a reversão de vasectomia seja uma técnica cirúrgica amplamente executada, não existem registros que avaliem os resultados obtidos por essa cirurgia no Hospital Getúlio Vargas em Recife (PE) (HGV-PE), o qual a realiza, por meio da técnica microcirúrgica, desde março de 2007. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a taxa de patência e realizar uma comparação entre dois grupos de pacientes: aqueles que tinham um intervalo de obstrução (intervalo entre a vasectomia e a reversão) inferior a oito anos e aqueles com intervalo superior a oito anos.

Pacientes e métodos

Foram analisadas prospectivamente 21 reversões de vasectomia microcirúrgicas consecutivas realizadas por um mesmo cirurgião no HGVPE entre março de 2007 e janeiro de 2009. Todos os pacientes tiveram um seguimento pós-operatório de, no mínimo, seis meses e pelo menos uma análise do sêmen (espermograma). Dos 21 pacientes estudados, 12 tinham realizado vasectomia em um período menor que 8 anos e 9 deles em um período maior.

Foram coletados os dados epidemiológicos, incluindo a idade do paciente na época da reversão da vasectomia e o intervalo de tempo entre a vasectomia e a reversão.

Todos os pacientes foram submetidos a bloqueio anestésico raquidiano. A técnica cirúrgica foi realizada da seguinte maneira: (1-) incisão vertical bilateral na bolsa escrotal em direção ao canal inguinal; (2-) isolamento dos cotos proximal e distal dos ductos deferentes, exérese do granuloma secundário à ligadura da vasectomia prévia. A patência do coto distal foi testada injetando-se soro fisiológico a 0,9% após introdução de um jelo n° 24. Foi avaliada, também, a característica macroscópica do líquido seminal no coto proximal do ducto deferente. Após essa etapa, era assegurada a aproximação dos cotos sem tensão, finalizada a parte macroscópica do procedimento e introduzido microscópio cirúrgico em campo para melhor visualização dos lúmens dos ductos deferentes.

A vasovasostomia bilateral foi realizada em 18 pacientes utilizando a técnica modificada em único plano, com quatro pontos totais e dois a quatro pontos sero-musculares, utilizando fios de nylon 9-0. Em dois pacientes, devido à presença de intensa fibrose e distorção da anatomia em um dos deferentes, foi realizada uma vasovasostomia/vasoepididimostomia término-lateral. Em um paciente também foi observada fibrose importante, além de ausência de líquido seminal nos cotos proximais de ambos os ductos deferentes, sendo então realizada vasoepididimostomia bilateral. A cirurgia era concluída após revisão da hemostasia e síntese da pele com pontos simples com fio de nylon 4.0.

Espermograma foi solicitado após dois meses do procedimento cirúrgico e repetido, caso não se observassem espermatozoides, a cada dois meses ou até a gravidez da parceira. Patência foi definida como a presença de qualquer quantidade de espermatozoides móveis na análise do sêmen. A taxa de gravidez também foi calculada.

Os cálculos estatísticos foram realizados no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versão 12.0. Devido ao pequeno número de observações, foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância assumido foi de 0,05.

Resultados

A análise descritiva mostra, por meio das tabelas, as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa (Tabela 1). Para a variável quantitativa 'idade' foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações e desvio padrão mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados (Tabela 2).

Para a comparação dos grupos com relação à patência (Tabela 3) foi aplicado o teste exato de Fisher. Optou-se por esse teste de associação devido ao número pequeno de observações. Abaixo de cada tabela de cruzamento estão apresentados os resultados da significância do teste por meio do valor de p, sendo

que, para valores de p menores que 0,05, consideramos a associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

Por meio do resultado mencionado, pode-se afirmar que, para a amostra estudada, não existe evidência estatística de associação entre grupo e patência, ou seja, os grupos não se mostraram estatisticamente diferentes com relação à patência ($p>0,05$).

Discussão

Após submeter-se à vasectomia, aproximadamente 4 a 6% dos homens procuram a reversão dessa cirurgia, geralmente devido a um novo casamento^{4,6,7}. Como é uma cirurgia bastante realizada, foi necessário avaliar sua eficácia no Serviço de Urologia do HGVPE.

A reversão de vasectomia pode ser realizada por meio da técnica macrocirúrgica ou microcirúrgica, e as anastomoses podem ser realizadas em um único plano ou em dois planos. Todas as cirurgias do presente estudo foram realizadas pela técnica microcirúrgica com anastomose em um único plano, haja vista o grande número de estudos que mostram que os resultados com microcirurgia são superiores e que as anastomoses em dois ou um único plano têm resultados semelhantes^{8,9}.

A análise dos resultados pós-operatórios e o índice de sucesso da reversão da vasectomia podem ser baseados nas taxas de patência e gravidez. Embora a análise descritiva tenha mostrado uma taxa de gravidez de 23,8%, esta não pode ser considerada no presente estudo, pois a proposta não era avaliar a taxa de gravidez. Isso pode ser explicado pelo fato de que 9 (42,8%) dos 21 pacientes avaliados tiveram período de acompanhamento inferior a um ano, tempo mínimo recomendado para analisar essa taxa^{10,11}.

O presente estudo, estando de acordo com inúmeros trabalhos, considerou a patência como o retorno de qualquer número de espermatozoides móveis no espermograma. A taxa de patência varia de 70% a valores próximos a 100% com técnicas microcirúrgicas^{1,3,12}. Os resultados dos primeiros 21 casos de reversão de vasectomia microcirúrgica no HGV-PE mostraram taxa de patência de 90,5%, níveis elevados e comparáveis aos observados em literatura.

Outro fator considerado neste trabalho foi a influência do intervalo de obstrução, ou seja, do tempo decorrido entre a vasectomia e a realização de sua reversão. Isso porque as maiores

séries já publicadas, com 1.247 casos⁸ e 747 casos¹², mostraram que há associação entre esses fatores. No entanto, não foram observadas diferenças quando comparados os grupos com tempo inferior ou superior a oito anos de obstrução, em concordância com outros estudos^{1,13}. Esse resultado pode ser explicado pelo pequeno número da amostra estudada.

Este trabalho foi de grande importância para avaliar os resultados de uma cirurgia que, apesar de realizada há muitos anos, teve seu início apenas a partir de 2007 no HGVPE. No entanto, novas análises e estudos futuros associados a um maior segmento e com a obtenção da taxa de gravidez são necessários para reafirmar os bons resultados obtidos, já que mesmo com uma amostra reduzida, 21 casos, a eficácia desta técnica pôde ser comprovada.

Conclusão

De acordo com os resultados deste trabalho, é possível concluir que a reversão de vasectomia microcirúrgica realizada no HGVPE obteve uma elevada taxa de patência em todos os 21 casos. Além disso, a taxa de patência não foi influenciada pelo intervalo de obstrução.

Tabela 1 - Distribuição de frequência segundo grupo, patência, gravidez e técnica cirúrgica

Variáveis	n (%)
Grupo	
≤8 anos vasectomia	12 (57,1)
>8 anos vasectomia	9 (42,9)
Patência	
Não	2 (9,5)
Sim	19 (90,5)
Gravidez	
Não	16 (76,2)
Sim	5 (23,8)
Técnica cirúrgica	
Vasovasostomia	18 (85,7)
Vasopididimostomia	3 (14,3)

n=21.

Tabela 2 - Estatística descritiva com relação à idade dos pacientes

n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
21	38,81	38,00	6,62	28	52

Tabela 3 - Cruzamento entre grupo e patência

			Grupo		Total
			≤8 anos de vasectomia	>8 anos de vasectomia	
Patência	Não	n	0	2	2
		%	0	22,2	9,5
	Sim	n	12	7	19
		%	100	77,8	90,5
Total		n	12	9	21
		%	100	100	100

$p=0,171$ (teste exato de Fisher).

Referências bibliográficas

1. Huang HC, Hsieh ML, Huang SH, Tsui KH, Lai RH, Chang PL. Microsurgical vasectomy reversal: ten-years experience in a single institute. *Chang Gung Med J*. 2002;25(7):453-7.
2. Hollingsworth RM, Sandlow JI, Schrepferman CG, Brannigan RE, Kolettis PN. Repeat vasectomy reversal yields high success rates. *Fertil Steril*. 2007;88(1):217-9.
3. Kolettis NP, Sabanegh ES, Nalesnik JG, D'amico AN, Box LC, Burns JR. Pregnancy outcomes after vasectomy reversal for female partners 35 years old or older. *J Urol*. 2003;169(6):2250-2.
4. Marmar LJ, Sharlip I, Goldstein M. Results of Vasovasostomy or Vasoepididymostomy after failed percutaneous epididymal sperm aspirations. *J Urol*. 2008;179(4):1506-9.
5. Sigman M. The relationship between intravasal sperm quality and patency rates after vasovasostomy. *J Urol*. 2004;171(1):307-9.
6. Gopi SS, Townell HN. Vasectomy reversal: is microscope really essential? *Scott Med J*. 2007;52(2):18-20.
7. Martín PAJ, Gomez MAC, Velazquez MAR, Juarez FA, Banos JLG, Schaan JIV et al. Vasovasostomia: Nuestra experiencia. *Arch Esp Urol*. 2005;58(10):1041-8.
8. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991;145(3):505-11.
9. The practice committee of the American Society for reproductive medicine. Vasectomy reversal. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S78-82. Review.
10. Gerrard ER Jr, Sandlow JI, Oster RA, Burns JR, Box LC, Kolettis PN. Effect of female partner age on pregnancy rates after vasectomy reversal. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1340-4.
11. Chan KP, Goldstein MD. Superior outcomes of microsurgical vasectomy reversal in men with the same female partners. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1371-4.
12. Bolduc S, Fisher MA, Deceuninck G, Thabet M. Factors predicting overall success: a review of 747 microsurgical vasovasostomies. *Can Urol Assoc J*. 2007;1(4):387-94.
13. Boorjian S, Lipkin M, Goldstein M. The impact of obstructive interval and sperm granuloma on outcome of vasectomy reversal. *J Urol*. 2004;171(1):304-6.

Recebido em: 20/01/2010

Aprovado para publicação: 19/03/2010

Avaliação ultrassonográfica da espessura endometrial em usuárias de terapia hormonal de baixa dose na pós-menopausa

Ultrasonographic evaluation of endometrial thickness in postmenopausal women using low-dose hormonal therapy

Luciane Maria Oliveira Brito¹, Brainerd Bernardes Pinto Bandeira², Ana Maria Nogueira Silva³, George do Lago Pinheiro⁴, André do Lago Pinheiro⁵, Sinara Marques dos Santos⁵, Maria Bethânia da Costa Chein^{6,2}



Luciane Maria Oliveira Brito é Doutora em Ginecologia formada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Professora Associada III da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), e Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA.

Resumo

Introdução: a terapia hormonal (TH) pode alterar a espessura do endométrio, e a ultrassonografia transvaginal é indicada para avaliar o efeito proliferativo do estrogênio e o efeito protetor do progestagênio sobre o endométrio. **Objetivo:** avaliar, por meio do exame ultrassonográfico, o efeito da terapia hormonal de baixa dose sobre o endométrio de mulheres na pós-menopausa submetidas a um ano de terapia. **Material e métodos:** foram estudadas 40 mulheres pós-menopausadas entre 35 e 65 anos e com indicação para TH, divididas igualmente em: grupo I – pacientes tratadas durante 12 meses com 1 mg de 17 β -estradiol diariamente e 90 μ g de norgestimato cíclico; grupo II – pacientes não submetidas à TH. O endométrio foi avaliado antes do tratamento e depois de 12 meses. **Resultados:** o grupo de usuárias de TH apresentou aumento estatisticamente significativo da espessura do eco endometrial ($p=0,004$) em relação ao grupo de não-usuárias, sendo observado no primeiro uma tendência a discreto espessamento endometrial (65,0%) e, no segundo, endométrio predominantemente inalterado (60,0%) ou com tendência à atrofia (30,0%). **Conclusão:** a TH de baixa dose aumentou a espessura endometrial dentro da normalidade de 5 mm nas usuárias dos hormônios após 12 meses de tratamento.

Unitermos: Ultrassonografia; Endométrio; Terapia de reposição hormonal; Pós-menopausa.

Abstract

Introduction: hormonal therapy (HT) can modify the endometrial thickness, and the transvaginal ultrasonography is indicated to assess the proliferative effect of estrogen and the protective effect of progestin on endometrial thickening. **Objective:** to evaluate the effect of low-dose HT on the endometrium of postmenopausal women after one year of therapy through the variation of endometrial thickness measured by transvaginal ultrasonography. **Material and methods:** forty post-menopausal women between 35 and 65 years old and with indication for HT were divided into two groups: in Group I, patients were treated for 12 months with continuous oral 17 β -estradiol combined with norgestimate. In Group II, patients were not submitted to HT. The endometrial evaluation was performed before treatment and after 12 months. **Results:** HT users presented a statistically significant increase in endometrial thickness ($p=0.004$), when compared to the non-users, being observed in the first case a discreet endometrial thickening tendency (65.0%), and in the second group, the endometrium remained unchanged (60.0%) or tended to atrophy (30.0%). **Conclusion:** The low-dose HT caused the increase of endometrial thickness within the 5 mm normality in hormone users after 12 months of treatment.

Uniterms: Ultrasonography; Endometrium; Hormone replacement therapy; Postmenopause.

¹ Professora Associada III da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Medicina III da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil.

² Médico residente em radiologia e diagnóstico por imagem no Hospital Universitário de Brasília (HUB) – Brasília (DF), Brasil.

³ Mestre em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil.

⁴ Médico graduado na Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil.

⁵ Bolsistas de Iniciação Científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) – São Luís (MA), Brasil.

⁶ Professora Adjunto IV da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Medicina III da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – São Luís (MA), Brasil.

Endereço para correspondência: Luciane Maria Oliveira Brito – Rua Frei Querubim, 59, Bairro Apicum – CEP 65025-420 – São Luís (MA), Brasil – Tel./Fax: (98) 3232-0286 – E-mail: luciane2406@yahoo.com.br.

Introdução

A terapia hormonal (TH) se baseia na reposição de estrogênios, progestagênios e, eventualmente, androgênios. É indicada para alívio dos fogachos, sudorese, atrofia urogenital, ressecamento vaginal, bem como para ajudar a preservar a massa óssea, melhorar os distúrbios do sono e estimular a libido. Estas alterações são decorrentes do hipoestrogenismo, resultante da falência gonadal pela exaustão da população folicular que acomete as mulheres no período conhecido como climatério^{1,2}.

Esse período pode ser segmentado em pré, peri e pós-menopausa. Segundo esta divisão, a pré-menopausa se caracteriza pela presença de ciclos menstruais regulares ou com padrão menstrual similar ao que as mulheres tiveram durante a vida reprodutiva. Na perimenopausa, observa-se a presença dos ciclos menstruais nos últimos 12 meses, mas com mudança do padrão menstrual em relação aos padrões anteriores. Por fim, a pós-menopausa corresponde ao último período menstrual ocorrido há pelo menos 12 meses³.

Durante o climatério, a redução progressiva dos níveis hormonais ovarianos ocorre em consequência da falência gonadal pela exaustão da população folicular⁴. Isto ocorre porque o número de folículos ovarianos são determinados desde o período de vida intrauterina da mulher e sofrem depleção contínua durante toda a vida. O desenvolvimento ovariano ocorre já partir da quinta semana gestacional. Em torno das 20 semanas de desenvolvimento da vida uterina, os fetos já apresentam em ambos os ovários cerca de 7 milhões de ovócitos. No momento do nascimento, esta população folicular se encontra diminuída para 2 milhões. Quando se inicia a fase reprodutiva, esta proporção está em torno de 400 mil folículos. Durante toda a menacme, cerca de 400 ovócitos serão ovulados, e as demais unidades sofrerão atresia. Já na perimenopausa, a diminuição do número de folículos se torna ainda mais significativa⁵.

Em consequência disto, ocorre diminuição dos níveis dos hormônios ovarianos, sobretudo os estrogênios e os progestagênios, o que determina o aparecimento de sinais e sintomas típicos do climatério, dentre os quais se destacam: sintomas vasomotores (fogacho e sudorese noturna), perda óssea, atrofia urogenital, infecções do trato urinário inferior, incontinência urinária, aumento do risco cardiovascular, sintomas somáticos, disfunção sexual e diminuição da libido, perda da elasticidade da pele, irritabilidade, depressão e insônia⁶.

Um importante desafio diagnóstico que se impõe na fase da perimenopausa é diferenciar a menorragia decorrente das alterações do ciclo menstrual e de anovulações intermitentes, e da metrorragia devido ao desenvolvimento de lesões benignas, como pólipos endometriais e miomas uterinos⁷. Além disso,

na mulher pós-menopáusia, o endométrio é local comum de transformações hiperplásicas e carcinomatosas, que também se manifestam comumente por sangramento uterino⁸.

O sangramento uterino é uma condição comum e a sua avaliação é mais bem conduzida realizando-se a abordagem pela estratificação nos estados de pré, peri o pós-menopausa. Embora as causas mais comuns de sangramento na pós-menopausa sejam a atrofia vaginal e a atrofia endometrial, condições que cursam com sangramento irregular e persistente devem ser devidamente investigadas, uma vez que o risco de desenvolvimento de câncer endometrial em mulheres na pós-menopausa sem uso de terapia hormonal (TH) é de aproximadamente 10%⁹.

