

SBRH

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

ISSN 1413-2087

Reprodução & Climatério

Sociedade Brasileira de Reprodução Humana

VOLUME 28 • Nº 1 • Janeiro/Abril 2013

Editorial

Quebrando paradigmas para valorização da ciência

Artigos Originais

Unsafe Abortion: a serious public health issue in a poverty stricken population

Ovarian Hyperstimulation Syndrome: incidence in a public service of assisted reproduction and literature review

Características de homens e mulheres que buscam tratamento para infertilidade em serviço público de saúde

Artigos de Revisão

Ação da melatonina no tecido cartilaginoso

Pós-menopausa e sistema imune

O uso do diagnóstico genético pré-implantacional em pacientes com aborto de repetição: revisão do uso da técnica de array-CGH

Relato de Caso

Sucesso no tratamento conservador da gravidez ectópica em cicatriz de cesárea



ELSEVIER

Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Volume 28 • Número 1 • Janeiro/Abril 2013

SUMÁRIO

Editorial

Quebrando paradigmas para valorização da ciência

Waldemar Naves do Amaral

1

Artigos Originais

Unsafe Abortion: a serious public health issue in a poverty stricken population

Carmen Linda Brasiliense Fusco

2

Ovarian Hyperstimulation Syndrome: incidence in a public service of assisted reproduction and literature review

Ludmila Machado Neves, Flavia Machado Cella Kurobe, Jefferson Drezett, Márcia de Toledo Blake, Artur Dzik, Mario Cavagna e Luiz Henrique Gebrim

10

Características de homens e mulheres que buscam tratamento para infertilidade em serviço público de saúde

Silvia M. Obana Gradvohl, Maria José Duarte Osis e Maria Y. Makuch

18

Artigos de Revisão

Ação da melatonina no tecido cartilaginoso

Priscila Rodrigues Armijo, Rejane Daniele Reginato, Carla Cristina Maganhin, Luiz Fernando Portugal Fuchs, Ricardo Santos Simões, Edmund Chada Baracat e José Maria Soares Júnior

24

Pós-menopausa e sistema imune

Márcio Antonio Faria, Ricardo Santos Simões, Miriam Aparecida dos Santos, José Maria Soares Junior e Adriana Aparecida Ferraz Carbonel

30

O uso do diagnóstico genético pré-implantacional em pacientes com aborto de repetição: revisão do uso da técnica de array-CGH

Felipe de Melo Prajante e Newton Eduardo Busso

36

Relato de Caso

Sucesso no tratamento conservador da gravidez ectópica em cicatriz de cesárea

Daniela Angerame Yela e Nathalia Marchiani

41

**Editorial****Quebrando paradigmas para valorização da ciência****Breaking paradigms for science valorization**

Os três conceitos básicos de convivência social são: moral, ética e lei. A moral diz respeito à forma de criação do indivíduo e traz consigo as regras fortes de família e os traços da cultura de anos a fio de uma comunidade. Assim, é uma condição absolutamente imutável. A ética regulamenta as regras internas de um agrupamento dentro de uma sociedade e as suas relações com os demais grupos que a compõem, sendo pouco mutável. A lei estabelece direitos e deveres individuais e coletivos, onde a liberdade do ir e do vir precisam ser contemplados na sua plenitude, especialmente onde vigora a Democracia. Este último conceito é o mais mutável de todos. Para uma boa evolução comunitária é necessário um pareamento integral dos três conceitos, considerando a mutabilidade intrínseca de cada um deles.

Paralelo a estes, outros conceitos permeiam a vida em coletividade, como a religião e a ciência. A religião se traduz em entendimentos onde não são necessários os eventos confirmatórios, e assim a crença e a fé bastam por si mesmas. A ciência traz a necessidade da absoluta confirmação dos fatos, baseado na evidência, promovendo o conhecimento como cristalino e de aplicação populacional segura e demonstrada. Assim, a ciência pura deve ser o norte de um povo, pois define com clareza aquilo que é melhor para o avanço básico e tecnológico, que trazem qualidade de vida crescente aos seus membros.

Neste contexto, aqui na SBRH, temos trabalhado na melhoria progressiva da nossa revista Reprodução & Climatério, no sentido de avançarmos no nosso produto científico publicado. É necessário progredir na nossa avaliação junto ao Qualis, que regulamenta a qualidade das revistas científicas. Para

tal, é preciso à determinação dos seus editores e do corpo editorial, do apoio incondicional da diretoria SBRH, além do estímulo aos pesquisadores para nesta publicarem seus artigos mais fortes. A diretoria desta entidade, especialmente através da presidente Dra. Mariangela Badalotti, tem favorecido em muito este caminhar no sentido da excelência. Neste aspecto, deu liberdade aos editores com o fim de dar maior visibilidade nacional e internacional à revista, quando passamos a ter na retaguarda da produção a editora Elsevier, a qual traz assessoria integral e projeção aos nossos objetivos.

Desta forma, tendo a Ciência como norte, o apoio da diretoria SBRH, a assessoria Elsevier, a retaguarda do corpo editorial qualificado e a produção científica de qualidade dos pesquisadores, vamos promover o salto de excelência que esta revista merece, elevando ao mais alto grau do Qualis. Com isto estaremos prestando o melhor serviço aos nossos associados e à população a quem devemos servir.