O câncer de endométrio apresenta prevalência mundial muito variada, associada nitidamente aos níveis de desenvolvimento socioeconômicos regionais. Afora o câncer de mama, corresponde à principal causa de neoplasia maligna ginecológica nos Estados Unidos^{10,11}. No Brasil, ocupa a segunda colocação entre as causas de neoplasia maligna ginecológica, seguindo o câncer de colo de útero¹².

A principal manifestação clínica do câncer do endométrio é sangramento uterino anômalo na pós-menopausa¹³. Durante décadas, a avaliação diagnóstica em pacientes com este sintoma era rotineiramente realizada pela curetagem uterina fracionada. Atualmente, de acordo com o Projeto Diretrizes promovido pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e pela Associação Médica Brasileira (AMB), desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) e pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), sugere-se que a sequência de exames para diagnóstico de câncer de endométrio em mulheres sintomáticas se inicie com uma ultrassonografia transvaginal, para selecionar pacientes que devam ser submetidas à avaliação histopatológica com biópsia ou curetagem¹⁴.

A ultrassonografia transvaginal (USTV) é um método de diagnóstico indireto e não-invasivo das lesões precursoras das neoplasias endometriais. Permite avaliar a espessura e a textura endometrial e é indicada para pacientes que já iniciaram atividade sexual. É fundamental para avaliar as causas de sangramento na pós-menopausa e o endométrio na TH, bem como qualquer alteração na cavidade pélvica¹⁵.

A ultrassonografia realizada por via vaginal traz maior riqueza de detalhes da pelve quando comparada à ultrassonografia transabdominal. Isso se dá pelo uso de transdutores de maiores frequências (5 a 7,5 MHz) e pela sua proximidade às estruturas a serem estudadas. Além disso, a via vaginal elimina algumas das limitações do exame feito por via abdominal, como a interposição de tecido celular subcutâneo e de alças intestinais¹⁶.

A falta de atividade estrogênica que ocorre tipicamente na pós-menopausa torna o endométrio inativo e com aspecto atrófico e, nestas condições, a sua espessura à USTV geralmente

não ultrapassa 3 mm. No entanto, em espessuras maiores que 5 mm ou na presença de qualquer outra anormalidade ultrassonográfica, a investigação deve ser complementada com o estudo histopatológico, podendo-se empregar histeroscopia cirúrgica, histeroscopia ambulatorial com biópsia semidirigida, biópsia não-dirigida e curetagem¹⁴.

Nesse contexto, a USTV assume importante papel na avaliação do endométrio de mulheres climatéricas que fazem uso de TH, uma vez que o nível plasmático de estradiol que induz à proliferação está situado entre 5 e 50 pg/mL, o que corresponde ao nível de estrogênios circulantes na reposição hormonal em doses habituais. Mesmo uma baixa concentração estimula o endométrio quando ausente o progestagênio¹⁷.

Esta pesquisa se faz importante devido à escassez de trabalhos que possam informar quais seriam os efeitos da TH de baixa dose com a associação E_2 1 mg/NGM 90 µg no endométrio das usuárias e a relação direta dos achados ultrassonográficos com o risco de desenvolvimento do câncer de endométrio.

Material e método

A casuística foi composta por 40 mulheres climatéricas, com idade entre 35 e 65 anos, sinais clínicos do climatério (neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais) e com indicação para TH. A estas mulheres foi proposta a realização de TH e aquelas que optaram por fazê-la foram reunidas no Grupo I (com hormônio), contendo 20 mulheres submetidas à TH de baixa dose com 1 mg de 17 β -estradiol e 90 µg de norgestimato (E_2 1 mg/NGM 90 µg). Aquelas que optaram por não fazer uso da TH compuseram o Grupo II (sem hormônio), contendo igualmente 20 pacientes. O estudo foi, portanto, de coorte prospectiva.

Todas as participantes foram submetidas inicialmente à propedêutica mínima de atendimento à paciente climatérica, conforme as diretrizes da FEBRASGO, com realização de história clínica e exame físico, incluindo: o exame ginecológico e das mamas; avaliação do peso e altura e cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) pela fórmula [peso(kg)/comprimento(m)²]; realização de citologia cervical oncológica; rastreamento laboratorial para diabetes e dislipidemia; dosagem sérica de TSH e estradiol; mamografia simples e USTV¹⁸. A ultrassonografia pélvica foi reservada aos casos em que houve impossibilidade da realização da USTV pelas condições clínicas da paciente.

Após 12 meses de acompanhamento, as pacientes de ambos os grupos foram submetidas a uma nova ultrassonografia transvaginal/pélvica e à mamografia simples.

Os dados foram tabulados e avaliados no programa epidemiológico Epi-Info versão 3.4.1. Na comparação das variáveis entre os grupos, aplicou-se o teste *t* de Student para diferenças

entre médias, teste de Mann-Whitney para comparação entre medianas e teste de χ^2 ou exato de Fisher para diferenças entre proporções. As comparações foram consideradas estatisticamente significativas com $p < 0,05$.

Resultados

Foi observada semelhança do ponto de vista estatístico entre os Grupos I e II quanto à idade ($51,9 \pm 6,6$ e $54,8 \pm 5,8$, respectivamente), à idade da menarca ($12,1 \pm 1,6$ e $11,9 \pm 1,4$, respectivamente), ao tempo de menacme ($34,5 \pm 4,0$ e $35,9 \pm 3,5$, respectivamente), à idade da menopausa ($46,6 \pm 3,7$ e $47,8 \pm 3,4$, respectivamente) e ao tempo de menopausa ($5,2 \pm 5,1$ e $7,0 \pm 4,5$, respectivamente), conforme demonstrado na Tabela 1.

Em nenhum caso o exame do endométrio por ultrassonografia pélvica foi necessário, sendo possível a avaliação de todas as pacientes por meio da USTV, com a medida da espessura do eco endometrial. Na Tabela 2, estão expressas, em milímetros, as médias da espessura endometrial no início do estudo e após 12 meses, e a média da variação da espessura do endométrio durante este período.

Observa-se que, no momento inicial do estudo, ambos os grupos encontravam-se homogêneos em relação às médias das espessuras do eco endometrial medido pela USTV ($p = 0,967$). Após os 12 meses de acompanhamento, a comparação dessas médias demonstrou que houve diferença estatisticamente relevante ($p = 0,010$) entre o grupo de usuárias da TH de baixa dose e o grupo que não fez uso de nenhum medicamento hormonal. Essa diferença também é percebida quando se compara isoladamente a média da variação da espessura do eco endometrial entre ambos os grupos ($p = 0,004$). Na Tabela 3, temos informações adicionais sobre a distribuição das pacientes quanto ao comportamento do endométrio: aumentado, inalterado ou diminuído quanto à sua espessura.

Nota-se uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$) quanto à variação da espessura eco-endometrial entre os dois grupos no período de 12 meses. Em 65,0% das pacientes usuárias de hormônio, houve leve espessamento do endométrio, em média de 0,58 mm ($\pm 0,90$), enquanto nas mulheres do Grupo II o endométrio mostrou-se predominantemente inalterado (60,0%). Houve também um maior percentual de diminuição da espessura do eco endometrial (30,0%) quando comparadas ao Grupo I (15,0%).

Os valores da mediana, da moda e os máximos e mínimos da espessura endometrial no tempo inicial (T0) e após 12 meses (T1) de cada grupo estão demonstrados na Tabela 4. Observa-se em ambos os grupos que os valores do eco endometrial não ultrapassou o limite de normalidade (5 mm) após os 12 meses de acompanhamento das pacientes.

Tabela 1 - Comparação quanto à idade, idade da menarca, tempo de menacme, idade da menopausa e tempo de menopausa

Variáveis (anos)	Média±DP	Média±DP	Valor de p
Idade	51,9±6,6	54,8±5,8	0,10
Idade da menarca	12,1±1,6	11,9±1,4	0,97
Tempo de menacme	34,5±4,0	35,9±3,5	0,13
Idade da menopausa	46,6±3,7	47,8±3,4	0,31
Tempo de menopausa	5,2±5,1	7,0±4,5	0,44

Tabela 2 - Comparação da média do eco endometrial inicial e final e sua variação

Espessura do eco endometrial (mm)	Grupo I Média±DP	Grupo II Média±DP	Valor de p
Inicial	3,41±1,0	3,36±1,1	0,967
Final	3,98±0,8	3,11±1,1	0,010
Variação	0,58±0,9	-0,25±0,9	0,004

Tabela 3 - Comparação da variação da espessura do eco endometrial

Variação do eco endometrial	Grupo I n (%)	Grupo II n (%)	Valor de p
Aumentado	13 (65,0)	2 (10,0)	0,001
Inalterado	4 (20,0)	12 (60,0)	
Diminuído	3 (15,0)	6 (30,0)	

Tabela 4 - Comparação da espessura do eco endometrial inicial e final

Espessura do eco endometrial (mm)	Mínimo		Mediana		Máximo		Moda	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
Grupo I	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	5,0	3,0	4,0
Grupo II	1,0	1,0	3,4	3,3	5,0	4,6	3,0	4,0

Discussão

As médias de idade em que a menopausa ocorreu nas mulheres do Grupo I e do Grupo II foram, respectivamente, 46,6 ($\pm 3,7$) e 47,8 ($\pm 3,4$) anos. Em ambos os grupos foram inferiores à média de idade encontrada por Pedro *et al.* em um estudo epidemiológico de base populacional realizado com mulheres brasileiras, cuja média etária foi de 51,2 anos. Nesse mesmo estudo, ele informa que a média etária da menopausa em população hospitalar varia de 45,1 a 48,5 anos, o que vem ao encontro dos achados desta pesquisa, que também teve a sua população proveniente de atendimento ambulatorial.

Nas pacientes em uso de TH, a USTV assume importância na monitoração dos efeitos proliferativos dos estrogênios sobre o endométrio e na avaliação da proteção dos progestagênios ao prevenir o espessamento endometrial. Admite-se que a espessura inferior a 5 mm representa diagnóstico confiável compatível com atrofia do endométrio e afasta a possibilidade de alterações hiperplásicas pré-malignas.

Sit *et al.* observaram, pela USTV, a espessura do endométrio de 1.271 mulheres em pós-menopausa e sem sintomas específicos de patologias uterinas e registrou uma média de 3,97 mm

($\pm 2,85$)²⁰. Ylikorkala *et al.*, ao estudarem a biópsia endometrial de 150 mulheres em uso diário da terapia com E₂ 1 mg/NGM 90 µg, verificaram que nenhuma usuária desenvolveu hiperplasia endometrial em 2 anos de seguimento e que 65 e 75% das pacientes apresentaram diagnóstico histológico de atrofia endometrial aos 12 e 24 meses do estudo, respectivamente²¹. Isto sugere que este regime de terapia, embora não evitasse a atrofia do endométrio, manteria o endométrio mais fisiologicamente balanceado, levando um tempo maior para que o endométrio chegasse a um estado atrofico.

Observou-se, no presente estudo que, no início, a média da espessura endometrial encontrava-se dentro do limite de normalidade de 5 mm e se manteve assim após os 12 meses de acompanhamento. No entanto, houve uma diferença estatisticamente relevante quanto à tendência à atrofia do endométrio. Nas pacientes que não usaram hormônio, o endométrio permaneceu predominantemente inalterado. No entanto, entre as usuárias da terapia hormonal, foi observado um acréscimo médio de 0,58 mm ($\pm 0,90$) na medida do eco endometrial. Gull *et al.*, ao avaliarem a espessura endometrial em mulheres na pós-menopausa, observaram que as não-usuárias apresentavam espessura média menor do que a de usuárias de terapia hormonal, independentemente do regime de TH utilizado. Observou-se que 90,0% das não-usuárias de TH apresentavam espessura endometrial ≤ 4 mm, e que menos de 69,0% das usuárias de TH apresentavam espessura endometrial menor que este valor, o que sugere um potencial efeito redutor da TH sobre a atrofia do endométrio²².

Apesar de a variação do eco endometrial no grupo de não-usuárias ter apresentado um valor negativo, sugestivo de uma tendência à diminuição da espessura do endométrio, observou-se que o que ocorreu mais frequentemente neste grupo foi o estado inalterado da medida do eco endometrial (62,5%). A baixa frequência de aumento da medida do endométrio (2 pacientes, 10,0%) associada a uma suposta atrofia mais intensa do tecido endometrial nas mulheres que apresentaram diminuição da espessura endometrial justificaria, porém, este valor negativo da variação.

Confirmou-se com este estudo a eficácia do medicamento para manter o estado fisiológico do endométrio, evidenciado pela tendência à não-atrofia da sua espessura nas usuárias do E₂ 1 mg/NGM 90 µg, nos primeiros 12 meses de terapia. Também foi constatada a eficácia da dose de 90 µg de norgestimato em proteger o endométrio contra os efeitos do 1 mg de 17-β-estradiol, demonstrada pela ausência de imagem sugestiva de hiperplasia endometrial após 1 ano de uso dos hormônios mesmo em baixa dose. São recomendadas avaliações por períodos mais prolongados para comprovar se este espessamento inicial do endométrio das usuárias da TH de baixa dose possui apenas o benefício de retardar a atrofia endometrial ou se constitui fator de risco para alterações hiperplásicas pré-malignas.

Conclusão

A TH de baixa dose com E₂ 1 mg/NGM 90 µg mostrou-se efetiva na diminuição dos sintomas associados ao climatério.

O discreto espessamento endometrial médio observado no grupo de usuárias do E₂ 1 mg/NGM 90 µg não ultrapassou o limite da normalidade de 5 mm após 12 meses de uso, e isto pode ser interpretado como uma manutenção desejada do estado fisiológico do endométrio durante o uso da terapia.

Referências bibliográficas

1. Fernandes CE. Menopausa: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Segmento; 2003.
2. Brito LMO, Magalhães JDS, Sampaio AL de O, Brito LMO, Santos Filho CS dos, Chein MB da C, et al. Um estudo sobre as pacientes climatéricas atendidas no Hospital Universitário Materno-Infantil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2001;23 Supl 1:33-5.
3. Jazmann L. Epidemiology of climacteric and post-climacteric complaints. In: Van Keep PA, Lauritzen C, editors. *Ageing and estrogens*. 3ª ed. Basel: Karger; 1973. p. 22-34.
4. Bossemeyer RP. Aspectos gerais do climatério. In: Fernandes CE, Melo NR, Wehba S. *Climatério feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Lemos; 1999. p. 17-33.
5. Borrego RS. Perimenopausa: el climatério desde su inicio. [S.l.]: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Schering España, 2000.
6. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes*, 2005;3:47.
7. Van Voorhis BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med*, 2005;118 Suppl 12B:47-53.
8. Hobeika JD, Zeferino LC, Pinto-Neto AM. Avaliação endometrial em mulheres na pós-menopausa e em usuárias de terapia de reposição hormonal. *Rev Ciências Médicas*, 2000;9(1):12-5.
9. Fazio SB, Ship AN. Abnormal uterine bleeding. *South Med J*, 2007;100(4):376-82.
10. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, Greenlee RT, Ries LA, Anderson RN. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer*, 2003;97(12 Suppl):3133-275.
11. Jemal JTA, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Cancer statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 2007;57(1):43-6.
12. Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo no biênio 2001-2002. [citado 12 out. 2010]. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/fr_dados.html>.
13. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med*, 2001;20(10):1025-36.
14. Andrade JM, Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV, et al. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do carcinoma de endométrio. Projeto Diretrizes, FEBRASGO, mar. 2001.
15. Machado MKN, Pina H, Matos E. Acurácia da histeroscopia na avaliação da cavidade uterina em pacientes com sangramento uterino pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2003;25(4):237-41.
16. Qureshi IA, Ullah H, Akram MH, Ashfaq S, Nayyar S. Transvaginal versus transabdominal sonography in the evaluation of pelvic pathology. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2004;14(7):390-3.
17. Fernandes CE, Pereira Filho AS. *Climatério: manual de orientação*. FEBRASGO. São Paulo: Ponto; 1995.
18. Marinho RM, Fernandes CE, Wehba S, Pinto Neto AM, Baracat EC. Atenção primária e terapia de reposição hormonal no climatério. Projeto Diretrizes, FEBRASGO, jun. 2001.
19. Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LHSC, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad Saúde Pública*, 2003;19(1):17-25.
20. Sit ASY, Modugno F, Hill LM, Martin J, Weissfeld JL. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness as a biomarker for estrogen exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004;13(9):1459-65.
21. Ylikorkala O, Wahlström T, Caubel P, Lane R. Intermittent progestin administration as part of hormone replacement therapy: long-term comparison between estradiol 1mg combined with intermittent norgestimate and estradiol 2mg combined with constant norethisterone acetate. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002;81(7):654-60.
22. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wikland M, Granberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996;7(5):322-7.

Recebido em: 07/05/2010

Aprovado em: 08/07/2010

Avaliação das concentrações de zinco no aparelho reprodutor feminino por ativação neutrônica instrumental

Assessment of zinc concentration in the female reproductive system by instrumental neutron activation

Fernando Ramos de Carvalho¹, Arno Heeren de Oliveira², Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira³, Ricardo Alberto Neto Ferreira⁴, Maria Ângela de Barros Correia Menezes⁴



Fernando Ramos de Carvalho é Engenheiro Eletricista pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG, 1982); Especialista em Engenharia Econômica pela PUC-MG (1984), em Planejamento de Sistemas Energéticos pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP, 1989) e em Gestão Ambiental pelo Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE-UFRJ, 2004). É professor da PUC e do Centro Federal de Educação Tecnológica (CEFET-MG). É Mestre em Engenharia Nuclear pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG, 1999) e Doutorando em Ciências e Técnicas Nucleares na área de Aplicação das Radiações à Biomédica na UFMG.

Resumo

A esterilização feminina não cirúrgica por meio da aplicação intracervical de pastilhas de cloridrato de quinacrina foi considerada um método contraceptivo definitivo de baixo custo, seguro e eficaz. O zinco, presente no útero e nas tubas uterinas, inibe a ação da quinacrina. A adição de cobre aumenta a eficácia da quinacrina, reduzindo o risco de gravidez devido às falhas de obstrução das tubas uterinas. O cobre neutraliza o efeito deletério do zinco, aumentando a eficácia do método. Para obter o mapeamento da concentração de zinco no aparelho reprodutor feminino, amostras de útero e de tubas uterinas foram analisadas por ativação neutrônica instrumental. Os resultados obtidos são apresentados neste trabalho.

Unitermos: Zinco; Cobre; Quinacrina; Esterilização feminina; Ativação neutrônica.

Abstract

Nonsurgical female sterilization through the transcervical insertion of quinacrine pellets was considered a definitive, low-cost, safe and effective contraceptive method. The zinc, present in both uterus and Fallopian tubes, inhibit the action of quinacrine. The addition of copper increases the efficacy of quinacrine, thus reducing the risk of pregnancy due to the failure to obstruct the Fallopian tubes. The copper neutralized the deleterious effect of the zinc and so the treatment efficacy is increased. In order to obtain a mapping to study the zinc concentration in the female reproductive system, samples of both uterus and Fallopian tubes were analyzed by neutron activation. The results are here reported.

Uniterms: Zinc; Copper; Quinacrine; Female sterilization; Neutron activation.

¹ Mestre em Ciências e Técnicas Nucleares; Doutorando do Departamento de Engenharia Nuclear da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Doutor, Professor do Departamento de Engenharia Nuclear da Escola de Engenharia da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Doutora, Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Doutor, Pesquisador do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CDTN/CNEN) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Fernando Ramos de Carvalho – Alameda Centauro, 114 – Ville de Montagne – CEP 34000-000 – Nova Lima (MG), Brasil – Tel.: (31) 3581-7156 - e-mail: framosc@oi.com.br

Introdução

A quinacrina, um derivado da acridina, que foi largamente utilizada como antimalárico, tem demonstrado ações, tanto anticarcinogênicas quanto esclerosantes. A ação esclerosante tem sido usada para produzir oclusão das tubas uterinas em experimentos com animais e com mulheres. Ambas as ações da quinacrina são potencializadas pelo cobre iônico. A combinação de quinacrina com drogas antiprostaglandinas, e também com cobre, aumenta a eficácia da quinacrina quando usada na esterilização feminina e reduz efeitos colaterais¹.

Em 1969, Zipper² publicou um artigo que iniciou a era dos contraceptivos intrauterinos medicamentosos³. Isso conduziu extensa investigação sobre a fisiologia deste oligoelemento metálico. Dentre todos os metais estudados, o cobre é o menos tóxico e o mais eficaz e no meio intrauterino é liberado como óxido em microgramas por dia⁴, onde tem uma forte ação espermicida, dificultando a implantação endometrial.

Em 1973, a aplicação de quinacrina em diferentes concentrações, de 10 a 40 mg/mL foi estudada em úteros de ratas. A implantação endometrial foi prejudicada nos úteros tratados. Quando a concentração de quinacrina foi aumentada para 50 mg/mL ou mais, foi produzido um granuloma obstrutivo na cavidade uterina⁵. Esse granuloma foi também obtido no nível óstio tubal-uterino em mulheres quando pastilhas de 250 mg de quinacrina foram inseridas na cavidade uterina. Esta investigação permitiu o desenvolvimento de uma técnica de esterilização não cirúrgica que foi empregada largamente em alguns países⁶. Foram iniciadas pesquisas para estudar o efeito das medidas anticancerígenas da quinacrina. Cobre e zinco são basicamente cofatores, ou catalisadores enzimáticos, no trato genital. Sua concentração no endotélio da tuba uterina e no endométrio de mulheres foi estudada por Patek e Hagenfeldt⁷. A quinacrina se liga ao DNA principalmente nos tecidos com baixa concentração de Zn⁸, como é o caso do endotélio da tuba de mulheres, onde ela produz um granuloma obstrutivo.

O mapeamento do zinco no aparelho reprodutor feminino foi obtido analisando-se amostras de útero e de tubas uterinas com a técnica de ativação neutrônica instrumental.

Materiais e métodos

Preparo das amostras

Para a determinação da distribuição das concentrações do zinco no aparelho reprodutor feminino, foram recolhidas amostras do endométrio e das partes proximal, medial e distal das tubas uterinas com auxílio de um bisturi e, em outros casos, com um cauterizador durante cirurgias realizadas no Hospital das

Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG e na Maternidade Santa Fé, Belo Horizonte – MG.

Essas amostras foram acondicionadas em frascos esterilizados e limpos. Na ocasião, foram usados frascos de cristal disponíveis. A secagem foi realizada em estufa a 60°C durante 24 horas, sendo enviadas ao Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CDTN/CNEN) para análise qualitativa e quantitativa das concentrações de zinco endógeno por ativação neutrônica instrumental (AANI), com aplicação do método paramétrico k_0 . Uma das vantagens deste método é que ele é não destrutivo e multielementar⁹. Para essa análise é necessário que padrões de sódio (1,0 mL), materiais de referência e amostras sejam submetidos ao mesmo fluxo de nêutrons em reator nuclear de pesquisa.

Determinação dos teores de zinco por ativação neutrônica instrumental

As amostras foram irradiadas na mesa giratória do reator de pesquisa TRIGA MARK I IPR-R1 do CDTN, localizado em Belo Horizonte, a uma potência de 100 kW e com um fluxo médio de nêutrons térmicos de $6,6 \cdot 10^{11} \text{ n/cm}^2/\text{s}^{-1}$.

Após irradiação das amostras, a determinação das concentrações de zinco foi feita por espectrometria gama, utilizando-se um detector de Ge hiperpuro e o método paramétrico k_0 para tratamento dos dados.

A análise dos resultados por meio da técnica AANI, é atualmente feita em diversos laboratórios, com a utilização do método k_0 . O emprego desse método paramétrico tem outras vantagens, dentre elas: o aumento da capacitação analítica em relação ao número de amostras e a diversificação, por não serem necessárias a preparação e irradiação de amostras padrões de cada elemento a ser analisado^{9,10}.

Resultados e discussão

Fazendo-se uma média aritmética dos resultados obtidos nas amostras de útero obtém-se o valor de $88,6 \mu\text{g.g}^{-1}$ e das amostras de tubas o valor de $118,0 \mu\text{g.g}^{-1}$.

A Figura 1 ilustra os locais do aparelho reprodutor feminino, sendo que o zinco se concentra mais no útero e menos nas tubas uterinas confirmando resultados obtidos por outros autores⁸. A figura foi obtida com base nos valores médios calculados.

Agradecimentos

Os autores agradecem à direção do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) pela disponibilização de seus laboratórios, e ao seu corpo técnico, especialmente à Ângela Maria Amaral e ao Fausto Maretti Júnior.

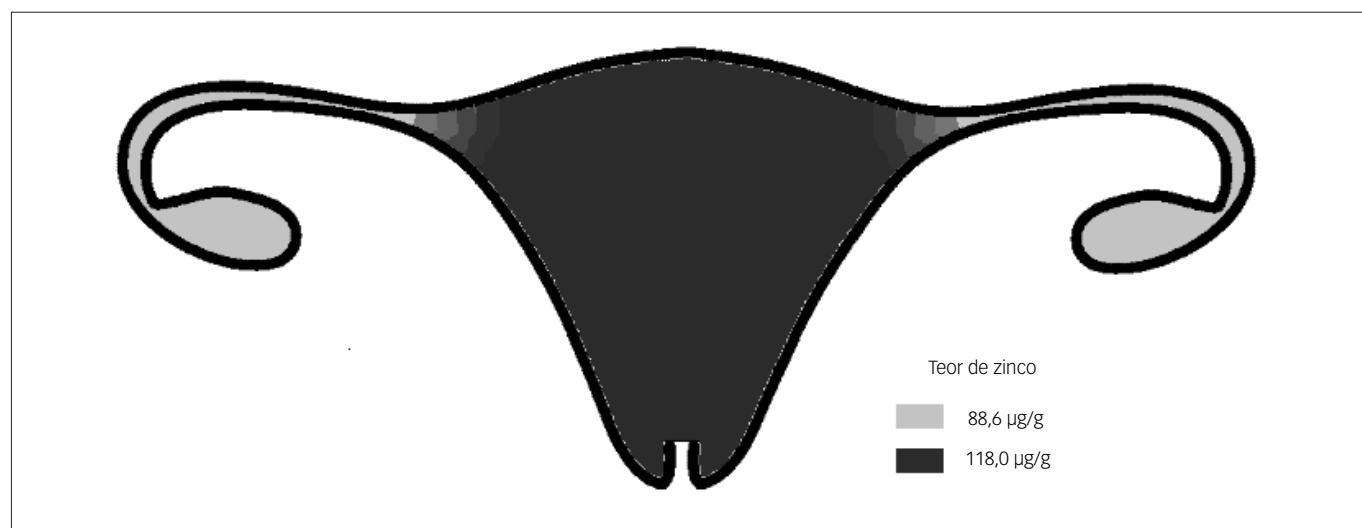


Figura 1 - Gradiente de concentração de zinco entre o útero e as tubas uterinas.

Referências bibliográficas

- Zipper J, Dabancens A, Guerrero A, Trujillo V. Quinacrine: sclerosing agent of the utero-tubal junction in women, with anticarcinogenic actions in transplanted tumors in mice. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;51 Suppl 1:S47-55.
- Zipper J, Medel M, Prager R. Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. *Am J Obstet Gynecol*. 1969;105(4):529-34.
- Dabancens A, Zipper J, Guerrero A. Quinacrine and copper compounds with anticonceptive and antineoplastic activity. *Contraception*. 1994;50(3):234-51.
- Zipper J, Stachetti E, Medel M. Transvaginal chemical sterilization: clinical use of quinacrine plus potentiating adjuvants. *Contraception*. 1975;12(1):11-21.
- Zipper J, Prager R, Medel M. Biologic changes by unilateral intrauterine instillation of quinacrine in the rat and their reversal by either estradiol or progesterone. *Fertil Steril*. 1973;24(1):48-53.
- Adel A, Kady E, Nagib HS, Kessel E. Efficacy and safety of repeated transcervical quinacrine pellet insertion for female sterilization. *Fertil Steril*. 1993;59(2):301-4.
- Patek E, Hagenfeldt K. Trace elements in the human fallopian tube epithelium Copper, zinc, manganese and potassium in the menstrual cycle. *Int J Fertil*. 1974;19(2):85-8.
- Patek E. Quinacrine hydrochloride: review and mode of action of an antimalarial used as an occlusive agent for transvaginal human sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1979;58(6):561-4.
- De Corte F, Van Sluijs R, Simonits A, Kučera J, Smodiš B, Byrne AR, et al. Installation and calibration of Kayzero-assisted NAA in three Central European countries via a Copernicus project. *Applied Radiation and Isotopes* 2001;55(3):347-54.
- Menezes MÂBC, Jacimovic R. Optimised k_0 -instrumental neutron activation method using the TRIGA MARK I IPR-R1 reactor at CDTN/CNEN, Belo Horizonte, Brazil. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A - Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 2006;654(2):707-15.

Aceito em: 24/06/2010

Aprovado para publicação: 24/09/2010

Criopreservação de oócitos

Oocytes cryopreservation

Franciele Bona Verzeletti¹, Fábio Firmbach Pasqualotto²



Franciele Bona Verzeletti possui graduação em Biomedicina pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Carazinho (RS) (2008), e Pós-Graduação *Lato Sensu* em Reprodução Humana Assistida (2009). Atualmente, é Responsável Técnica de Laboratório de Genética Humana BIOCOD Tecnologia em Genética, Chapecó (SC).

Resumo

A criopreservação de oócitos atualmente representa uma grande evolução em Reprodução Humana Assistida. Essa técnica consiste na conservação de células ou tecidos a temperaturas inferiores a -196°C . A criopreservação de oócitos é um dos principais destaques, que surgiu com o objetivo de preservar a fertilidade feminina e, ainda, contornar as questões éticas e legais associadas ao congelamento de embriões. As técnicas de criopreservação vêm sendo aprimoradas, tendo sido observado um avanço notável nas taxas de fertilização obtidas a partir de oócitos congelados. Com base nisto, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre dois métodos de criopreservação (congelamento lento e vitrificação). Para isso, realizaram-se leitura e seleção de informações trabalhadas por outros autores em revistas científicas, sites de busca e livros específicos de reprodução humana assistida. Foram analisados: histórico da criopreservação de oócitos; indicações; crioprotetores; métodos de criopreservação e resultados das taxas de fertilização, gravidez e aborto segundo pesquisas já realizadas tanto com congelamento lento quanto com vitrificação de oócitos. Apesar dos resultados favoráveis à criopreservação oocitária, são necessárias mais pesquisas para que haja estabilização dos resultados e estabelecimento de uma técnica de criopreservação de oócitos humanos que seja universal e padronizada, podendo ser aplicada com sucesso nas clínicas de Reprodução Humana Assistida.

Unitermos: Criopreservação; Vitrificação; Congelamento lento.

Abstract

Cryopreservation of oocytes currently represents a major evolution in the human assisted reproduction. This technique consists of the conservation of cells or tissues in temperatures less than -196°C . In view of the controversy in several cultures on legal and ethical issues associated with the freezing of embryos, the development of techniques that could solve this problem became necessary. The cryopreservation of oocytes is one of the highlights, aiming to preserve the fertility of women. The techniques of cryopreservation have been improving in search of quality and good results. Nowadays, we observe a progress in fertilization rates obtained from frozen oocytes. Our objective was to carry out a bibliographic review of two methods of cryopreservation (slow freezing and vitrification). In order to do that, we read and checked information provided by other authors in scientific journals, search engines and books on human assisted reproduction. We analyzed: history of oocytes cryopreservation; indications; cryoprotectors; methods and results of cryopreservation of fertilization, pregnancy and abortion rates, according to other surveys on slow freezing and oocyte vitrification. Despite the favorable results of oocytes cryopreservation, further studies are necessary to stabilize the results and to establish a technique which be universal for cryopreservation of human oocytes and can be successfully applied in human assisted reproduction clinics.

Uniterms: Cryopreservation; Vitrification; Slow freezing.

¹ Biomédica pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA); Especialista em Reprodução Humana; Filiada à Sociedade Brasileira de Reprodução Humana, São Paulo (SP), Brasil.

² Doutor em Urologia pela Universidade de São Paulo (USP); Professor coordenador da Unidade de Ensino Médico de Uro-nefrologia da Universidade de Caxias do Sul (UCS) – Caxias do Sul (RS), Brasil; Pesquisador associado do Center for Advanced Research in Human Reproduction, Infertility & Sexual Function, The Cleveland Clinic, Estados Unidos; Pesquisador CNPq 1; Diretor da CONCEPTION Centro de Reprodução Humana – Caxias do Sul (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Franciele Bona Verzeletti – Rua Uruguai, 1290, apto. 6 – CEP 99010-111 – Passo Fundo – (RS), Brasil – e-mail: fra.verzeletti@gmail.com

Introdução e justificativa

Atualmente, existem novas técnicas que vêm sendo incorporadas em clínicas de reprodução humana assistida. Entre essas técnicas utilizadas, a criopreservação de oócitos recebe grande destaque. Foi introduzida no Brasil recentemente, representando uma evolução na área da medicina reprodutiva.

Trata-se de uma técnica que consiste na conservação de células ou tecidos a temperaturas inferiores a -196°C . Pelo fato de o oócito ser uma célula relativamente grande, com maior volume de água intracelular e uma membrana muito resistente, frequentes alterações nos protocolos vigentes foram necessárias, buscando-se melhores resultados¹. A maioria das mulheres em idade reprodutiva com câncer, por exemplo, não possui ou simplesmente desconhece alternativas para preservar a fertilidade antes de se submeter a tratamentos de quimioterapia ou radioterapia². Por isso, esta técnica passa a ser uma alternativa promissora principalmente para mulheres com câncer (já que o tratamento pode levar à perda da função do ovário), que não possuem ovários ou apresentam menopausa precoce e, ainda, mulheres jovens que, por algum motivo, necessitam adiar a gravidez.

Para cada tipo de célula, existe uma velocidade ideal de congelamento. Durante muitos anos, o congelamento de oócitos foi impossível devido ao grande tamanho das células. Além disso, nenhum dos protocolos de congelamento conseguia evitar a formação de cristais de gelo intracelular, um dos responsáveis pela destruição das células³.