Waldemar Naves do Amaral
Editor da Reprodução & Climatério, Ex-presidente da Sociedade
Brasileira de Reprodução Humana (SBRH)
E-mail: waldemar@sbus.org.br

Available online 12 de agosto de 2013

1413-2087/\$ – see front matter
© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana.
Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos
reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2013.01.001>



ELSEVIER

Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Original article

Unsafe Abortion: a serious public health issue in a poverty stricken population

Carmen Linda Brasiliense Fusco*

Departamento de Medicina Preventiva, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 April 2013

Accepted 29 April 2013

Available online 12 August 2013

Keywords:

Abortion

Social Inequity

Epidemiology

Social Medicine

ABSTRACT

Eighteen years after ICPD (Cairo, 1994), unsafe abortion (UA), contemplated thereby as a serious Public Health issue, persists in Brazil. This research, conducted in a slum in the outskirts of São Paulo by means of a cross-sectional study, intended estimating the prevalence of women who have had unsafe abortions, identifying the socio-demographic characteristics (SDC) related thereto, and their morbidity. This article refers to the SDC, the variables of which remained in the final model of the Multiple Multinomial Logistic Regression analysis carried out therefor - age at 1st sexual intercourse, number of partners, schooling, ethnicity/color, marital status and abortion acceptance driven by low-income conditions—with an approach intended for the social determinants of health and for the health inequities generated thereby in the case of UA, in an impoverished population. In conclusion, the UA and SDC are influenced by the SDH, creating health inequities in that population. The greatest proportion of women that induced unsafe abortion within this population was represented by black women, with lower income, with less than 4 years of school attendance and single, which indicates health inequalities and inequities.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

Aborto Inseguro: um sério problema de saúde pública em uma população em situação de pobreza

RESUMO

Após 18 anos da CIPD, Cairo, 1994, a situação do Aborto Inseguro (AI), nela contemplado como um grave problema de Saúde Pública, permanece a mesma no Brasil. Esta pesquisa, um estudo transversal, realizada em uma favela da periferia de São Paulo, teve como objetivos estimar a prevalência de mulheres com aborto inseguro, identificar as características sociodemográficas (CSD) a ele associadas, e sua morbidade. São discutidas neste artigo as CSD cujas variáveis permaneceram no modelo final da análise de Regressão Logística Multinomial Múltipla efetuada com essa finalidade - idade da 1^a relação sexual, número de parceiros, escolaridade, etnia/cor, estado civil e aceitação do aborto por falta de condições

Palavras-chave:

Aborto inseguro

Iniquidades em saúde

Epidemiologia

Saúde coletiva

* Corresponding author.

E-mail: carmenlbf@uol.com.br (C.L.B. Fusco)

econômicas - com uma abordagem voltada aos determinantes sociais e às iniquidades em saúde por esses geradas na ocorrência do AI, em uma população em situação de pobreza. A maior proporção de mulheres que provocaram aborto inseguro nesta população foi a de mulheres de cor preta, com renda mais baixa, menos de 4 anos de estudo e solteiras, o que demonstra a presença de desigualdades e iniquidades em saúde.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introduction

Women who face unintended or unplanned pregnancies are left with two difficult options: either give birth to an unwanted child, at least on that particular moment, or terminate pregnancy, inducing abortion. In countries where abortion is permitted by law, it is a safe procedure, practically risk-free; in countries where law is restrictive, abortion becomes unsafe.¹

Unsafe abortion is defined as a procedure for terminating an unintended pregnancy either by people lacking the necessary professional skills or in an environment lacking the minimal medical standards, or both.²

Unsafe abortion is a serious Public Health issue acknowledged by the international scientific community at conferences organized by the United Nations in the 1990's. In countries where abortions are clandestine and unsafe, their consequences to women's health are harmful, in particular as regards young, poor and low-education women, not disregarding their impact on the local public health services.³⁻⁵

The World Health Organization (WHO) estimates that, each year, 20 million abortions occur worldwide in inadequate conditions² and that between 10% and 50% of women that have abortion require medical care for complications. Therefore, unsafe abortion is a serious health hazard.

Most abortions carried out in risk conditions or unsafe abortions take place in developing or poor countries, in which abortions are restricted by law. In 2003, 97% of all unsafe abortions took place in developing countries, such as Brazil.⁶

Unsafe Abortion (UA) is the main cause for Maternal Mortality in Latin America and in the Caribbean.⁷ Approximately 21% of maternal deaths in that region result from complications related to clandestine abortions.² It is also in that region that the highest rate of clandestine and unsafe abortions is recorded, 37/1,000.⁸ It is estimated that deaths resulting from abortions carried out in risk conditions total 30 to 100,000lb in Latin America, with an unsafe abortion case-fatality rate of 220/100,000 abortions, i.e., 0.22%, which means that out of one thousand procedures, at least two maternal deaths are expected, which constitutes a rate 350 times higher than the safe abortion case-fatality rate that, in turn, is insignificant.⁹

The total number of unsafe abortions in Brazil is estimated to be between 750,000 and 1,500,000 a year, if the methodology proposed by the Alan Guttmacher Institute to estimate the number of clandestine abortions is applied to the Brazilian data of 2000, solely taking into consideration the data on hospital admissions in the Brazilian Public Health Care System (*Sistema Único de Saúde - SUS*). Such methodology involves a correction factor and takes into account solely the cases of abortions that end up requiring hospitalization, which may

represent solely one third to one fifth of the total number of voluntary abortions, for most women do not arrive at the hospitals in time. The same Institute estimated an amount of 4 million clandestine and unsafe abortions a year for Latin America and the Caribbean.¹⁰

Among the causes of maternal mortality in Brazil, unsafe abortion currently occupies the fourth place; nevertheless, it is known that unsafe abortion may be also included between the two causes that precede it—hemorrhagic syndromes and puerperal infections—which would make it, in fact, the third cause of maternal death for rarely is its occurrence referred to in the death certificate. Furthermore, clandestinity brings forth limitations for the diagnosis of abortion induced during the medical care, frequently hindering to the appropriate registration of abortion, worsening the already precarious manner in which the death certificate is frequently filled out.¹¹ In view of the fact that induced abortion is a crime under the criminal code and in view of other deficiencies of the system to notify maternal deaths, a significant part is not registered even though maternal deaths must be registered since 1997.¹² Deaths caused by abortions are preventable and avoidable.¹³

Most deaths resulting from abortion affect young, Afro-descendant, single or judicially separated women. The Maternal Mortality Ratio (MMR) per abortion, for Afro-descendant women (brown and black), was 11.28/100 thousand live births, twice the MMR for white women, from 1999 to 2002, indicating a high index of social injustice and health inequities.¹⁴ The maternal mortality risks are twice as higher for black women than for white women. If we take into account the MMR as a result of pregnancies ending in abortion, such relative difference is higher: black women support 2.5 times more risks than white women do.¹⁵