As primeiras gestações obtidas por intermédio da técnica de congelamento-descongelamento de oócitos foram descritas em 1986⁴. As técnicas de criopreservação de oócitos vêm sendo aprimoradas desde então, observando-se atualmente um avanço notável nas taxas de fertilização obtidas com oócitos congelados¹.

Essa técnica está se expandindo cada vez mais no Brasil, porém mais informações e conhecimentos referentes ao assunto são necessários tanto em relação aos protocolos de procedimentos de congelamento quanto às taxas de sucesso de gravidez a partir de oócitos congelados.

De modo geral, a criopreservação de oócitos pode ser realizada por meio de dois métodos diferentes: congelamento lento e vitrificação. No congelamento lento, os oócitos são expostos a uma constante redução de temperatura, até atingir -35 a -36°C , quando então é submetido ao nitrogênio líquido⁵. Na vitrificação, este processo é mais rápido e ocorre em aproximadamente 15 minutos, resultando na solidificação do material sem formação de cristais de gelo⁶.

Portanto, espera-se que esta pesquisa bibliográfica contribua positivamente para que profissionais da área de Reprodução Humana busquem mais pesquisas, incorporando e aperfeiçoando seus serviços, já que esta é uma técnica que se tornou rotina na maioria das clínicas de reprodução humana assistida, garantindo assim que as mulheres preservem sua fertilidade.

Objetivos

Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre dois métodos de criopreservação (congelamento lento e vitrificação).

Objetivos específicos

- Fornecer conhecimento sobre criopreservação de oócitos aos profissionais da área de reprodução humana assistida e aos pacientes;
- Diferenciar a técnica de congelamento lento e a técnica de vitrificação de oócitos;
- Analisar os resultados relativos a fertilização, gravidez e aborto em oócitos descongelados após técnicas de criopreservação.

Metodologia a ser utilizada e instrumentos de pesquisa

Delineamento do estudo

A pesquisa tem caráter bibliográfico, método que recolhe e seleciona conhecimentos prévios e informações já organizadas e trabalhadas por outro autor, procurando explicar o tema a partir de documentos⁷.

Instrumentos de pesquisa

Levantamento bibliográfico por meio da leitura e seleção de informações trabalhadas por outros autores em revistas científicas, sites de busca e livros específicos de reprodução humana assistida. Para buscar os artigos científicos foram usadas as palavras-chave em inglês: "*oocytes cryopreservation*", "*cryopreservation*", "*oocyte cryopreserved*". Foram analisados nos artigos científicos sites de busca e livros os seguintes itens: histórico da criopreservação de oócitos; indicações; crioprotetores; métodos de criopreservação e resultados das taxas de fertilização, gravidez e aborto segundo pesquisas já realizadas tanto com congelamento lento de oócitos quanto com vitrificação de oócitos.

Desenvolvimento bibliográfico

Histórico

A capacidade de criopreservar e armazenar a estrutura e função de células biológicas e tecidos tem importante papel na Biologia e Medicina clínica⁸. A criopreservação dos oócitos

depende de fatores morfológicos e biofísicos que influenciam no processo de congelamento⁹.

A criopreservação de gametas femininos configura-se como um dos grandes desafios da reprodução assistida. Foi introduzida nos programas de fertilização *in vitro* na década de 1980^{3,10}. Em 1986, Chen relatou o nascimento de um bebê concebido por meio da técnica de criopreservação de oócitos. Porém, até 1997, poucos nascimentos haviam sido relatados a partir desta técnica¹¹. Por terem sido esporádicos os relatos de êxito em humanos, esta tecnologia foi motivo de grandes preocupações relativas à segurança, sendo que muitas foram atenuadas por estudos de validação fundamentais efetuados nos anos 1990⁸.

Há vários anos, acreditava-se que o congelamento provocava importantes alterações estruturais e cromossômicas no óvulo que impediam os bons resultados. Atualmente, são observadas taxas de gravidez elevadas devido à evolução tecnológica dos últimos anos na Itália¹².

Recentemente, o interesse na técnica de criopreservação de oócitos aumentou. Protocolos recém-desenvolvidos melhoraram drasticamente as taxas de sobrevivência, removendo talvez o principal obstáculo para que esta abordagem se tornasse uma forma plenamente estabelecida de tratamento. No entanto, a eficiência clínica destes protocolos não foi exaustivamente explorada e permanece controversa¹³.

Indicações de criopreservação de oócitos

A mulher nasce com aproximadamente 2 milhões de óvulos, e libera apenas um óvulo maduro uma única vez ao mês. Com o passar dos anos, a qualidade genética de seus óvulos é alterada, o que pode fazer com que o óvulo ao ser fecundado apresente anomalia genética, levando à incapacidade de continuar a sua divisão celular e, conseqüentemente, de se fixar no útero¹⁴.

A criopreservação de oócitos é uma solução possível para mulheres que estão perdendo a qualidade de seus óvulos e, ainda, para os problemas éticos relacionados ao armazenamento de embriões. Trata-se de uma técnica de preservação da fertilidade feminina¹⁵⁻¹⁷ que vem sendo utilizada para a preservação da fertilidade em mulheres que têm de ser submetidas a tratamentos de quimioterapia ou radioterapia^{18-21,16}, e pode beneficiar de antemão pacientes que realizarão tratamento oncológico, já que seus óvulos ficarão estocados até que a paciente esteja recuperada. É também indicada para mulheres que, após os 35 anos de idade, tenham protelado a gravidez por algum motivo profissional ou pessoal, endometriose (que pode comprometer a fertilidade feminina) e menopausa precoce²². Quando há histórico de menopausa precoce, pode-se indicar a retirada de óvulos seguida de congelamento para preservar a fertilidade. Se a menopausa precoce não ocorrer e a paciente engravidar naturalmente, os

seus óvulos poderão ser descartados. Caso contrário, poderão ser utilizados para o processo de fertilização *in vitro*²¹.

Segundo Cambiaghi e Cerqueira *et al.*, outra indicação de criopreservação de oócitos é casais que, durante tratamento de fertilização *in vitro* (FIV) ou ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides), tenham excesso de óvulos e por algum motivo não desejam congelar embriões; assim, poderão congelar os oócitos excedentes e utilizá-los numa outra tentativa ou ainda doá-los a um banco de oócitos, facilitando também as implicações éticas e religiosas que envolvem o congelamento de embriões^{21,23}.

Outra indicação seria a possibilidade de armazenar oócitos caso o ciclo de tratamento inicial tenha de ser interrompido devido a eventos, como, por exemplo, a paciente desenvolver uma reação adversa com a estimulação hormonal (hiperestimulação) ou a incapacidade do parceiro de produzir uma amostra seminal viável^{19,24}.

Por esses motivos, o interesse pela criopreservação de oócitos humanos nas clínicas de reprodução humana assistida tem sido renovado¹⁷.

Crioprotetores

Somente a imersão dos oócitos em meio líquido não é estratégia eficaz para uma criopreservação bem-sucedida. Para isso, utilizam-se produtos químicos adicionais que evitam danos nas células. Esses produtos químicos são chamados de crioprotetores¹⁶. Porém, podem resultar em toxicidade dependendo do crioprotetor utilizado ou do processo de congelamento propriamente dito, que pode provocar danos para a estrutura do citoesqueleto dos oócitos²⁵.

Os crioprotetores podem ser divididos em duas categorias: permeáveis e não-permeáveis¹⁶. Os crioprotetores permeáveis são moléculas pequenas capazes de penetrar a célula e que evitam a cristalização do gelo³. Estes crioprotetores desempenham o importante papel de proteger a célula dos efeitos da solução de congelamento. Ou seja, satisfazem o primeiro objetivo da criopreservação com êxito: prevenção de cristais de gelo. Os crioprotetores não-permeáveis são extracelulares, pois atuam reduzindo a água livre intracelular produzida pela desidratação. Como resultado, quando eles são usados em combinação com um crioprotetor permeável, a concentração líquida do crioprotetor permeável é aumentada no espaço intracelular, auxiliando na ação dos crioprotetores permeáveis, que previnem a formação de cristais de gelo. Os crioprotetores não-permeáveis desempenham papel importante durante descongelamento. Durante esse processo, a água gerada pelo gelo funde rapidamente e diminui a pressão osmótica extracelular. Esse choque osmótico pode ocorrer se o crioprotetor intracelular não for difuso com rapidez

suficiente para evitar o excessivo afluxo de água livre e a ruptura de expansão, ou mesmo da célula. Por conseguinte, os protocolos de congelamento e descongelamento usam uma elevada concentração de crioprotetores não-permeáveis durante a fase de descongelamento. O mais comumente usado é a sacarose¹⁶.

Os crioprotetores podem evitar danos graves com as organelas intracelulares, tais como vacúolos, deformação e perturbações de núcleo e membrana plasmática e degeneração ou desaparecimento de microvilosidades, que ocorre sem a presença de crioprotetores²⁵.

Métodos de criopreservação

Técnicas de congelamento de oócitos são desafiadoras devido às características físicas dos oócitos. São grandes, altamente especializados, apresentando dinâmicas no seu desenvolvimento até a Metáfase II^{10,26, 27}. A maior dificuldade durante a execução da técnica de criopreservação dos oócitos é encontrada durante as transições de temperatura: refrigeração a -196°C e subsequente reaquecimento a 37°C¹⁶.

Até o ano de 2006, o método predominante para se preservar o oócito – chamado processo lento – apresentava índices muito baixos de gravidez, cerca de 20%. Nos últimos anos, entretanto, está sendo disseminada pelas clínicas uma nova forma de manutenção de oócitos denominada vitrificação, que apresenta 50% de sucesso de fertilização²⁸.

Estudos sobre os efeitos do congelamento nos oócitos humanos determinaram que as características de permeabilidade da membrana, a correta adição de crioprotetor (substâncias utilizadas para substituir ou remover a água intracelular e proteger o oócito dos danos do congelamento) e a formação de gelo são a base fundamental do desenvolvimento de uma técnica de criopreservação que permite recuperar os oócitos intactos^{16,29}.

Diferença entre o congelamento lento e a vitrificação

Para realizar o congelamento lento ou vitrificação, o ovário da mulher é estimulado durante vários dias por injeção de medicamentos (hormônios) para que produza uma quantidade extra de óvulos³⁰.

No congelamento lento de óvulos, leva entre 120 e 180 minutos para que a temperatura diminua até -196°C necessários, para então as células serem armazenadas em um recipiente que será mergulhado em nitrogênio líquido^{28,31}, ou seja, é feito por meio de programação eletrônica, com um computador que vai diminuindo a temperatura dos óvulos gradativamente, cerca de 1°C por minuto, até chegar a -20°C (Tabela 1). Para esse processo, é necessário utilizar maior quantidade de crioprotetores (substâncias tóxicas). Então, o material é armazenado em nitrogênio líquido a -196°C³⁰. Incluir o *seeding*, ou seja, a formação de gelo no meio a uma determinada temperatura, é fundamental para a sobrevivência dos oócitos humanos. O *seeding* previne os fenômenos de super-resfriamento e desencadeia o processo de desidratação das células. O ponto de congelamento dos crioprotetores situa-se a -15°C, que é importante no congelamento já que a formação de cristais de gelo está associada ao aumento de temperatura devido à liberação de calor latente; além disso, a formação de gelo retira água do oócito. Quando se reduz o *seeding* a uma alta temperatura abaixo de zero, a formação de gelo ocorre lentamente por meio da solução, e a liberação de calor latente é muito lenta, não danificando o oócito. Na maioria dos protocolos de congelamento lento, o *seeding* é induzido a -7°C. Quando induzidos a essa temperatura, os cristais de gelo não entram na célula devido à alta osmolaridade intracelular. Ainda, congelando de forma lenta, pode-se extrair quase toda a água que as células possuem e, assim, evitar danos celulares ao submergi-las no nitrogênio líquido³. Os crioprotetores mais utilizados no congelamento lento são o dimetilsulfóxido e o propanodiol (PROH)³².

Na vitrificação, o processo é realizado manualmente e demora aproximadamente 15 minutos para a queda da temperatura a -196°C. A temperatura cai rapidamente, ou seja, cerca de 15.000 a 30.000°C por minuto. Os óvulos são desidratados e tratados com altas concentrações de substâncias crioprotetoras para serem congelados rapidamente (Tabela 1). O material é armazenado em nitrogênio líquido a -196°C pelo tempo que for necessário³⁰. O princípio da técnica de vitrificação se baseia em ocasionar uma rápida desidratação por meio de congelamento hiperosmolar, evitando a formação de cristais de gelo²⁹. Assim, é possível armazenar óvulos sem que eles percam a sua eficácia ao serem descongelados^{28,31}.

Tabela 1 - Comparação das técnicas de criopreservação de oócitos: congelamento lento *versus* vitrificação

Congelamento lento	Vitrificação
Velocidade de resfriamento lenta e controlada: 1°C / minuto	Velocidade de resfriamento muito rápida: 15000-30000°C / minuto
Baixa concentração de crioprotetores	Alta concentração de crioprotetores
Formação de cristais de gelo extracelular	Não-formação de cristais de gelo
Tempo total do procedimento: mais de 90 minutos	Tempo total do procedimento: 15 minutos
Requer aparelho para congelamento	Não requer aparelho para congelamento
Protocolo de trabalho simples	Requer habilidade e treinamento

Fonte: Manual de Procedimentos da Rede Latino-Americana de Reprodução Assistida.

Ainda na vitrificação, a concentração de crioprotetores é mais alta, porém tais substâncias permanecem menos tempo em contato com os óvulos¹⁶. É um processo mais rápido e eficiente que impede a formação dos cristais de gelo intracelular que danificam os óvulos^{16,28,31}. Ou seja, para reduzir a exposição aos crioprotetores e evitar a desidratação extrema, as células são expostas a crioprotetores por um período de tempo muito curto^{8,16}.

Os oócitos de mulheres jovens (menos de 35 anos) apresentam melhor tolerância às técnicas de congelamento e descongelamento^{16,33}. Segundo Frantz²⁸, as mulheres que buscam o método têm a partir de 35 anos – quando os óvulos começam a se extinguir e as chances de engravidar começam a diminuir. Aos 43 anos, por exemplo, a produção de óvulos eficientes é uma raridade.

As células lentamente refrigeradas sofrem danos devido à longa exposição à concentração de crioprotetor e à excessiva desidratação. As taxas de resfriamento deveriam ser rápidas o suficiente para minimizarem esta longa exposição dos oócitos, evitando que durante o congelamento haja prejuízo³⁴.

Segundo Yoon *et al*³⁵, a vitrificação de oócitos pode aumentar a chance de gravidez. Porém, em estudo recente, não houve diferenças significativas quanto à recuperação de oócitos e à taxa de sobrevivência entre as técnicas de congelamento lento e vitrificação³⁶.

Preparação de meios para criopreservação

- Solução nº 1 (solução mãe): Preparar 25 mL de PBS suplementado com 30% de SSS (soro sintético substituto), tomando 17,5 mL de PBS e 7,5 mL de SSS. Homogeneizar.
- Solução nº 2 (PROH 1,5 M): Colocar 8,9 mL da solução nº 1 em um tubo cônico de 15 mL e acrescentar 1,1 mL de PROH. Misturar bem.
- Solução nº 3 (PROH 1,5 M + sacarose 0,2 M): Colocar 8,9 mL da solução nº 1 em um tubo cônico de 15 mL e acrescentar 1,1 mL de PROH. Pesar 0,684 g de sacarose, acrescentar e misturar bem até que a sacarose se dissolva completamente.

Filtrar as soluções com membrana de 0,22 µm antes de usar. As soluções têm duração de 48 horas guardadas a 4°C.

Procedimentos

Preparo da placa de Nunc. Pode-se usar uma placa para até seis oócitos que serão criopreservados. Identificá-la da seguinte maneira:

- Nome da paciente na parte superior.
- Poço nº 1 marcar com PBS (Solução nº1)

- Poço nº 2, 3 e 4 marcar com o número correspondente ao oócito e à solução nº 2.

Acrescentar 0,8 mL de PBS ao poço nº 1 e 0,8 mL da solução nº 2 aos poços nº 2, 3 e 4. Todas as soluções devem ser usadas a temperatura ambiente.

Marcar uma palheta para cada cinco oócitos e limpá-la com a solução nº 3.

Preparar uma etiqueta para cada palheta com o nome da paciente, data, número de oócitos congelados e número da palheta correspondente.

Preparar a máquina de congelamento. Ligar a máquina e o botão da plataforma para que a pressão comece a subir. Uma vez alcançada a pressão adequada (5,0 lbs), entrar no programa e esperar que alcance a temperatura inicial (16°C).