"Abortion is a public health issue and a social justice subject, for women with financial resources receive safe care and on occasion of different vulnerabilities, they recur to unsafe abortion".¹⁴ Studies on clandestine abortions in contexts in which abortions are strictly restricted by law indicate that women with higher income present higher probability of success at inducing a safe abortion than those with lower income.¹

The determinants of unsafe abortion include the legislative restriction on abortion, limited social support to this problem, inadequacy of family planning services and unsatisfactory infrastructure of health services.¹³

The social determinants of health (SDH) play an important role in the outcome of unintended or unplanned pregnancies. Women in social disadvantage are more likely to experiment unintended pregnancy than women with more financial and social resources.¹

The main social determinant of recurrence of unsafe abortion is the legal, actual or perceived restriction to safe abortion. Developing countries are more likely to restrict access to legal abortion than developed countries, and such restriction disproportionately affects lower-income women, giving rise to health inequities.¹

Brazil still faces shortage of epidemiological studies on unsafe abortion, in vulnerable low-income populations in which abortion plays an essential role in the maternal morbidity and mortality rates and in which there is greater need to work on the preventive family planning issue as one of the main issues inherent to reproductive health.¹² It is further not yet sufficiently established to which social determinants of health those populations become more vulnerable, i.e., specifically to unsafe abortion or to the hazards to women health. Therefore, the purposes of this study were to estimate prevalence of unsafe abortion, identify the social-demographical characteristics (SDC) related thereto, and morbidity, with an approach focused on the social determinants of abortion and on health inequities, in a poverty stricken population.

Material and methods

This is a cross-sectional study in which all women aged between 15–54 years old, resident in a slum of the North district of the City of São Paulo, were interviewed. Out of 382 women who reside in that location and belong to that age group, 375 women were interviewed and 7 (1.8%) refused to take part in the study.

Data has been collected by means of structured interviews, directly, by experienced interviewers, at the domicile of the women interviewed. The instrument of collection includes three elements gathered in one: Family Composition (with monthly household per capita income (PCI); Structured and pre-coded questionnaire, for collection of socio-demographic data; and Pregnancies' History (with attachment on complications related to abortion and hospital admissions).

The interviews have been conducted by three community monitors and three college students majoring in Human Science that, subsequently to being submitted to training in offices, conducted the interviews by means of visits to the domicile of the women of that population, scheduled according to the availability of the women interviewed. This procedure has been previously tested in a pilot group and there was supervision during the entire data collection process. Women have been encouraged to take part in the survey, and not only absolute secrecy about the information gathered has been guaranteed thereto, but also the identification of the women interviewed has not been required.

The dependent variable Abortion was divided into 3 categories: NA/LB (no abortion or only live births), SA (spontaneous abortion) and IA (induced abortion). The independent variables were: age at 1st sexual intercourse; marital status on the occasion of 1st event; color/ethnicity; origin (State of São Paulo or other states); religion; remunerated activity; per capita income (divided into 2 categories with cut-off point based on average); educational level (low, up to 4 years of school attendance and not low, more than 4 years of school

attendance); number of partners informed in the last year prior to the survey; use of contraceptives in each pregnancy; gap LB-IN (difference between the number of live-births and the ideal number of children in which the following categories were established: lower, whenever the number of live births is lower than the number of children informed as ideal (LB < IN); equal, whenever the figures of the two variables are equal (LB = IN); higher, whenever there are more live births than what is deemed ideal (LB > IN).

In addition to those variables, abortion acceptance level was investigated, procedure in which the following events were analyzed: non-acceptance of abortion and, in the event of acceptance, the reasons analyzed were - fetal malformation, mother's risk of death, mother's health problems, rape, lack of economical conditions, family already complete, single mother, separated mother, and mother's intention of not having any more children.

The Analysis of Data was carried out for 2 groups: one group with Total Women (TW) interviewed and the other group with Total Women that mentioned previous Pregnancy (TWP), with exception to 97 women that have never become pregnant.

Note: This article focuses on the 278 women of that population that have had at least one pregnancy (TWP).

Primarily, prevalence of abortion-induced and spontaneous-was calculated among women aged 15 to 54 years old, resident in the community. To analyze the data, the chi-square distribution or the Fisher association test, the Kruskal-Wallis test (for PCI) and univariate and multiple multinomial logistic regression models were used, and the reference category was variable NA/LB. The variables that indicated associations with $p < 0.20$ were selected to enter an initial model of Multiple Multinomial Logistic Regression (MMLR) by the stepwise backward method. In all analyses, the association statistically significant was taken into consideration when $p < 0.05$. The statistical analysis of data was carried out with assistance from software SPSS 16.0 for Windows, using two Databases generated from two structural units: one per Individual and another one per Pregnancy.

Both stages of this study were approved by the Research Ethics Committee of UNIFESP (CEP 1300/06 and 0990/10).

Results

A high rate of abortions was verified - 144 abortions in a population of 375 women, out of which 93 suffered or induced abortion, which corresponds to a prevalence of 24.8. Eighty-two (82) out of 144 abortions, related to 51 women (18.34% in TWP group) were confirmed as induced (IA), and sixty-two (62) abortions, related to 42 women (15.1%), were confirmed as spontaneous (SA). The mean number of abortions per woman was 1.55 abortions.

All induced abortions were clandestine and unsafe for having been induced at the very own household of the women interviewed, in locations with no hygiene conditions whatsoever, with no asepsis, with no follow-up of any type, and by the pregnant women themselves or by individuals lacking the minimum professional skills.

It is very much possible that a large number of omitted induced abortions are among the abortions confirmed

as spontaneous. Nevertheless, this survey, for a matter of methodological strictness, considered unsafe abortions only those confirmed as induced (IA=UA).

As regards income, the assessed per capita income (PCI) was the current monthly household PCI. The PCI means, for women that informed the PCI, were distributed as follows:

- PCI of women with No Abortions = R\$241.00
- PCI of women with Spontaneous Abortion = R\$232.10
- PCI of women with Induced Abortion = R\$173.60 (< 1/2 MW - minimum wage)

*PCI is significantly lower for group IA from the statistical point of view, with $p=0.017$ and mean lower than half a minimum wage (MW).