Protocolo de congelamento e armazenamento

1. Colocar os oócitos que se classificaram para ser congelados no poço contendo solução nº 1 (PBS + 30% SSS) à temperatura ambiente para lavar rapidamente.
2. Transferir os oócitos à solução nº2 (1,5M PROH em PBS + 30% SSS) por 10 minutos. Começar a cronometrar o tempo com o primeiro par de oócitos.
3. Transferir os oócitos à placa de Petri de 35 mm com a solução nº 3 (1,5M PROH + 0,2M Sacarose em PBS + 30% SSS). Todos os oócitos devem ser depositados até o fundo da placa (aproximadamente dois minutos).
4. Conectar a palheta com a seringa de 1,0 mL e limpar com a solução nº 3. Introduzir a palheta novamente nesta solução e aspirar entre 1,0 a 1,5 cm, fazer uma bolha de ar de mais ou menos 0,3 cm, aspirar novamente a solução e pegar os oócitos (3,0 cm), fazer bolhas de ar de 0,3 cm e novamente solução (1,0 cm). Levar a coluna de fluido até o extremo com PVA e selar a palheta com calor. Marcar cada palheta com a etiqueta correspondente e colocá-las em posição vertical dentro da câmara de congelamento.
5. Quando todos os oócitos estiverem colocados na câmara, iniciar o programa pressionando o botão “Run” no painel do computador.
6. O programa de congelamento requer que se faça o *seeding* (cristalização) manual a -8,0°C. Pegar uma pinça metálica esfriada em nitrogênio líquido, elevar a palheta pela etiqueta (sem retirá-la totalmente da câmara) e, com a pinça, fazer contato direto sobre a borda da primeira bolha de ar até que se veja a solução cristalizada; imediatamente, colocá-la de volta na câmara. Repetir esse procedimento em todas as palhetas e, ao finalizar, pressionar “Run” para que o programa continue.

7. Enquanto o programa está funcionando, completar toda a informação nos registros e marcar os criotubos e raquis com nome da paciente, data e número de oócitos congelados.
8. Ao finalizar o congelamento, esfriar os criotubos fixados nas raquis dentro de um recipiente com nitrogênio líquido. Remover rapidamente as palhetas da câmara, guardá-las dentro dos criotubos e transferir ao tanque de armazenamento; anotar o local de armazenamento no registro da paciente.
9. Pressionar "Run" para que a máquina volte à sua temperatura inicial e retirar a pressão de nitrogênio líquido da câmara.

Protocolo de descongelamento de acordo com Manual de Procedimentos da Rede Latino-Americana de Reprodução Assistida

As condições de descongelamento são fundamentais para a sobrevivência dos oócitos criopreservados. As palhetas retiradas do tanque de nitrogênio líquido devem ser mantidas em temperatura ambiente durante 40 segundos antes de serem colocadas em banho de água (30°C) por 30 segundos. Manter as palhetas em temperatura ambiente reduz a possibilidade de danos e colocá-las em banho de água minimiza o tempo durante o qual os cristais de gelo podem crescer, lesionando as células.

Preparação de meios para descongelamento

- Solução nº 1: preparar solução mãe a 30% de soro sintético substituto (SSS); 17,5 mL de PBS mais 7,5 mL de SSS. Homogeneizar a solução.
- Solução nº 2: acrescentar 9,25 mL da solução nº 1 dentro de um tubo cônico e adicionar 0,75 mL de PROH, misturar muito bem. Esta solução é 1,0 M PROH.
- Solução nº 3: pesar 0,513 g de sacarose em um tubo cônico e acrescentar 5,0 mL da solução nº 2. Misturar muito bem até que a Sacarose se dissolva completamente. Esta solução é 1,0 M PROH + 0,3 M sacarose.
- Solução nº 4: diluir a solução nº 2 acrescentando 5,0 mL da solução nº 1. Esta solução é 0,5 M PROH.
- Solução nº 5: pesar 0,513 g de sacarose em um tubo cônico e acrescentar 5,0 mL da solução nº 4. Misturar muito bem até que a Sacarose se dissolva completamente. Esta solução é 0,5 M PROH + 0,3 M sacarose.
- Solução nº 6: pesar 0,513 g de Sacarose em um tubo cônico e acrescentar 5,0 mL da solução nº 1. Esta solução é 0,3 M sacarose.

Filtrar as soluções antes de usar em tubos cônicos novos.

As soluções podem ser usadas em até 48 horas depois de preparadas se armazenadas a 4°C.

Procedimentos

Preparar os multipos: uma placa por cada palheta que será descongelada. Identifique-a da seguinte maneira:

- Nome da paciente na parte superior.
- Poço nº 1 marcar com 1,0 M PROH + 0,3 M sacarose (Solução nº 3)
- Poço nº 2 marcar com 0,5 M PROH + 0,3 M sacarose (Solução nº 5)
- Poço nº 3 marcar com 0,3 M sacarose (Solução nº 6)
- Poço nº 4 marcar com PBS com 20% SSS (Solução nº 1)

Acrescentar 0,8 mL de cada solução em seu poço correspondente.

Todas as soluções devem ser usadas em temperatura ambiente.

Preparar um tubo Falcon de 6,0 mL para cada palheta que será descongelada. Marcar com o nome da paciente e número da palheta. Acrescentar 1,0 mL de solução nº 1.

Protocolo de descongelamento

1. Preparar a água a 30°C no recipiente de vidro.
2. Remover a palheta do nitrogênio líquido e começar a medir o tempo (sustentar a palheta com uma pinça metálica para evitar a transferência de calor). Descongelar a palheta em temperatura ambiente por 30 segundos. Limpá-la com um lenço descartável e confirmar a integridade da palheta.
3. Submergir a palheta na água a 30°C por 40 a 50 segundos, sem agitar.
4. Remover e secar suavemente o excesso de água com um lenço descartável. Com a tesoura, cortar o extremo que foi selado com calor, acoplar uma seringa de 1,0 mL e cortar o extremo que vem selado de fábrica. Suavemente, expulsar os oócitos no poço nº 1 (1,0 M PROH + 0,3 M sacarose) e deixá-los por 5 minutos.
5. Transferir os oócitos ao poço nº 2 (0,5 M PROH + 0,3 M Sacarose) por 5 minutos.
6. Transferir os oócitos ao poço nº 3 (0,3 M Sacarose) por 10 minutos.
7. Transferir os oócitos ao poço nº 4 (PBS + 20% SSS) por 10 minutos.
8. Transferir os oócitos à incubadora a 37°C pelo menos uma hora antes de serem injetados para ICSI.

Protocolo de vitrificação de acordo com Kitazato BioPharma Co., Ltd.

Kit de vitrificação

ES: “Equilibration Solution” – Solução de Equilíbrio

VS: “Vitrification Solution” – Solução de Vitrificação

BS: “Basic Solution” – Solução Básica

Protocolo de vitrificação

1. Colocar com auxílio de micropipeta 20 μ l de BS em um dos poços da placa, e 300 μ l de VS1 e VS2 em outros poços da placa.
2. Transferir o oócito da placa de cultura para o poço com BS.
3. Adicionar 20 μ l de ES no poço de BS e deixar durante 3 minutos.
4. Adicionar 20 μ l de ES em outro poço de BS e deixar durante 3 minutos.
5. Adicionar 240 μ l de ES em outro poço de BS e deixar durante 9 minutos.
6. Identificar a fita do Cryotop (Figura 1).
7. Aspirar o oócito com ES para a fita de Cryotop. Transferir o oócito para a VS1.
8. Aspirar o oócito com pipeta Pasteur e soprar. Repetir este procedimento três vezes trocando de posição na VS1.
9. Transferir o oócito para a VS2. Mover o oócito com a pipeta de Pasteur, trocando de posição duas vezes na VS2.
10. Colocar o oócito na parte preta da fita de Cryotop.
11. Checar ao microscópio se o oócito está na fita de Cryotop com volume mínimo de VS2 (menos de 0,1 μ l), conforme Figura 2.
12. Mergulhar rapidamente o Cryotop em nitrogênio líquido (Figura 3).
13. Colocar o Cryotop na raqui e armazená-lo no tanque de nitrogênio líquido.

Protocolo de desvitrificação de acordo com Kitazato BioPharma Co., Ltd.

Kit de desvitrificação

TS: “Thawing Solution” – Solução de descongelamento

DS: “Diluent Solution” – Solução Diluente

WS1: “Washing Solution 1” – Solução de Lavagem 1

WS2: “Washing Solution 2” – Solução de Lavagem 2

Protocolo de desvitrificação

1. Aquecer os tubos com a tampa a 37°C na incubadora.
2. Transferir a palheta com os oócitos em um recipiente com nitrogênio líquido; colocar o recipiente ao lado do microscópio.
3. Escrever “DS”, “WS1” e “WS2” sobre a superfície inferior de cada poço da placa de 35 mm. Virar os tubos (exceto o TS) de cabeça para baixo duas vezes para misturar as soluções, e colocar o conteúdo completo em cada poço (Figura 4).

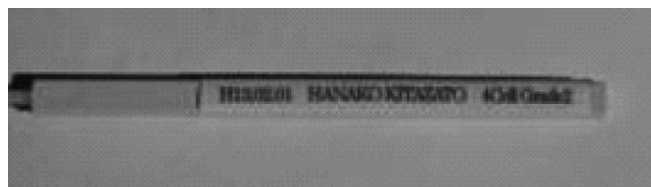


Figura 1 - Fita de Cryotop.

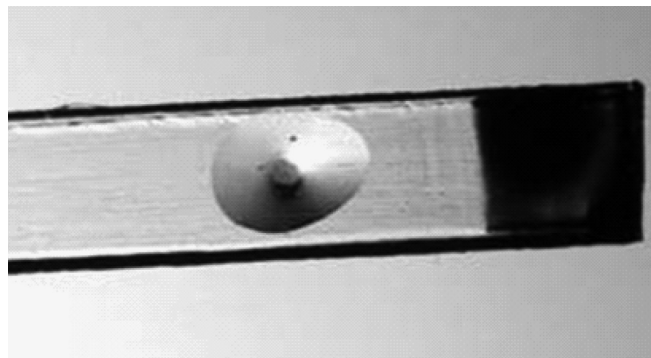


Figura 2 – Oócito na fita de Cryotop com volume mínimo de VS2.

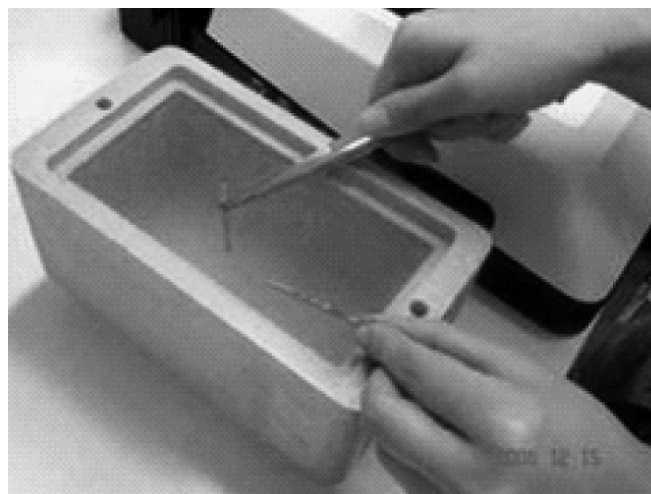


Figura 3 – Nitrogênio líquido.



Figura 4 – Desvitrificação.

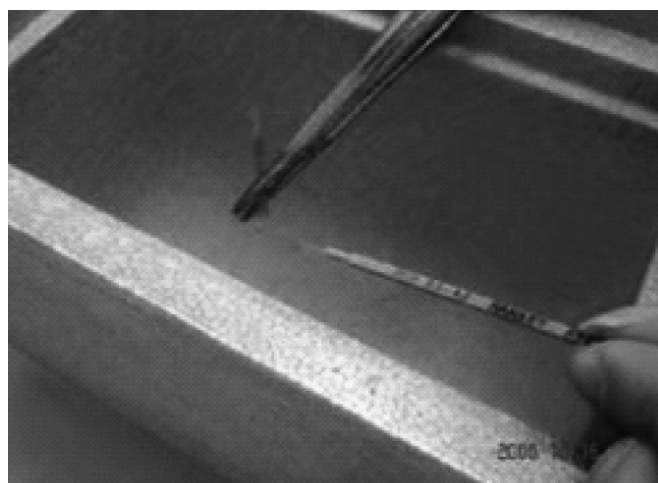


Figura 5 – Retirando fita de Cryotop com auxílio de pinça.



Figura 6 – Solução de descongelamento (TS).

4. Retirar a tampa da fita de Cryotop com auxílio de uma pinça para manipulação em nitrogênio líquido (Figura 5).
5. Imergir rapidamente a fita Cryotop em TS (Figura 6).
6. Aspirar o oócito com a pipeta Pasteur e deixar durante um minuto na TS.
7. Transferir o oócito para o poço com DS e pequena quantidade de TS. Deixar três minutos na DS.
8. Transferir o oócito para o poço com WS1 e deixar durante cinco minutos.
9. Transferir o oócito para o poço com WS2 e deixar por cinco minutos.
10. Transferir o oócito para o meio de cultura, e deixar na incubadora a 37°C durante 2 horas.

Resultados de criopreservação de oócitos

O congelamento de óvulos é uma alternativa que existe há algum tempo, desde a década de 1980. Os resultados po-

sitivos, que eram baixos, começaram a melhorar nos últimos três anos.

Fertilização

De acordo com estudos, os resultados de fertilização a partir de oócitos congelados são altos, tanto por meio do congelamento lento como por meio da vitrificação. Em um estudo³⁷, a taxa de fertilização esteve entre 48 e 61%. A taxa de fertilização em outro estudo apresentou-se dentro desta média de Whittingham, sendo maior que 50% (57,7%)³⁸. Isto sugere que o congelamento de oócitos pode ser executado em uma rotina de base e permite alcançar gravidez com êxito. Assim como Boldt, Cline e McLaughlin³⁹, no estudo de Boise *et al*³⁹, a taxa de fertilização foi alta (55,7%). De acordo com Azambuja *et al*⁴⁰, a taxa a partir de oócitos congelados foi de 80%, assim como no estudo de Candy *et al*⁴¹ e de Smith *et al*⁴², que apresentaram as mesmas taxas de fertilização, e de 86,6% no estudo de Chang *et al*⁴³. No estudo de Garcia *et al*⁴⁴, a taxa de fertilização foi de 62% em oócitos criopreservados a partir do congelamento lento e 68% para vitrificados.

Nos estudos de Cai *et al*⁴⁵, Petracco *et al*⁴⁶ e Caetano *et al*⁴⁷, a taxa de fertilização a partir destes oócitos criopreservados foi de aproximadamente 61,6%, e nos estudos de Porcu *et al*⁴⁸ e de Grifo *et al*⁴⁹ a taxa de fertilização foi semelhante (64,4 e 65%, respectivamente). Silva⁴⁷ relatou a taxa de fertilização de 75,4% a partir de oócitos criopreservados, e Kim, Laufer e Hong⁴⁸ relataram fertilização de 72,3%. Antinore *et al*⁴⁹, comparando oócitos frescos e oócitos vitrificados, não observaram nenhuma diferença na taxa de fertilização (93 *versus* 97%) entre estes oócitos, assim como Cobo *et al*⁵⁰ que comparou oócitos frescos e vitrificados (82,2 *versus* 76,6%). Já no estudo de Borini *et al*⁵¹, a taxa de fertilização foi de 45,4%.

Em estudo recente, a taxa de fertilização de Paffoni *et al*⁵¹, que comparou oócitos frescos e vitrificados, foi de 74 *versus* 80%, respectivamente, utilizando o método de Kitazato (Kitazato BioPharma Co., Ltda.).

Outro dado encontrado na literatura diz respeito ao congelamento de oócitos com ou sem células *cumulus-corona*. No estudo de Fabbri *et al*⁵², os oócitos congelados com a presença de *cumulus-corona* apresentaram taxa de fertilização de 44% e, sem presença de *cumulus-corona*, a taxa de fertilização foi de 25%. Esses resultados demonstraram que a taxa de sobrevivência aumentou devido à presença de *cumulus-corona*, que oferece proteção melhor contra a toxicidade dos crioprotetores.

Com base nesses dados, pode-se dizer que o processo de criopreservação aparentemente não afeta as taxas de fertilização e clivagem dos embriões⁵³. As taxas de fertilização após ICSI e o

desenvolvimento para a fase de pró-nuclear nos ciclos de fertilização *in vitro* de oócitos vitrificados são semelhantes aos ciclos de fertilização *in vitro* a partir de oócitos frescos³⁵.

Gravidez e aborto

Comparando oócitos frescos e oócitos vitrificados, não foi observada nenhuma diferença na proporção de embriões clivados (97 *versus* 98%), da taxa de implantação (13 *versus* 10%) ou da taxa de aborto (20 *versus* 18%), respectivamente⁴⁹. Em outro estudo⁵⁴, a taxa de gravidez a partir de oócitos congelados foi de 47% e, em outro,²⁹ foi de 65,2%. No estudo de Cobo *et al*²⁸, a taxa de aborto foi de 20%.

De 145 transferências (intervalo 1 a 3 embriões/paciente) executadas, foram obtidas 18 gravidezes (12,4%). Em 12 dessas pacientes, as crianças nasceram e, nas outras 6, ocorreu aborto no primeiro trimestre de gravidez (33,3%)⁵³.

Analizando os resultados desde 1998, a taxa de gravidez também foi de 33,3%³⁸. A taxa de gestação clínica no estudo de Tiitinen *et al*⁵⁵ foi de 38,6%. Não muito diferente desses resultados, outros pesquisadores⁴⁸ obtiveram taxa de gestação de 21%, e Garcia *et al*⁴⁴ obtiveram taxa de gestação de 25% a partir de oócitos congelados pelo método lento e 31% a partir de vitrificação.

De acordo com pesquisa, a taxa de gestação clínica (presença de pelo menos um saco gestacional visível à ultrassonografia) com oócitos criopreservados foi de 23,9%⁴⁷. Esse dado é semelhante a outro estudo, no qual a taxa de gestação clínica foi de 25,4%, e de 20% de aborto¹⁹.

A taxa de gravidez relatada no estudo foi de 25% por meio do método de congelamento lento e 55% por meio da vitrificação. Isso mostra que a vitrificação é mais eficiente quanto ao aspecto de gravidez⁴².

No trabalho de Álvaro Petracco, as taxas de gravidez foram semelhantes entre embriões e oócitos congelados²⁶.

O congelamento de óvulos pelo processo de vitrificação para uma gravidez adiada é um método seguro que, inicialmente, parece não representar perigo para a eventual prole. Segundo o estudo, o índice de anormalidade congênita entre as crianças de óvulos vitrificados é de 2,5%, porcentagem comparável ao de nascimentos naturais ou por fecundação *in vitro*⁵⁶.

Conclusão

A criopreservação de oócitos representa uma técnica profilática de preservação da fertilidade para mulheres com risco de perda ou diminuição de fertilidade, que irão realizar tratamento oncológico, postergar a gravidez, ou que apresentam oócitos excedentes durante a captação oocitária para realização de fertilização *in vitro*, e ainda é uma alternativa viável para casais com preocupações éticas ou religiosas referente ao congelamento de embriões.

Apesar dos resultados favoráveis com a criopreservação oocitária, ainda são necessárias mais pesquisas tanto para estabilizar os resultados como para estabelecer uma técnica de criopreservação de oócitos humanos que seja universal e padronizada, podendo ser aplicada com sucesso nas clínicas de Reprodução Humana Assistida.

Referências bibliográficas

1. Frantz N. Congelamento de óvulos. Centro de Reprodução Humana Nilo Frantz. Porto Alegre. [citado 1 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.nilofrantz.com.br/asp/servicos_descricao.asp?codservico=24>.
2. Tso LO. Criopreservação de Oócitos: onde estamos. Arquivos H. Ellis. 2007;3(4):1-30.
3. Calderón G, Veiga A, Barri P. Criopreservação do Oócitos e Embriões Humanos. In: Badalotti M, Telöken C, Petracco A, editors. Fertilidade e Infertilidade Humana. Porto Alegre: Medsi; 1997. p. 669-70.
4. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. Lancet, 1986;19(1):884-6.
5. Brandão D. Vitrificação de oócitos bovinos. [Dissertação]. Belo Horizonte (MG); 2001.
6. Dalvit G, Borges E, Dalvit G, Borges E. Revolução na fertilidade feminina. Revista Istoé- Independente. 2008. [citado 10 mar. 2009]. Disponível em: <<http://www.terra.com.br/istoe/edicoes/2027/artigo101211-1.htm>>.
7. Mattos MG, Rossetto Jr. AJ, Blecher S. Teoria e prática da metodologia da pesquisa. São Paulo: Phorte; 2004.
8. Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. Hum Reprod, 2007;13(6):591-605.
9. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Rocchetta G, Venturoli S, Flamigni C. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. Hum Reprod, 2001;16(3):411-6.
10. Bankowski BJ, Lyerly AD, Faden RR, Wallach EE. The Social Implications of Embryo cryopreservation. Fertil Steril, 2005;84(4):823-32.
11. Mandelbaum J. Embryo and oocyte cryopreservation. Hum Reprod, 2000;15(4):43-7.
12. Cambiaghi AS. Medicina da Reprodução. IPGO, 2009. [citado 2 abr. 2009]. Disponível em: <<http://www.ipgo.com.br/artigo06.html>>.
13. Borini A, Sciajnl R, Bianchi V, Sereni E, Flamigni C, Coticchio G. Clinical outcome of oocyte cryopreservation after slow cooling with a protocol utilizing a high sucrose concentration. Hum Reprod, 2006;21(2):512-7.

14. Serafini P, White J, Petracco A, Motta E. Órgãos reprodutores: anatomia e funções básicas. In: Serafini P, White J, Petracco A, Motta E, editors. O bê-a-bá da infertilidade. São Paulo: Organon, 1998. p. 5-9.
15. Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Giunchi S, Fratto R, Ciotti PM, et al. Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol*, 2000;33(7):169.
16. Jain JK, Paulson RJ. Oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*, 2006;86(3):1037-46.
17. Alabama, B. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*, 2008;90(5):241-6.
18. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod*, 1999;14(12):3077-9.
19. Borini A, Bonu MA, Coticchio G, Bianchi V, Cattoli M, Flamigno C. Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*, 2004;82(3):601-5.
20. Revel A, Moshe N, Helman A, Safran A, Simon A, Koler M. Mouse embryos generated from frozen-thawed oocytes can successfully survive a second cryopreservation. *Hum Reprod*, 2004;19(3):666-9.
21. Cambiaghi AS. Ser ou não ser fértil/infértil - eis as questões e respostas. São Paulo: LaVidaPress, 2005.
22. Caetano JPJ, Pompermayer LT, Veado BV, Sabino S, Lamaita RM, Moraes LM. Congelamento de oócitos humanos – biotecnologia da saúde. Clínica Pró-criar/Mater Dei, 2006.
23. Cerqueira AM, Mota AR, Teixeira JM. Técnicas de Reprodução Assistida – O Triunfo da Profeta. [citado 28 fev. 2009]. Disponível em: <http://www.notapositiva.com/trab_estudantes/trab_estudantes/biologia/biologia_trabalhos/infertilidadehumanab.htm>.
24. Bernard A, Fuller BJ. Cryopreservation of human oocytes: a review of current problems and perspectives. *Hum Reprod*, 1996;2(3):193-207.
25. Isachenko V, Selman H, Isachenko E, Montag M, El-Danasouri I, Nawroth F. Effect of cryoprotectants on the ultrastructure of cooled human pronuclear oocytes. *Fertil Steril*, 2004;81(3):720-2.
26. Petracco A. Criopreservação Oocitária: Desempenho Reprodutivo na Fertilização Assistida. 2006. [Tese] São José do Rio Preto (SP): FAMERP; 2006.
27. Petracco A, Azambuja R, Okada L, Michelon J, Oliani A, Badalotti M. Comparison of embryo quality between sibling embryos originating from frozen or fresh oocytes. *RBM Online*, 2006;13(4):349-55.
28. Frantz N. Congelamento de óvulos é alternativa para quem quer adiar a maternidade. Centro de Reprodução Humana Nilo Frantz. Porto Alegre. [citado 1 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.nilofrantz.com.br/asp/visualiza_novidades.asp?codnoticia=337>.
29. Cobo A, Soares SR, Pellicer A, Remihí J. Criopreservação de oócito e do tecido ovariano. In: Scheffer BB, Remohí J, Garcia-Velasco J, Pellicer A, Simon C, editors. Reprodução Humana Assistida. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 437-51.
30. Frantz, N, Pagnocelli N. Hora de planejar. Zero Hora Online, Porto Alegre, Fev. 2009. [citado 10 mar. 2009]. Disponível em: <<http://zerohora.clicrbs.com.br/zerohora/jsp/default.jsp?uf=1&local=1&action=getVidaMateria&newsID=a2403934.xml&treeName=Vida§ion=vida&origem=vida&capald=vida>>.
31. Galbinski S, Bos-Mikich A, Ferrari AN. Viabilidade e Fertilização in vitro de Oócitos Bovinos após Vitrificação. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2003;25(8):553-9.
32. Moreno F. Vitrificação de óvulos amplia a chance de gravidez após 40. Diário Web. Set. 2008. [citado 10 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.diarioweb.com.br/noticias/imp.asp?id=113054>.
33. Chen S, Lien YL, Chen HF, Tsai YY, Chang LJ, Yang YS. Observational clinical follow-up of oocyte cryopreservation using a slow-freezing method with 1,2-propanediol plus sucrose followed by ICSI. *Hum Reprod*, 2005;20(7):1975-80.
34. Trad SF, Toner M, Biggers DJ. Effects of cryoprotectants and ice-seeding temperature on intracellular freezing and survival of human oocytes. *Hum Reprod*, 1998;14(6):1569-77.
35. Yoon TK, Chung HM, Lim JM, Han SY, Ko JJ, Cha KY. Pregnancy and delivery of healthy infants developed from vitrified oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril*, 2000;74(1):180-1.
36. Ciotti PM, Porcu E, Notarangelo L, Magrini O, Bazzocchi A, Venturoli S. Meiotic spindle recovery is faster in vitrification of human oocytes compared to slow freezing. *Fertil Steril*, 2008;13(3):1-9.
37. Whittingham DG. Fertilization in vitro and development to term of unfertilized mouse oocytes previously stored at 2196 degrees C. *J Reprod Fertil*. 1977;49:89-94.
38. Boldt J, Cline D, McLaughlin D. Human oocyte cryopreservation as an adjunct to IVF-embryo transfer cycles. *Hum Reprod*, 2003;18(6):1250-5.
39. Boiso I, Martí M, Santaló J, Ponsá M, Barri PN, Veiga A. A confocal microscopy analysis of the spindle and chromosome configurations of human oocytes cryopreserved at the germinal vesicle and metaphase II stage. *Hum Reprod*, 2002;17(7):1885-91.
40. Azambuja R, Badalotti M, Teloken C, Michelon J, Petracco A. Successful birth after injection of frozen oocytes with frozen epididymal spermatozoa. *Reproductive BioMedicine Online*, 2005;11(4):449-51.
41. Candy CJ, Wood MJ, Whittingham DG, Merriman JA, Choudhury YN. Fertilization and early embryology: Cryopreservation of immature mouse oocytes. *Hum Reprod*, 1994;9(9):1738-42.
42. Smith GD, Fioravanti J, Hassun PA, Alegretti JR, Motta EL, Serafini P. Prospective randomized controlled study of human oocyte cryopreservation by slow rate freezing and/or vitrification. *Fertil Steril*, 2006;86(2):96.
43. Chang CC, Bernal DP, Kort HI, Elsner CW, Leef MD, Shapiro DB, et al. Clinical evaluation of blastocyst transfer in oocyte cryopreservation cycles. 24th Annual Meeting of the ESHRE, Barcelona, Spain, 7-9 July, 2008.

44. Garcia G, Santos R, Arenas ML, Gonzalez O, Ramirez P, Patrizio P. Comparative study of human oocyte cryopreservation by vitrification or slow freezing. *Fertil Steril*, 2008;90:291-2.
45. Cai XY, Chen GA, Lian Y, Zheng XY, Peng HM. Cryoloop vitrification of rabbit oocytes. *Hum Reprod*, 2005;20(7):1969-74.
46. Grifo JA, Labella P, Licciardi F, Chang H, Lui N. Clinical results of an oocyte cryopreservation program. *Fertil Steril*, 2006;86(33):127.
47. Silva ACJSR. Preservação de fertilidade. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2006;28(6):369.
48. Kim TJ, Laufer LR, Hong SW. Vitrification of oocytes produces high pregnancy rates when carried out in fertile women. *Fertil Steril*, 2009;94(12):1-9.
49. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, Antinori S. Cryotop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries. *Reprod Biomed Online*, 2007;14(1):72-9.
50. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril*, 2008;89(6):1657-64.
51. Paffoni A, Guarneri C, Capitanio E, Scarduelli C, Ragni G. Oocyte vitrification: a comparison between two different protocols. *Fertil Steril*, 2009;92(3):190.
52. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Primavera MR, Seracchioli R, Ciotti PM, et al. Oocyte cryopreservation. *Hum Reprod*, 1998;13(4):98-108.
53. Setti PEL, Albani E, Novara PV, Cesana A, Morreale G. Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*, 2006;21(2):370-5.
54. Rodriguez-Karl MC, Reynoso M, Ruiz M, Moody JE, La ATH, Diaz DG. Human oocyte cryopreservation: the outcome of a new oocyte freezing technique compared to a traditional embryo freezing protocol. *Fertil Steril*, 2008;90(1):276-7.
55. Tiitinen A, Halttunen M, Harkki P, Vuoristo P, Hyden-Gransko GC. Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation. *Hum Reprod*, 2001;16(6):1140-4.
56. Chian R. Estudo feito no Canadá diz que processo de vitrificação na gravidez é seguro. *Newstin*. 2005. [citado 10 mar. 2009]. Disponível em: <<http://www.newstin.com.pt/>>.

Recebido em: 06/05/2010

Aprovado para publicação: 05/07/2010

Assoalho pélvico e endometriose profunda

Pelvic floor and deep endometriosis

Caroline Tarazi Valetton¹, William Kondo², Maurício Simões Abrão³, Vivian Ferreira do Amaral⁴



Caroline Tarazi Valetton é Fisioterapeuta formada pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) 2005; Mestre em Ciências da Saúde pela PUC-PR.

Resumo

A endometriose profunda infiltrativa é uma forma complexa de endometriose que infiltra a profundidade do peritônio em mais de 5 mm e afeta cerca de 20% das mulheres com endometriose. O seu tratamento objetiva remover os implantes e, em muitos casos de acometimento do trato genital, urinário e/ou gastrointestinal, o tratamento radical é necessário e pode acarretar danos ao assoalho pélvico, cuja função é manter a continência urinária, os órgãos pélvicos e a atividade sexual. As principais disfunções do assoalho pélvico que podem ocorrer após a cirurgia são: a sua hipertonia, disfunções urinárias e anorretais. O tratamento conservador com abordagem multidisciplinar visa à recuperação cinética-funcional do assoalho pélvico, contribuindo para a qualidade de vida das pacientes.

Unitermos: Endometriose profunda; Assoalho pélvico; Modalidades de fisioterapia.

Abstract

Deep endometriosis is a complex form of endometriosis that infiltrates below the surface of the peritoneum in over 5 mm and affects approximately 20% of women with endometriosis. The goal of the treatment is to remove these implants and, in many cases of affection of urinary or gastrointestinal tracts, the radical treatment is required and can cause damage to the pelvic floor, whose function is to keep the urinary continence, the pelvic organs and the sexual function. The main pelvic floor dysfunctions that can occur after surgery are: pelvic floor hypertrophy, urinary and colorectal dysfunctions. The conservative treatment with multiprofessional care aims to the recovery of the pelvic floor functional kinetics, thus helping to improve the patient's quality of life.

Uniterms: Deep endometriosis; Pelvic floor; Physical therapy modalities.

¹ Fisioterapeuta; Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Cirurgião Geral e Ginecologista; Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) – Curitiba (PR), Brasil.

³ Professor Livre-docente do Departamento de Ginecologia da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professora Adjunta do curso de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Vivian Ferreira do Amaral – Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da PUCPR – Rua Imaculada Conceição, 1155, Prado Velho – CEP: 80.215-901 – Curitiba (PR), Brasil – Tel: (41) 3271-2285 / Fax: (41) 3271-1657 – e-mail: v.amaral@pucpr.br

Introdução

O termo endometriose profunda (EP) é utilizado para descrever os implantes de endometriose que invadem a superfície peritoneal, atingindo uma profundidade superior a 5 mm¹. Essas lesões são consideradas muito ativas e estão fortemente relacionadas aos sintomas de dor pélvica e dispareunia profunda. Além desses sintomas, sabe-se que a mulher com endometriose tem uma queda na sua qualidade de vida. Um recente estudo apresentou um índice de 86,6% de depressão nessa população, sendo que 63,5% dos casos foram classificados como moderada a grave².

Os implantes de EP se concentram em vários locais na pelve, sendo a maioria na região posterior (ligamentos útero-sacros, região uterina retrocervical, parede vaginal posterior e parede retal anterior). As lesões anteriores (essencialmente vesicais) representam somente 10% das lesões profundas³. Devido à sua localização subperitoneal, muitas podem passar despercebidas mesmo durante a laparoscopia⁴.

As lesões infiltrativas respondem mal ao tratamento clínico. Nos casos sintomáticos, o tratamento cirúrgico é imperativo⁴. Igualmente, a EP tende a ter maior desarranjo arquitetural em sua análise histológica, caracterizada como doença indiferenciada⁵.

O tipo de tratamento cirúrgico dependerá da localização e da topografia das lesões. A ressecção de todas as lesões é indispensável para minimizar o risco de recidiva³. Em alguns casos, a doença é extensa e pode comprometer a vagina, os ureteres, as artérias uterinas, a bexiga, o reto e/ou o septo retovaginal. Ocasionalmente, parte da parede retal, vaginal e/ou vesical precisa ser ressecada para remover a doença. Pode ser necessária também a dissecação do septo retovaginal, das fossas pararetais e dos ureteres. É uma cirurgia frequentemente difícil e com riscos de complicações intra e pós-operatórias, sobretudo quando a doença envolve um segmento do tubo digestivo⁶.

É importante que a paciente tenha conhecimento sobre eficácia, riscos, recidiva, e que participe da escolha terapêutica. Se o tratamento cirúrgico é o eleito, ela deve ter absoluta consciência dos riscos potenciais desta cirurgia funcional. As indicações cirúrgicas equivocadas em pacientes pouco sintomáticas ou assintomáticas podem acarretar complicações mais sérias do que a própria doença.

Além das complicações diretamente relacionadas ao procedimento, a cirurgia radical pode predispor às disfunções do assoalho pélvico (AP), envolvendo um ou mais dos três sistemas nele contidos: urinário, genital e anorretal. Essas disfunções podem comprometer gradativamente a qualidade de vida das pacientes, trazendo como consequências isolamento social, inibição sexual, restrição empregatícia e de oportunidades de lazer, além da perda do potencial de independência^{7,8}.