The mean age of women related to all abortions (SA and IA) was 23.1 years old. The age average of women at their first IA was lower, i.e., 21.6 years old, who further had the age average of 17.7 years old at their first pregnancy. Only 33.3% of women had their first IA at 1st pregnancy and 66.6% induced abortion in subsequent pregnancies.

At 24 years old, more than 70% of the women had already had their first IA (50% of the women had their 1st IA before 20 years old). More than 50% of the women started their sexual lives between 11 and 16 years old; out of the women who had abortions (SA and IA), 52% did so.

Percentage of Interrupted Pregnancies = 37.3% at WA (W with history of Abortion)

Pregnancies' mean: group 1 (with abortion) = 4.15
group 0 (no abortion) = 2.4

Pregnancies-age group: 13–41 years old

Approximately 70% of women that induced unsafe abortion did not use contraceptives on the occasion of pregnancies.

A high index of morbidity was also verified as a result of complications related to unsafe abortion—94.12%, resulting in 83.3% of admissions in public hospitals.

Table 1 indicates the results of the univariate analyses for group TWP.

For the total number of women with history of previous pregnancy (TWP), in relation to IA, the following variables indicated significant associations: single; black ethnicity/color; low educational level; per capita income lower than R\$200.00; age at 1st sexual intercourse: younger than 16 years old; had 2 or more partners in the year prior to the survey; and the situations surveyed in relation to acceptance of abortion as regards lack of economical conditions, family already complete, single mother, separated mother and mother's intention not to have any more children. In relation to SA, there were no significant associations for that group (Table 1).

As regards the final models of MMLR, after removing, one by one, the variables that declined in importance, there were 6 variables left, which were statistically significant to group TW, out of which 5 remained in the group TWP (Table 2). The following variables remained for the final model of TWP IA/UA—Table 2: age at first sexual intercourse: younger than 16 years old ($OR=3.91$; $p<0.001$); number of partners: more than 2 in the last year ($OR=3.31$; $p=0.041$); acceptance of abortion for lack of economical conditions ($OR=3.35$; $p=0.005$); black ethnicity/color ($OR=2.27$; $p=0.039$); and low educational level ($OR=2.86$; $p=0.010$). The variable marital status to the 1st

event, category not married, although marginally significant ($OR=2.2$; $p=0.67$), remained in the model in light of its relevance in the specialized literature. The variable gap (LB - ideal), category 1—having a number of children LB>ideal ($OR=3.09$; $p=0.008$), present in the final model for TW, lost statistical strength and did not remain in this model. As for SA, none of the variables indicated significant association.

To assist with the survey on the social determinants of unsafe abortion and health inequities, an epidemiological interaction between variable ethnicity/color and variables educational level, marital status and income was analyzed (Table 3). There was strong statistical association between these interactions and IA/UA. Considering ethnicity/color and educational level, the highest proportion of women with IA (35.7%) occurred among black women with elementary school incomplete. Similar proportion (36.7%) was verified among black and single women and among black women with income below R\$200.00 (40.0%). The lowest proportions of women with IA were verified among non-black women with elementary school or higher complete (6.7%), among non-black and married/united women (8.7%), and among non-black women with income above R\$200.00 (6.7%).

Discussion

Health inequalities may be defined as differences in health conditions or in the distribution of their determinants among different population groups. Whenever they give rise to inequity, they refer to health inequities.¹⁶ The main determinants of such inequities are related to how social life is structured. Health inequities among groups and individuals must be considered avoidable, unfair and unnecessary.¹⁶

People who are vulnerable and at social risk, belonging to families with per capita income of up to half a minimum wage, in Brazil, are considered affected by poverty and social exclusion by the Ministry of Social Development of the Government. They belong to "populations in poverty and indigence" and are the greatest victims of social inequality.¹⁷ Even though the best index of assessment of such situation is the HDI (Human Development Index), it is hard to apply such index to small populations, for it involves knowledge of other indicators that are not always available. For the time being, the HDI has solely been used for countries, states and municipalities.

One of the immediate effects generated by social inequality is the high level of vulnerability of youngsters belonging to families with minimum income, which is not sufficient to lead a dignified life. Such youngsters suffer a process of social exclusion, varying in intensity.

The Per Capita Income (PCI) of the population enquired, assessed based upon the Family Composition Table and acknowledged on the occasion of the interview for subsequent calculation, was the monthly house PCI of 2005. It is not possible to have access to the PCI related to the moment of each event; however, based upon statements, it is possible to acknowledge that such PCI was much lower, especially among women with induced abortion.

Education, in a way, represents the income whenever income cannot be measured (therefore its doubled relevance).¹²

Table 1 – Univariate analysis of variables (socio-demographic characteristics) associated with induced abortion and miscarriage for the sample of women with history of pregnancy.

Variable	Category (1)	Induced abortion OR (p value)	Miscarriage OR (p value)
Marital status at 1 st event	Unmarried	3.635 (0.001)	1.038 (0.913)
Religion	Evangelical	0.555 (0.106)	0.808 (0.562)
Paid activity/work	No	1.098 (0.768)	0.872 (0.690)
Age at 1 st intercourse	< 16 years	3.688 (0.000)	1.347 (0.401)
Number of partners (previous year)	≥ 2	4.116 (0.007)	1.702 (0.447)
Contraceptive use related to 1 st event	No	0.739 (0.368)	1.478 (0.341)
Mismatch	Number of live born children ≥ ideal	1.878 (0.092)	0.930 (0.838)
Considers induced abortion acceptable in these situations	Yes		
	Fetal malformation	2.080 (0.058)	0.485 (0.036)
	Risk to mother's life	1.662 (0.156)	0.726 (0.355)
	Mother's health problems	1.545 (0.185)	0.734 (0.370)
	Rape	2.073 (0.082)	0.368 (0.004)
	Insufficient economic conditions	3.570 (0.001)	0.566 (0.375)
	Family already complete	3.654 (0.002)	0.867 (0.828)
	Single	3.373 (0.008)	0.658 (0.591)
	Living alone	3.938 (0.002)	0.607 (0.520)
	Doesn't want children	3.373 (0.008)	0.658 (0.591)
Race/Color	Black	2.583 (0.008)	0.698 (0.487)
Schooling	Low	2.266 (0.024)	1.555 (0.227)
Migration	From outside São Paulo State	0.703 (0.227)	2.091 (0.081)
Monthly per capita income	< BR\$200	2.509 (0.014)	0.611 (0.157)
Reference category: no abortion.			

The complex relationship between education and other demographical characteristics, preferences in fertility, contraception and abortion is reflected in the significantly different standards observed in the few studies in which such information is available.¹⁸

As an example of the indirect effects of education on pregnancies and abortion, the use of contraceptives is closely related to the level of instruction of women. In that sense, women with higher levels of education have better knowledge of contraceptive methods and, therefore, may select the most effective ones, unlike less instructed women.¹⁹ Approximately 70% of women from Inajar slum that induced unsafe abortion did not use contraceptives on the occasion of pregnancies.¹²

The National Survey on Demography and Health–1996,²⁰ conducted by BEMFAM with adolescents aged 15 to 19 years old, indicated that, among young women that became pregnant at least once (TWP), 54% of them had practically no

instruction and 6% had 9 to 11 years of school attendance, indicating “an inverse relation between level of education and pregnancy of adolescents”.²⁰

Results of the survey conducted at Inajar slum indicated that, as for the TWP group, women with less than 4 years of school attendance have three times more probability than the other ones to induce unsafe abortion. As regards the group of women with IA, there was a very high concentration (68.6%) of women with incomplete elementary school, which, if added to the proportion of illiterate women, results in 75% of women with low level of education or lower than 4 years of school attendance. Results differing from the results of this survey concerning associating low level of education and IA result from studies conducted with women belonging to other socioeconomic and/or regional realities.^{21,22}

The ethnicity/color variable further indicates an interaction with income for the population surveyed, as well as with

Table 2 – Multivariate analysis of variables (socio-demographic characteristics) associated with induced abortion and miscarriage for the sample of women with history of pregnancy.

Variable	Category (1)	Induced abortion OR (p value)	Miscarriage OR (p value)
Age at 1 st intercourse	< 16 years	3.911 (0.000)	1.384 (0.383)
Number of partners (previous year)	≥ 2	3.307 (0.041)	1.778 (0.419)
Accepts abortion/insufficient economic conditions	Yes	3.355 (0.005)	0.575 (0.393)
Race/Color	Black	2.270 (0.039)	0.671 (0.446)
Schooling	Low	2.858 (0.010)	1.683 (0.163)
Marital status at first event	Unmarried	2.199 (0.067)	0.985 (0.967)
Reference category: no abortion.			

Table 3 – Prevalence (%) of women with miscarriage and induced abortion/unsafe abortion in the total sample of women according to race/color.

	Abortion-3 categories			
	None n (%)	Miscarriage n (%)	Induced abortion/Unsafe abortion n (%)	Total n (%)
Race and schooling				
Not black and complete primary schooling or greater	129 (86.0)	11 (7.3)	10 (6.7)	150 (100.0)
Not black and incomplete primary schooling	115 (69.7)	26 (15.8)	24 (14.5)	165 (100.0)
Black and complete primary schooling or greater	14 (77.8)	2 (11.1)	2 (11.1)	18 (100.0)
Black incomplete primary schooling	24 (57.1)	3 (7.1)	15 (35.7)	42 (100.0)
Total	282 (75.2)	42 (11.2)	51 (13.6)	375 (100.0)
Race and marital status				
Not black and married or in stable union	137 (74.9)	30 (16.4)	16 (8.7)	183 (100.0)
Not black and single	107 (81.1)	7 (5.3)	18 (13.6)	132 (100.0)
Black and married or in stable union	19 (63.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	30 (100.0)
Black and single	19 (63.3)	0 (0.0)	11 (36.7)	30 (100.0)
Total	282 (75.2)	42 (11.2)	51 (13.6)	375 (100.0)
Race and monthly per capita income				
Not black and > BR\$ 200.00	120 (80.0)	20 (13.3)	10 (6.7)	150 (100.0)
Not black and < BR\$ 200.00	119 (75.3)	16 (10.1)	23 (14.6)	158 (100.0)
Black and > BR\$ 200.00	15 (83.3)	2 (11.1)	1 (5.6)	18 (100.0)
Black and < BR\$ 200.00	21 (52.5)	3 (7.5)	16 (40.0)	40 (100.0)
Total	275 (75.1)	41 (11.2)	50 (13.7)	366 (100.0)

p<0.001 for the 3 analyses.

the instruction level and with marital status. Generally speaking, "as far as health conditions are concerned, differences between blacks and whites are notable".²³

The ethnicity prevailing in a surveyed population may solely be detected by measuring the number of women of a certain color, self-classified and self-declared. In doubt, this population has been inquired about family kinship.²⁴

In 2000, according to the census data, the Brazilian black population corresponded to 45% of the total population. Nevertheless, blacks represent 63% of the poor population, among which women are majority.²⁵

Black women (Afro-descendants) in Brazil have less access to education, live in worse living and housing conditions, have less access to contraceptive methods and have greater chances of becoming pregnant, even if not desired thereby.²⁶ Thus, the North, Northeast and Midwest regions concentrate the highest rates of black women deaths as a result of problems in the puerperal pregnancy cycle (pregnancy, delivery and puerperium), including abortion, as well as the highest rates of maternal deaths.²⁷

Results obtained at Inajar slum in relation to color/ethnicity are consistent with literature. Epidemiological interaction demonstrated that women induced unsafe abortion according to the following percentages: 35.7% of black women with low instruction level; 40.0% of black women with income lower than \$200.00; and 37.7% of black and single women. For purposes of comparison, out of women that are not black and with complete elementary school or higher, only 6.7% thereof induced abortion (interaction table), i.e., among all women that induced unsafe abortion, the highest proportion was represented by black women, with low income, less than 4 years of school attendance and single—such proportion is approximately 5 times the proportion of white women,

with higher instruction level and higher income and married, for the same occurrence (IA).