A presente revisão objetivou demonstrar algumas disfunções do AP após cirurgia de EP e os possíveis tratamentos conservadores para essas disfunções.

Incidência e distribuição das lesões

Os ligamentos útero-sacros e a região retrocervical são locais frequentes de EP. Com o aumento da infiltração lateralmente, o ligamento cardinal e o tecido periuretral podem ser comprometidos, causando constrição do ureter. É raro que a musculatura ureteral esteja envolvida nesse processo. A extensão medial das lesões começa a incorporar a serosa e, posteriormente, a musculatura do reto. As extensões anteriores envolvem a cérvice uterina e a vagina ipsilateralmente. As lesões centrais ocorrem no fundo de saco de Douglas entre o reto e a vagina, podendo surgir do próprio septo retovaginal ou de uma obliteração do fundo de saco com subsequente comprometimento retal. Anteriormente ao útero, a bexiga pode ser progressivamente infiltrada desde o peritônio até a mucosa, tornando-se visível à cistoscopia quando há comprometimento mucoso ou compressão extrínseca¹.

Estima-se que a endometriose possa afetar o trato urinário em 1 a 2% dos casos e o intestinal em 5,3 a 12% dos casos, sendo que o reto e a junção reto-sigmoide correspondem juntos a 70 a 93% de todos os sítios de endometriose intestinal. Outras porções intestinais que podem ser acometidas incluem o íleo, o apêndice e o reto⁹.

No sistema urinário, a bexiga é a mais comumente afetada (80 a 84%), seguida do ureter (15%), rim (4%) e uretra (2%)¹⁰. Na bexiga, a região posterior ao trigono e a cúpula são os sítios mais frequentemente afetados. Duas lesões ureterais devem ser consideradas: a intrínseca e a extrínseca. A forma extrínseca é a mais comum e caracteriza-se por envolvimento por contiguidade do ureter, comprimindo e causando fibrose das estruturas ureterais, logo, prejudicando a função do rim em até 30% dos casos. As lesões intrínsecas se originam de metástases linfáticas ou venosas e podem se manifestar como uma condição obstrutiva ou resultar em hematúria cíclica quando a mucosa ureteral é afetada¹¹.

Sintomas

O sintoma mais importante nas mulheres com endometriose profunda é a dor pélvica de intensidade proporcional à profundidade de penetração de cada lesão, que pode se manifestar por dismenorreia, dispareunia e/ou dor pélvica crônica. Os sintomas funcionais podem também ser observados envolvendo o trato urinário e/ou intestinal¹².

Os sinais clínicos que devem orientar para uma localização digestiva incluem cólicas abdominais, dores retais, tenesmo, dor à evacuação, irradiação da dor para a região anal, constipação

crônica severa, oclusão intestinal e retorragia¹³. Um estudo recente em pacientes com endometriose digestiva encontrou 90% de dismenorreia, 85% de dispareunia, 55% de dor à defecação, 40% de dor pélvica não-cíclica, 32% de dor ou cólicas intestinais, 28% de constipação ou diarreia, 28% de sangramento retal e 28% de dor em região lombar baixa¹⁴.

Os sintomas urinários decorrentes de endometriose são não-específicos. As mulheres com endometriose e envolvimento da bexiga frequentemente apresentam síndrome miccional (geralmente de natureza cíclica), disúria e aumento da frequência urinária. A urgência miccional e a frequência urinária são os sintomas predominantes. A menúria (hematúria coincidindo com o ciclo menstrual) é menos frequente, ocorrendo em 20% dos casos. Quando o ureter é afetado, os sintomas variam de acordo com a lesão (extrínseca ou intrínseca)¹¹. A apresentação mais comum é a ausência de sintomas, sendo que até 50% das pacientes com endometriose ureteral podem não apresentá-los. A dor abdominal ou a dor lombar devido à obstrução secundária podem estar presentes. Um estudo observou que a presença de endometriose vesical se correlacionou com a ocorrência de disúria cíclica e/ou hematúria, com estágios mais avançados da doença e comprometimento do reto-sigmoide. As mulheres com endometriose ureteral, por sua vez, apresentaram maior incidência de doença avançada (estágios III e IV) e de lesões retrocervicais e de reto-sigmoide¹⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico de EP começa com uma história clínica acurada e detalhada em busca de sintomas que possam sugerir a doença. Durante o exame físico, deve-se proceder à palpação cuidadosa do septo retovaginal, dos ligamentos útero-sacros e do fundo de saco. Nódulos endurecidos podem ser sentidos com graus variados de sensibilidade, podendo ser mais bem identificados pelo exame retal⁴.

O Ca-125 sérico é um marcador que pode estar elevado em mulheres com endometriose. Num estudo em pacientes submetidas à laparoscopia por dor pélvica ou infertilidade, os níveis de Ca-125 tinham uma alta especificidade (sensibilidade de 24% e especificidade de 97%) no diagnóstico de EP usando como ponto de corte o valor de 35 U/mL¹⁶. As altas concentrações do Ca-125 e proteína C reativa nos três primeiros dias do ciclo menstrual foram correlacionadas com estágios avançados de endometriose (III/IV) quando comparadas ao Grupo Controle, enquanto a IgM aCL foi correlacionada com todos os estágios da doença¹⁷. Outro estudo também demonstrou a existência de uma correlação positiva entre o valor sérico e do fluido peritoneal de Ca-125 em mulheres com e sem endometriose. Os níveis mais elevados foram os do fluido peritoneal e os casos de endometriose

avançada apresentaram altos níveis tanto no sangue quanto no fluido peritoneal¹⁸.

Os exames de imagem têm um valor limitado no diagnóstico de lesões infiltrativas, particularmente de lesões pequenas^{19,20}. A ultrassonografia pélvica transvaginal e o ultrassom transretal podem ser utilizados para a avaliação pré-operatória. Mais recentemente, estudos têm mostrado que a ressonância nuclear magnética é acurada para o mapeamento pré-operatório de EP quando realizada com protocolos específicos²¹.

Na suspeita de endometriose urinária, devem ser solicitadas a urografia excretora e a ecografia de vias urinárias. A cistoscopia e/ou ureterosopia permitem a observação direta de lesões da bexiga e/ou dos ureteres, e a realização de biópsias. A ressonância magnética parece ter um papel importante no diagnóstico de endometriose ureteral¹¹, podendo até mesmo diferenciar entre envolvimento periureteral (endometriose extrínseca) e lesão da parede ureteral (endometriose intrínseca).

Num estudo que avaliou 104 pacientes com suspeita clínica de endometriose, observou-se maior acurácia, especificidade e sensibilidade da ultrassonografia transvaginal comparada com a ressonância nuclear magnética e com o exame vaginal digital nos casos de endometriose profunda retrocervical e de reto-sigmoide²².

A decisão de realizar uma avaliação laparoscópica da pelve é baseada na severidade dos sintomas e no grau de suspeita clínica. O diagnóstico de EP é confirmado pela ressecção da lesão para avaliação histológica da profundidade de infiltração⁴.

Tratamento

Embora o efeito do tratamento clínico no alívio da dor pareça ser substancial²³, o tratamento cirúrgico é indicado em mulheres sintomáticas com EP para se obter um resultado mais definitivo¹⁵.

Anatomicamente, os ligamentos útero-sacros são elementos bem definidos, no entanto, é difícil distinguir lesões de endometriose que infiltram unicamente os ligamentos útero-sacros daquelas lesões do fundo de saco posterior. Na realidade, várias lesões situadas posteriormente na linha mediana infiltram os ligamentos útero-sacros uni ou bilateralmente. A presença de nódulo na extensão lateral tem uma implicação cirúrgica importante: a ureterólise. Além disso, essas lesões infiltrativas posteriores geralmente comprometem o reto e a vagina, o que demanda ressecção vaginal e tratamento cirúrgico do reto (*shaving*, ressecção segmentar ou em disco) durante o manejo dessas lesões^{24,25}.

A cirurgia de lesões infiltrativas volumosas (maiores do que 1 cm de diâmetro) ou que infiltram órgãos como o cólon, reto ou ureter, é frequentemente complexa e mais bem realizada em centros especializados que disponham de equipe multidisciplinar (ginecologista, cirurgião colorretal, urologista).

Resumidamente, o procedimento cirúrgico inicia com a lise das eventuais aderências existentes, liberação das trompas, ressecção dos cistos de endometriose, além das lesões superficiais que devem ser ressecadas ou coaguladas.

Em algumas ocasiões, a doença é tão extensa que pode comprometer o ureter e a artéria uterina ou invadir os ligamentos útero-sacros, o septo retovaginal e o reto. Nesses casos, os ureteres devem ser identificados bilateralmente a fim de confirmar ou não a presença de envolvimento ureteral. Quando o tecido periuretral está extensamente comprometido, deve-se proceder à ureterólise. A seguir, o espaço pararectal deve ser dissecado bilateralmente até o nível dos músculos elevadores do ânus (musculatura puborretal), dissecando-se o reto da vagina.

A extensão da ressecção depende do grau da doença. Nos casos mais leves, realiza-se apenas a ressecção da lesão retrocervical. Nos casos mais severos, o septo retovaginal deve ser ressecado²⁶. Na presença de nódulo palpável durante o exame vaginal transoperatório, a excisão de uma porção da parede vaginal é preferivelmente realizada²⁷. Quando há apenas comprometimento superficial do reto, a lesão pode ser dissecada da parede retal (*shaving*). No caso de infiltração profunda da parede retal (muscular, submucosa ou mucosa), a ressecção segmentar ou em disco é necessária.

A ressecção cirúrgica de todas as lesões é recomendada para o alívio da dor, dos sintomas ginecológicos (dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica) e do trato gastrointestinal (tenesmo, dor à defecação e ao movimento intestinal), mas é frequentemente associada a complicações urinárias e intestinais⁹.

Complicações

As complicações gastrointestinais no pós-operatório, como fístulas, abscessos e oclusão intestinal, têm sido relatadas após ressecções laparoscópicas de EP¹³. Em uma série, 130 mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico agressivo (ressecção anterior baixa, ressecção de sigmoide, excisão em disco da parede retal, colectomia direita, ressecção de delgado) de endometriose colorretal avançada foram avaliadas, e notou-se uma taxa de 3% de obstrução de intestino delgado e 1% de abscesso²⁸. Em outra casuística, 40 mulheres foram submetidas à ressecção colorretal, sendo que 10% necessitaram de conversão para laparotomia, 7,5% apresentaram fístula reto-vaginal e 2,5% abscesso pélvico¹⁴. Em uma recente série, 50 pacientes foram submetidas a uma ressecção digestiva por endometriose estágio IV, sendo 2 por laparoscopia, 24 por laparotomia e 24 por laparoscopia seguida de conversão. Como complicações, apresentaram 12% de fístulas digestivas, 6% de estenoses anastomóticas, 2% de fístulas uretero-vaginais e 2% de estenoses ureterais²⁹.

As complicações urinárias como retenção ou disúria são frequentes após uma ressecção colorretal. Essas complicações funcionais são explicadas principalmente pela extensão lateral das lesões que invadem os feixes sacro-reto-genito-pubianos. A ressecção pode danificar a inervação vesical e comprometer o ureter, sendo que a liberação cirúrgica do mesmo se acompanha de uma isquemia responsável por necroses e estenoses secundárias¹³.

Em estudo prospectivo, pesquisadores encontraram uma taxa de 17,5% de problemas miccionais após a cirurgia de EP¹⁴. Numa série atual, 14% de complicações urinárias foram observadas, incluindo 10% de retenção urinária (tratadas com autossondagem), 2% de estenose ureteral e 2% de fístula uretero-vaginal. Em longo prazo, 8% das pacientes apresentaram micções anormais, sendo 4% de bexiga neurogênica com necessidade de autossondagem cotidiana e 4% sem a sensação de urinar, devendo urinar regular e sistematicamente²⁹. A Tabela 1 demonstra em resumo a incidência das principais complicações intra e pós-operatórias de cirurgia de endometriose.

Tabela 1 - Complicações intra e pós-operatórias de cirurgia de endometriose

Principais complicações	Incidência (%)
Bexiga neurogênica	4,0-10
Formação de fístula retovaginal	2,0-10
Perfuração retal	1,0-3,0
Perda de anastomose	1,0-2,0
Abscesso pélvico	1,0-2,0
Ileostomia ou colostomia temporária	0,5-1,5
Lesão ureteral intra-operatória	0,5-1,0
Fístula ureteral pós-operatória	0,5-1,0
Estenose retal pós-anastomose	0,5-1,0
Estenose ureteral pós-anastomose	0,5-1,0

Fonte: Adaptada de Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. Hum Reprod. 2009;24(2):254-69.

Disfunções do assoalho pélvico

As disfunções do AP correspondem a diversas alterações clínicas e funcionais que são anatomicamente agrupadas em sintomas do compartimento anterior (relacionados à função sexual e urinária) e sintomas do compartimento posterior (relacionados à função colorretal). Historicamente, essa divisão em compartimentos tem fins de diagnóstico médico, entretanto, mulheres com disfunções do AP podem experimentar sintomas não necessariamente correlacionados ao compartimento especificamente envolvido⁷.

As disfunções em qualquer músculo do AP podem ser referidas em termos de aumento ou diminuição de tônus muscular. Tanto a espasticidade quanto a fraqueza muscular do AP levam ao mesmo problema de inabilidade de se contrair ou relaxar o

AP. A perda dessa função pode ser devastadora e o tratamento deve ser focado no evento inicial e atual da disfunção muscular³⁰.

As principais disfunções do AP relatadas na literatura após a cirurgia de EP são: hipertonicidade do AP³¹, disfunções urinárias e colorretais^{9,32}.

Hipertonicidade do assoalho pélvico e dispareunia

O AP pode sofrer injúria na cirurgia de EP e, como resposta compensatória do tecido muscular, surge a atividade espasmódica do AP. A cirurgia pode causar trauma direto à inervação do AP, com sua consequente disfunção e desenvolvimento de fadiga e espasmo muscular³¹.

Tem-se sugerido que o espasmo muscular, ao causar isquemia tecidual, pode provocar dor adicional, levando a um ciclo autopertuado devido à compressão dos vasos sanguíneos intrínsecos pela contração muscular persistente e subsequente liberação de substâncias mediadoras da dor. Logo, tratamentos que reduzem o espasmo muscular são capazes de reduzir a dor^{33,34}. Também é importante salientar que um aumento do tônus da musculatura do AP contribui para a dor pélvica³⁵.

A síndrome de dor miofascial envolve um amplo espectro de distúrbios corpóreos e enfermidades. O tecido interno pélvico associado aos órgãos pélvicos não tem sido considerado a origem da dor, e o conceito de pontos gatilhos pélvicos é novo na prática urológica. Os pontos gatilhos miofasciais são definidos como pontos hiperirritáveis e sensitivos, usualmente dentro de uma banda muscular ou fascial tensa. Um específico estresse psicológico pode induzir uma atividade eletromiográfica anormal nesses pontos³⁶.

A dispareunia profunda é relatada em 60-79% das mulheres com endometriose que já receberam indicação de tratamento cirúrgico, e em 53-90% das que estão sob tratamento medicamentoso. Frequentemente, esse sintoma está correlacionado a lesões nos ligamentos útero-sacros e à tração durante a relação sexual sob esses tecidos que se encontram inelásticos. Porém, pesquisadores vêm correlacionando a dispareunia com a presença de lesões na região reto-vaginal e com as adesões em fundo de saco e periovarianas³⁷.

Sabe-se pela literatura que a cirurgia para endometriose melhora consideravelmente a dispareunia, como visto numa série de 52 pacientes após laparoscopia que tiveram melhora significativa do quadro ($p < 0,001$) 12 meses após o procedimento³². Embora outros pesquisadores também tenham demonstrado o efeito positivo da cirurgia sob o sintoma de dispareunia³⁸, é visto que qualquer procedimento cirúrgico promove inevitavelmente a formação de cicatrizes, às vezes aderentes, e o denominador

comum para a origem da dor, como dispareunia, pode ser o mecanismo que leva à dor neuropática³⁹.

Disfunções urinárias

As complicações urinárias mais frequentes são disúria, retenção urinária crônica e fístula ureterovaginal, geralmente relacionadas ao dano nervoso ou mecânico causado pela própria cirurgia. A probabilidade de ocorrência depende da localização anatômica dos nódulos de endometriose^{32,14}.

Os principais sintomas urinários relatados num estudo após a realização de cirurgia laparoscópica para ressecção de EP foram: urgência (33%), dificuldade para iniciar a micção (33%), interrupção de fluxo urinário (37%), retenção urinária aguda (19%) e esvaziamento incompleto (46%)³².

O dano causado aos nervos pélvicos autonômicos é uma das supostas causas das disfunções urinárias após as cirurgias. Os nervos são envolvidos pelos órgãos pélvicos infiltrados pelos nódulos de endometriose, criando um alto risco de dano durante o procedimento cirúrgico de ressecção³².