Out of the afro-descendant black women, their great majority have migrated from other states, especially from the Northeast (NE).

"The history of Brazilian people is a history of migrations, continuously searching for better living conditions or even conditions to survive... People from the Northeast are Brazilian migrants par excellence".¹²

Internal migration was a sociodemographic characteristic that was distinguishably more relevant within the group of women with SA, in which 81% of the women are from "Out of São Paulo", the majority of which from the Northeast.¹² Therefore, such variable remained in the final model of SA only, with an odds ratio of 3.18, i.e., out of the total number of women interviewed (TW), migrating women present a chance approximately 3.2 times higher of suffering a spontaneous abortion (SA).

To be better understood, such data deserves a more thorough investigation. Why would so many women coming from other regions have so many more spontaneous abortions? Is their health, in general, more jeopardized? Response bias, or omission of induced abortion, for some kind of emotional or behavioral weakness—would they be more afraid to declare IA as a result of a law restrictive to abortion?

Furthermore, regarding Afro-descendant women, 34.5% of black and single women (first event) presented unsafe abortion.

Priority was given to the analysis of the marital status on the occasion of the events (LB, SA, IA) to study the data of the Inajar slum community, for this variable is one of the possible variables to define the occurrence or not of an induced abortion in view of the existence of unintended pregnancy. The distribution of abortions per marital status varies

in accordance with specialized literature, notably, according to the regions analyzed.

As regards women with IA, 51% of them were alone (single and separated) on the occasion of their 1st abortion and 86.4% of the total number of them had no emotional or financial support from their partners regarding their decision of interrupting pregnancy or how to do so, which reveals gender issues in this population.¹²

As previously mentioned, the Marital Status, associated to abortion, varies significantly according to the regions analyzed. In the United States and Cuba, two countries with different socioeconomic and political realities, IA occurs more often among single women, as in Brazil. In the United States, single women have a probability more than four times higher than married women to induce abortion.¹⁸

According to a World Review about induced abortion, published in 2001, which referred to countries in which abortion has been legalized and countries in which abortion is restricted by law, developed and emerging countries, the authors conclude that: "In more than half of the countries analyzed, married women present a higher percentage of abortions than single women do. Once pregnant, however, single women have more probability to opt for abortion than married women do".¹⁸

In turn, the Alan Guttmacher Institute stated in 1996 that most Latin-American women that are submitted to induced abortions are married; such survey refers to seven countries that concentrate over 70% of the population of that region. Although extremely comprehensive, the survey solely includes data about hospitalized women. Out of all studies mentioned in this survey, only in the study related to Brazil has the proportion of single and separated women, or divorced, or widows, i.e., not in a stable union, been higher (62%) than the proportion of married women.

According to the survey of this community, 33.3% of women induced abortion prior to their 1st live birth, at their first pregnancy; 15.7% had their 1st IA at their 2nd pregnancy; 33.3% at their 3rd; 17.6% at their 4th and subsequent pregnancies. Therefore, in this population, most women (66.6%) had their 1st IA after their first live birth or live births. The marital status of those women presented, for each one of them, a significant oscillation between single, "living together" and married, throughout the pregnancies.

The "not married" marital status, as opposed to married, regarding the first event, indicates that the women that have not ever been married have approximately 3.6 times more probability of inducing unsafe abortion in relation to married women, in the univariate analysis for TWP, remaining as marginally significant in the final model.

Analyzing the variable "age at first sexual intercourse" it's noticed that it remains in the 2 final models of multiple multinomial regression of this survey, with odds ratio of 4.59 for TWP, i.e., women belonging to this latter group that started their sexual activities before they reached 16 years of age present a chance of inducing unsafe abortion approximately 4.6 times higher than the women whose the first sexual intercourse occurred after that age.

Age at first sexual intercourse is a good predictor to begin exposure to pregnancy²⁸ that, in turn, is a necessary condition

for abortion. More than 50% of the young women in this population started their sexual activities when they were between 11 and 16 years old; and practically with no measures to prevent an eventual pregnancy.¹²

That is how 76.6% of the women belonging to the TWP group had their 1st pregnancy before they reached 21 years old. Fifty percent of the women with IA induced their first abortion before they were 20 years old (from 13 to 20 years old inclusive) with an age average of 17.8 years. The quinquennial group from 15 to 19 years old presented the highest concentration of women with first induced abortion (IA), which also occurred with the group of women with LB, and with no abortions, in relation to the first child. More than 57% of all events, of all types (LB, SA, IA), occurred before they were 24 years old, characterizing the precociousness of this population concerning reproductive life.¹²

The "number of partners" in relation to the year prior to the survey, which remains in the final models of Regression for the 2 groups, TW and TWP, probably reflects a more systematic "risky behavior" to pregnancy, further being indicated by lack of adherence to the use of contraceptives, which, consequently, leads to induced abortion.

The variable "Gap LB-IN", which refers to the difference between the number of live birth children and the declared ideal number of children,²¹ indicates a higher proportion of women with LB > IN for the category IA, 47%. The variable presents odds ratio of 3.10 within this group of women, i.e., women with abortion present 3 times more probability than the others of continuing inducing unsafe abortions. The behavior of such variable, differently than what has been observed by Silva in her researches, as well as to the fact that 76.5% of those women have stated that "they no longer wish to become pregnant",¹² indicates the use of abortion to control fertility.

Finally, 94.12% of women that induced unsafe abortions, in this population, mentioned complications related to the abortions, in particular bleeding, with a rate of 83% of hospitalizations, most of them at public hospitals of the area,¹² a morbidity rate much higher than that reported in higher income women's populations or those with access to safe abortion.

Conclusions

- 1) The main sociodemographic characteristics (SDC) associated to the occurrence of UA, in this community, analyzed by MMLR, were age at 1st sexual intercourse, number of partners, instruction level, color/ethnicity and acceptance of abortion for lack of economical conditions.
- 2) Several of those SDC associated to UA promoted health inequalities and even health inequities.
- 3) The greatest proportion of women that induced unsafe abortion within this population was represented by black women, with lower income, with less than 4 years of school attendance and single, which indicates health inequalities and inequities.

Women in poor conditions belonging to this population that would directly benefit from the legalization of abortion

would deserve to be inserted in an effective Family Planning Program or in a program to reduce damages, at least for as long as the respective legislation is not amended.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Malarcher S, Olson LG, Hearst N. Unintended pregnancy and pregnancy outcome: equity and social determinants. In: Blas E, Kurup AS, editors. *Equity, social determinants and public health programmes* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2010 Feb 27]. p. 177-97. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563970_eng.pdf
2. World Health Organization. *Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000*. Geneva: World Health Organization; 2004.
3. Naciones Unidas Programa de Acción de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo. Derechos reproductivos y salud reproductiva, párrafo 7. 2.7.11. In: Informe de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo; 1994 Sept 5-13; Cairo [Internet]. Nueva York: Naciones Unidas; 1995 [cited 2009 Sept 4]. p. 37. [A/CONF.171/13/Rev.1]. Disponible en: http://www.unfpa.org/upload/lib_pub_file/572.filename_finalreport_icpd.spa.pdf
4. Naciones Unidas Programa de Acción de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo. Salud de la mujer y la maternidad sin riesgo, párrafo 8.25. In: Informe de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo; 1994 Sept 5-13; Cairo [Internet]. Nueva York: Naciones Unidas; 1995 [cited 2009 Sept 4]. p. 56. [A/CONF.171/13/Rev.1]. Disponible en: http://www.unfpa.org/upload/lib_pub_file/572.filename_finalreport_icpd.spa.pdf
5. Naciones Unidas Plataforma de Acción. La mujer y la salud, párrafo 106k. In: Informe de la Cuarta Conferencia Mundial sobre la Mujer, 1995 Sept 4-15; Beijing [Internet]. Nueva York: Naciones Unidas, 1996 [cited 2009 Sept 4]. cap. iv, p. 42. [A/CONF.177/20/Rev.1]. Disponible en: <http://daccessdds.un.org/doc/UNDOC/GEN/N96/273/04/PDF/N9627304.pdf?OpenElement>
6. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet*. 2007 Oct 13;370(9595):1338-45.
7. Organización Panamericana de la Salud Unidad de género y salud. Equidad de género y salud en las Américas a comienzos del siglo XXI. Washington: OPS; 2004.
8. Henshaw SK, Singh S, Haas T. The incidence of abortion worldwide. *Int Fam Plann Persp*. 1999 Jan;25 Suppl:S30-8.
9. World Health Organization. *Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2008* [Internet]. 6th ed Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2011 Ago 2]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501118_eng.pdf
10. Rede Nacional Feminista de Saúde e Direitos Reprodutivos. Dossiê aborto inseguro: direito de decidir sobre o aborto: uma questão de cidadania e democracia. In: Saúde da mulher e direitos reprodutivos. Belo Horizonte: Rede Nacional Feminista de Saúde e Direitos Reprodutivos; 2001.
11. Osis MJD, Hardy EE, Faúndes A, Rodrigues T. Dificuldades para obter informações da população de mulheres sobre aborto ilegal. *Rev Saúde Pública*. 1996;30(5):444-51.
12. Fusco CLB. Aborto inseguro: freqüência e características sócio-demográficas associadas, em uma população vulnerável - Favela Inajar de Souza, São Paulo [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2006.
13. Fawcus SR. Maternal mortality and unsafe abortion. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 1 Jun;22(3):533-48.
14. Rede feminista de saúde. Dossiê Aborto: mortes preveníveis e evitáveis. Belo Horizonte: Rede Feminista de Saúde. 2005.
15. Adesse L, Monteiro MF, Levin J. Panorama do aborto no Brasil: grave problema de saúde pública e de justiça social. *Radis: Comunicação em Saúde*. 2008;66:10-5.
16. Whitehead M. The health divide. In: Townsend P, Whitehead M, Davidson N, editors. *Inequalities in health: the black report and the health divide*. London: Penguin; 1992. p. 214-450.
17. Assis SG. Desigualdade e exclusão, atalhos para a violência [Internet]. Rio de Janeiro: Empresa Municipal de Multimeios da Prefeitura do Rio de Janeiro; 1995 [cited 2006 Jul 13]. Disponível em: http://www.multirio.rj.gov.br/seculo21/texto_link.asp?cod_link=95&cod_chave=2&letra=c
18. Bankole A, Singh S, Haas T. Características de mulheres que obtêm aborto induzido: uma revisão a nível mundial. *Perspect Int Planej Fam* [Internet]. 2001 [cited 2009 Ago 28]; Spec:10-19. Disponível em: <http://www.guttmacher.org/pubs/journals/2701001P.pdf>
19. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. A fecundidade da mulher paulista [Internet]. São Paulo: Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados; 1994 [cited 2006 Set 6]. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/bs.1/documentos/pnbs.1996/00frontmatter.pdf>
20. Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil. Pesquisa nacional sobre demografia e saúde 1996. Rio de Janeiro: BEMFAM. 1997.
21. Silva RS. O aborto provocado frente à contracepção e o declínio da fecundidade na Cidade de São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 2005;1(9):9-29.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Aborto e saúde pública no Brasil: 20 anos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [cited 2009 Set 4]. (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_aberto.pdf
23. Barata RB, Almeida MF, Montero CV, Silva ZP. Desigualdades de saúde segundo cor em pessoas de 15 a 64 anos de idade no Brasil, 1998. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(2):305-13.
24. Guimaraes ASA. Como trabalhar com raça em sociologia. *Educ Pesqui*. 2003;29(1):93-107.
25. Jaccoud LB, Beghin N. Desigualdades raciais no Brasil: um balanço da intervenção governamental [Internet]. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2002 [cited 2006 Set 6]. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br/TemasEspeciais/desigualdades/Parte1.pdf>
26. Lopes F. Experiências desiguais ao nascer, viver, adoecer e morrer: tópicos em saúde da população negra no Brasil. In: Batista LE, Kalckmann S, editors. Organizadores. Seminário saúde da população negra Estado de São Paulo 2004. São Paulo: Instituto de Saúde; 2005. p. 53-101.
27. Laurenti R, Mello Jorge MHP, Gotlieb SLD. Estudo da mortalidade de mulheres de 10 a 49 anos, com ênfase na mortalidade materna. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
28. Berquó E. Sobre o sistema internacional de pesquisas em demografia e saúde reprodutiva. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11 supl.1:72-89.