Foi observado que o tecido nervoso está mais presente nos ligamentos útero-sacros do que nos ligamentos cardinais, constituindo uma extensão do plexo hipogástrico inferior ao longo dos ligamentos para os órgãos pélvicos. Sugere-se, então, que as complicações urinárias ocorram principalmente nas mulheres submetidas à ressecção de endometriose do segmento colorretal combinada à ressecção bilateral dos ligamentos útero-sacros³².

Em outro estudo realizado com mulheres submetidas à ressecção dos implantes de endometriose, observou-se que o espasmo da musculatura do AP somado à disfunção do esfíncter contribui para a retenção urinária crônica pela resistência externa oferecida. Entretanto, essa teoria, combinada com a hipoatividade do músculo detrusor e obstrução uretral, não explica a dor crônica em AP dessas pacientes. Por isso, acredita-se que a dor seja primariamente de origem neuropática³¹.

Nos casos em que há comprometimento ureteral, a liberação do ureter pode se acompanhar de isquemia responsável por necrose e estenose secundária¹³. Em estudo prospectivo, pesquisadores encontraram 17,5% de problemas miccionais¹⁴. Em outra série, a morbidade foi de 12,4%, sendo que a metade correspondeu a problemas urinários funcionais com fístula ureteral⁴⁰. Uma obstrução ureteral dois anos após a ressecção laparoscópica com necessidade de reimplante ureteral é outra complicação pós-operatória⁴¹. Em uma análise, 8 complicações urinárias (6,8%) foram identificadas, incluindo 5 retenções urinárias transitórias, uma retenção com incontinência persistente após ressecção de retossigmoide e duas necroses ureterais após ureterólise, necessitando de reimplante ureterovesical com *psoas hitch*¹³.

Disfunções anorretais

A EP com envolvimento intestinal é a forma mais invasiva da doença e é necessário compreender que o procedimento cirúrgico pode acarretar um amplo espectro de complicações ao AP⁹.

Em estudo conduzido com 71 mulheres submetidas à laparoscopia para ressecção colorretal, as maiores complicações evidenciadas no pós-cirúrgico (fístula retovaginal e abscesso pélvico) acometeram 12,6% das pacientes. Dismenorreia, dispareunia, dor à defecação, dor ao movimento intestinal, dor em baixo ventre e astenia melhoraram significativamente após o procedimento cirúrgico⁹.

É importante ressaltar que as cirurgias ginecológicas por laparoscopia podem acarretar danos ao plexo nervoso hipogástrico inferior, podendo eventualmente agravar a dor pélvica crônica. As disfunções tanto na bexiga como no intestino não são consideradas apenas patologias locais desses órgãos, mas também uma síndrome de dor visceral que resulta em acúmulo de substância P, agravando a inflamação e a hiperestesia⁴².

As complicações gastrointestinais funcionais como constipação crônica, problemas de continência anal, aumento do número de defecações diárias e disquesia (evacuação difícil e dolorosa) têm sido pouco estudadas após tratamento laparoscópico de EP. Pesquisadores encontraram 37,5% de sintomas digestivos transitórios, sendo 10% de constipação associada à dor abdominal¹⁴.

O atendimento à paciente com dor pélvica crônica deve ser realizado por equipe multidisciplinar e priorizar técnicas que visem à estabilização pélvica, o equilíbrio de ligamentos pélvicos tensos, o relaxamento miofascial e a boa postura⁴².

Tratamento das disfunções do assoalho pélvico

Hipertonicidade do assoalho pélvico e dispareunia

A atuação fisioterapêutica na análise da função muscular pélvica vem sendo recomendada como rotina no manejo de pacientes com dor pélvica crônica³³, e as modalidades de escolha para hipertonía do AP e pontos-gatilhos são citadas como: exercícios terapêuticos, técnicas miofasciais, massagem de tecidos profundos, mobilização articular, exercícios de alongamento, massagem por fricção, exercícios de relaxamento, educação postural, treinamento de mobilidade, *biofeedback*, eletroestimulação nervosa transcutânea, corrente interferencial, ultrassom e agentes de calor e frio⁴³.

A integração da dessensibilização dos pontos gatilhos e treinamento de relaxamento paradoxal tem sido considerada

satisfatória para aliviar o espasmo muscular e a dor, sabendo-se que essa modalidade de tratamento é baseada na explicação psico-fisiológica de que os pontos-gatilhos nos músculos são inicialmente ativados por infecção, trauma ou emoção³⁶. Para as mulheres que não respondem ao tratamento conservador, a toxina botulínica tipo A (1 mL) aplicada bilateralmente nos músculos puborretal e pubovaginal é um tratamento efetivo para reduzir a pressão de contração máxima do AP associada a sintomas de dor com aceitáveis efeitos adversos³⁵.

Disfunções urinárias

Os exercícios do AP têm um importante papel no tratamento conservador da incontinência urinária de esforço e de urgência, com taxas de cura de 20% e de melhora em 50-70% dos casos. As técnicas consistem em ativação das fibras de contração lenta que têm função de manutenção do tônus do AP, promovendo, dessa forma, constante suporte às vísceras pélvicas e fibras de contração rápida, que são ativadas durante elevação da pressão intra-abdominal⁴⁴. E provavelmente também facilitam e restauram o reflexo de inibição do detrusor mediante a contração seletiva da musculatura do AP⁴⁵.

A eletroestimulação para o tratamento da incontinência urinária de esforço consiste na restauração da atividade reflexa mediante a estimulação das fibras do nervo pudendo com o intuito de criar uma contração da musculatura do AP. Ela parece conduzir uma resposta motora nas pacientes que não conseguem uma contração voluntária devido a um AP insuficiente, desde que a condição do nervo esteja intacta. Para o tratamento da incontinência urinária de urgência, a corrente elétrica é utilizada para inibir o reflexo do detrusor pela estimulação seletiva das fibras nervosas aferentes e eferentes que conduzem a contração da musculatura parauretral e periuretral⁴⁵.

A neuromodulação percutânea do nervo tibial é uma nova terapia para o tratamento da incontinência urinária de urgência e bexiga hiperativa. Essa técnica relaxa a bexiga pela inibição do trajeto do sistema nervoso parassimpático e estimulação do trajeto do sistema nervoso simpático, sendo efetuadas pela estimulação dos nervos no complexo neurológico sacral e também pelo núcleo de Onuf (S-2 e S-3). Um estudo recente em 256 mulheres com incontinência urinária mista e de urgência tratadas por reeducação do AP por *biofeedback*, eletroterapia e neuromodulação percutânea do nervo tibial mostrou que, após 3 meses de tratamento, 93% delas não apresentavam perda de urina⁴⁶.

O *biofeedback* é um acessório aos exercícios do AP e há evidências do seu uso para a reabilitação do AP. No estágio inicial, é necessário utilizar programas que facilitem a qualidade da contração dessa musculatura para então cursar com contrações

seletivas, direcionando a percepção dessa contração e a possibilidade de quantificá-la por via visual ou auditiva⁴⁴.

A atuação da Reeducação Postural Global também vem sendo estudada como tratamento alternativo para a incontinência urinária de esforço. Acredita-se que possa ser desenvolvida uma estrutura pélvica presente no esquema corporal com maior consciência e maior ativação da musculatura do AP⁴⁷.

Em relação à bexiga hipotônica, sugere-se como tratamento a cateterização intermitente no pós-operatório para reduzir os riscos de complicação. Uma pressão suprapúbica e a Manobra de Valsalva também são sugeridas, mas a longo prazo podem favorecer as distopias genitais⁴⁸.

Disfunções anorretais

A incontinência fecal, tal como a incontinência urinária, pode causar isolamento social, debilidade física e emocional⁷. O tratamento conservador fisioterapêutico para essa disfunção inclui o *biofeedback* e a eletroestimulação muscular.

O uso do *biofeedback* necessita, além do *feedback*, de motivação e um programa de exercícios adjunto. A paciente deve ter integridade neurológica do esfíncter para se beneficiar dessa técnica. O objetivo é potencializar a força de contração da musculatura do AP⁴⁹. Para dissinergia na defecação, o *biofeedback* é utilizado para restaurar o padrão normal de defecação baseado em um programa educativo. O primeiro objetivo é corrigir a

dissinergia que afeta o abdômen, o reto e o esfíncter anal, para então melhorar a percepção sensorial retal⁵⁰.

A eletroestimulação muscular por eletrodos transvaginais e transretais vem sendo empregada em mulheres que possuem um AP fraco e que não estão aptas a realizarem uma contração do esfíncter anal e do músculo puborretal sob comando voluntário⁴⁹.

Conclusões

As cirurgias radicais para o tratamento de EP podem oferecer diversos danos ao AP, alterando a integridade do mecanismo de continência urinária e atividade sexual da mulher.

Os estudos ainda não conseguem revelar a causa exata das disfunções do AP após cirurgia radical para EP com acometimento do intestino e trato urinário, favorecendo a hipertonía do AP, disfunções urinárias e anorretais. Entretanto, sugere-se uma avaliação detalhada do AP no pré-operatório para diagnosticar alterações prévias à cirurgia radical e posteriormente à cirurgia, pois, parte dessas disfunções podem ocorrer devido à denervação do AP conforme a técnica cirúrgica utilizada para extirpar todas as lesões decorrentes da endometriose pélvica.

Cabe ressaltar a importância do atendimento multiprofissional no pós-operatório, com a inclusão de tratamentos conservadores para a resolução destas possíveis disfunções, proporcionando uma melhor recuperação e qualidade de vida após a cirurgia de EP.

Referências bibliográficas

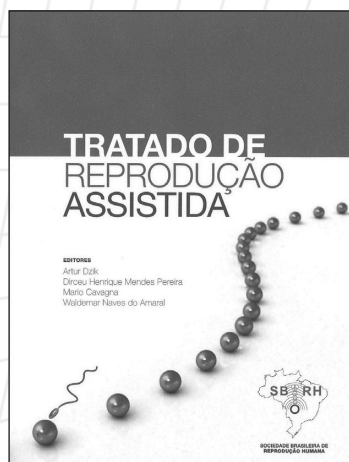
- Koh CH, Janik GM. The surgical management of deep endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14(4):357-64.
- Sepulcri RP, Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142(1):53-6.
- Chapron C. D'après la communication de. Chronic pelvic pain and endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2003;32(8 Pt 2):S32-6.
- Kwok A, Lam A, Ford R. Deeply infiltrating endometriosis: implications, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv*. 2001;56(3):168-77.
- Abrão MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(1):31-40.
- Audebert A. Physiopathology, diagnosis and therapeutic management of stage III and IV endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2003;32(8 Pt 2):S15-9.
- Davis K, Kumar D, Stanton SL. Pelvic Floor Dysfunction: The need for a Multidisciplinary Team Approach. *J Pelvic Med Surg*. 2003;9(1):23-36.
- Davis K, Kumar D. Pelvic floor dysfunction: a conceptual framework for collaborative patient-centred care. *J Adv Nurs*. 2003;43(6):555-68.
- Darai E, Ackerman G, Bazot M, Rouzier R, Dubernard G. Laparoscopic segmental colorectal resection for endometriosis: Limits and complications. *Surg Endosc*. 2007;21(9):1572-7.
- Donnez J, Spada F, Squifflet J, Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1175-81.
- Pérez-Utrilla PM, Aguilera BA, Alonso DJM, Hernández A, de Francisco MG, Martín HM, et al. Urinary tract endometriosis: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Urology*. 2009;73(1):47-51.
- Murphy A. Clinical aspects of endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002;955(1):1-10.
- Panel P, Chis C, Gaudin S, Letohic A, Raynal P, Mikhayelyan M, et al. Laparoscopic surgery of deep endometriosis. About 118 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(7-8):583-92.
- Darai E, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Cortez A, Houry S, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):394-400.

15. Abrão MS, Dias JA Jr, Bellelis P, Podgaec S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1662-7.
16. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55(4):759-65.
17. Abrão MS, Podgaec S, Martorelli Filho B, Ramos LO, Pinotti JA, Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod*. 1997;12(11):2523-7.
18. Amaral VF, Ferriani RA, Sá MF, Nogueira AA, Rosa e Silva JC, Rosa e Silva AC, et al. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(4):223-7.
19. Abrão MS, Gonçalves MO, Ajossa S, Melis GB, Guerriero S. The sonographic diagnosis of deep endometriosis. *J Ultrasound Med*. 2009;28(3):408-9; author reply 409-10.
20. Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Averbach M, Abrão MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(2):156-60.
21. Caramella T, Novellas S, Fournol M, Bafghi A, Mondot L, Chassang M, et al. Deep pelvic endometriosis: MRI features. *J Radiol*. 2008;89(4):473-9.
22. Abrão MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(12):3092-7.
23. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Berlanda N, Barbara G, Fedele L. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? *Hum Reprod*. 2009;24(10):2504-14.
24. Averbach M, Abrão MS, Podgaec S, Correa P. Rectal endometriosis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(6):978-9.
25. Abrão MS, Neme RM, Averbach M. Rectovaginal septum endometriosis: a disease with specific diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol*. 2003;40(3):192-7.
26. Pandis GK, Saridogan E, Windsor AC, Gulumser C, Cohen CR, Cutner AS. Short-term outcome of fertility-sparing laparoscopic excision of deeply infiltrating pelvic endometriosis performed in a tertiary referral center. *Fertil Steril*. 2010;93(1):39-45.
27. Matsuzaki S, Houille C, Botchorishvili R, Pouly JL, Mage G, Canis M. Excision of the posterior vaginal fornix is necessary to ensure complete resection of rectovaginal endometriotic nodules of more than 2 cm in size. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1314-5.
28. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(8):747-53.
29. Benbara A, Fortin A, Martin B, Palazzo L, Le Tohic A, Madelenat P, et al. Surgical and functional results of rectosigmoidal resection for severe endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36(12):1191-201.
30. Finamore PS, Goldstein HB, Whitmore KE. Pelvic floor muscle dysfunction. A review. *J Pelvic Med Surg*. 2008;14(6):417-22.
31. Gehrich AP, Assef JN, Iglesia CB, Fischer JR, Buller JL. Chronic urinary retention and pelvic floor hypertonicity after surgery for endometriosis: a case series. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(6):2133-7.
32. Dubernard G, Roman R, David-Montefiore E, Bazot M, Darai E. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(2):235-40.
33. Tu FF, Holt J, Gonzales J, Fitzgerald CM. Physical therapy evaluation of patients with chronic pelvic pain: a controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):272.e1-7.
34. Low J, Reed A. *Eletroterapia Explicada: princípios e prática*. São Paulo: Manole; 2001.
35. Abbot JA, Jarvis S, Lyons SD, Thomson A, Vancaille TG. Botulinum Toxin Type A for Chronic Pain and Pelvic Floor Spasm in Women. *Obstet Gynecol*. 2006;108(4):915-23.
36. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Chan C. Integration of myofascial trigger point release and paradoxical relaxation training treatment of chronic pelvic pain in men. *J Urol*. 2005;174(1):155-60.
37. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(4):1142-8.
38. Abbot J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2004;82(4):878-84.
39. Steege JF, Zolnoun DA. Evaluation and treatment of dyspareunia. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1124-36.
40. Varol N, Maher P, Healey M, Woods R, Wood C, Hill D, et al. Rectal surgery for endometriosis--should we be aggressive? *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003;10(2):182-9.
41. Canis M, Botchorishvili R, Slim K, Pezet D, Pouly JL, Wattiez A, et al. Bowel endometriosis. Eight cases of colorectal resection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1996;25(7):699-709.
42. Tettambel MA. Using integrative therapies to treat women with chronic pelvic pain. *JAOA*. 2007;107(11):17-20.
43. Stephenson RG, O'Connor LJ. *Fisioterapia aplicada à Ginecologia e Obstetrícia*. São Paulo: Manole; 2004.
44. Benedito PDI. Female urinary incontinence rehabilitation. *Minerva Gynecol*. 2004;56(4):353-69.

45. Berghmans B. El papel del fisioterapeuta pélvico. *Actas Urol Esp*. 2006;30(2):110-22.
46. Surwit EA, Campbell J, Karaszewski, K. Neuromodulation of the pudental, hypogastric, and tibial nerves with pelvic floor muscle rehabilitation in the treatment of urinary urge incontinence. *Neuromodulation*. 2009;12(3):175-9.
47. Fozzatti MCM, Palma P, Hermann V, Dambros M. Impacto da Reeducação Postural Global no tratamento da incontinência urinária de esforço. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):17-22.
48. Jackson KS, Naik R. Pelvic floor dysfunction and radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(1):354-63.
49. Song AA, Advincula PA, Fenner DE. Common gastrointestinal problems in women and pregnancy. *Clinics in Family Practice*. 2004;6(3):755-73.
50. Rao SSC. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin N Am*. 2007;36(3):687-711.

Recebido em: 27/01/2010

Aprovado para publicação: 28/03/2010



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

Tratado de Reprodução Assistida

Dados Pessoais

Nome: _____ CPF: _____

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

Cidade: _____ UF: _____

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

Estado civil: _____ Nacionalidade: _____

Especialidade: _____

Endereço Residencial

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

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

Endereço Comercial

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

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

Endereço para Correspondência (assinale a opção desejada)

() Residencial

() Comercial

Autoriza exibição no site? (assinale a opção desejada)

() SIM

() NÃO



Rua Dr. César, 530 • Sala 1.308
Santana • São Paulo/SP • CEP 02013-002
Fone/Fax (11)2978-6686
www.zeppelini.com.br