ELSEVIER

Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Original article

Ovarian Hiperstimulation Syndrome: incidence in a public service of assisted reproduction and literature review[☆]

Ludmila Machado Neves^{a,*}, Flavia Machado Cella Kurobe^b, Jefferson Drezett^{b,c},
Márcia de Toledo Blake^{b,c}, Artur Dzik^d, Mario Cavagna^e, Luiz Henrique Gebrim^f

^a Projeto Alfa - Infertilidade Conjugal e Reprodução Assistida, São Paulo, SP, Brazil

^b Núcleo de Programas Especiais do Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brazil

^c Laboratório de Escrita Científica da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brazil

^d Serviço de Infertilidade Conjugal do Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brazil

^e Setor de Reprodução Humana do Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brazil

^f Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 May 2013

Accepted 28 May 2013

Available online 18 July 2013

Keywords:

Ovarian hyperstimulation syndrome

Fertilization in vitro

Female fertility agents

ABSTRACT

Introduction: The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), although uncommon, is an important complication of assisted reproduction because of its morbidity and possible lethal outcome.

Objective: To verify the incidence of OHSS in public service of assisted reproduction and review the literature.

Method: A descriptive retrospective study of patients enrolled in the Assisted Reproduction Laboratory of Hospital Pérola Byington who had 15 or more oocytes retrieved during controlled ovarian stimulation cycle, period 2010-2012. A literature search was conducted in the databases Medline, Scopus and SciELO including articles indexed between 2010 and 2013.

Results: OHSS was observed in 17 cycles (1.9%) of 857 performed. The mean age was 33.2 years, with a mean of 21.6 oocytes retrieved and 11.5 mature oocytes. Hospitalization and ascites puncture was required in five cases. There was no fatal outcome. The literature suggests that methods used to predict the ovarian response help to prevent OHSS, as antral follicle count, serum estradiol and anti-mullerian hormone. Evidence indicates that stimulation with GnRH antagonist and triggering with GnRH agonist, with or without vitrification of embryos are safe strategies for patients with high risk for OHSS.

[☆] Research conducted at Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brazil.

* Corresponding author.

E-mail: ludmila.machadoneves@yahoo.com.br (L.M. Neves).

Conclusion: The incidence of OHSS was found to be within the range of literature. Although none of the approaches for the prevention of OHSS is fully effective, the majority demonstrates a decreasing incidence in high-risk patients.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Síndrome de Hiperestímulo Ovariano: incidência em um serviço público de reprodução assistida e revisão da literatura

R E S U M O

Palavras-chave:

Síndrome de hiperestímulo ovariano

Fertilização in vitro

Fármacos para a fertilidade feminina

Introdução: A Síndrome de Hiperestímulo Ovariano (SHO), apesar de pouco frequente, é complicação importante na reprodução assistida devido sua morbidade e possibilidade de desfecho letal.

Objetivo: Verificar a incidência da SHO em serviço público de reprodução assistida e revisar a literatura.

Método: Estudo descritivo retrospectivo com prontuários de pacientes matriculadas no Laboratório de Reprodução Assistida do Hospital Pérola Byington de 2010 a 2012, que apresentaram 15 ou mais óócitos aspirados durante ciclo de estimulação ovariana controlada. Consulta nas bases de dados do Medline, Scopus e Scielo incluindo artigos indexados entre 2010 e 2013.

Resultados: SHO foi verificada em 17 ciclos (1,9%) dos 857 realizados. A média etária foi de 33,2 anos, com média de 21,6 óócitos aspirados e 11,5 óócitos maduros. Internação foi necessária em cinco casos. Não houve desfecho fatal. A literatura aponta que métodos empregados para prever a resposta ovariana auxiliam na prevenção da SHO, como contagem de folículos antrais, dosagem de estradiol e hormônio anti-mulleriano. Evidências indicam que a estimulação com antagonista do GnRH e desencadeamento da ovulação com agonista do GnRH, com ou sem vitrificação de embriões, como estratégias seguras para pacientes com alto risco para SHO.

Conclusão: A incidência da SHO mostrou-se dentro da variação da literatura. Embora nenhuma das abordagens de prevenção da SHO seja totalmente eficaz, a maioria demonstra diminuição da incidência em pacientes de alto risco.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introduction

The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) remains a feared complication, both the patient and the physician using Assisted Reproduction Techniques (ART). The OHSS presents symptoms from mild to severe forms of abdominal discomfort leading to hospitalization, and, in some cases, including fatal outcome.¹

The incidence of clinically significant OHSS is 2 to 3%. However, milder forms may develop up to 30% of patients undergoing ART.² The syndrome affects approximately 6,020 patients per year in the United States and Europe, with risk of death estimated between 1:450,000 and 1:500,000.^{3,4}

The pathophysiology of OHSS is complex and not yet fully determined. However, it involves increased capillary permeability mesothelial surface of the ovaries and extravasation of protein-rich fluid in the third space.⁵ Clinical manifestations reflect the extent of leakage and hemoconcentration resulting from intravascular volume depletion.

Signs and symptoms vary according to the severity of the syndrome. It might occur only mild discomfort and abdominal distension due to the increase in the volume of

one or both ovaries. In more severe forms it can be observed the formation of ascites in varying degrees, pleural effusion and oliguria, renal failure and death may occur as a result of hemoconcentration and reduced perfusion of other organs such as kidneys, heart and brain.^{6,7}

Two types of OHSS are identified. The early onset one, which is associated with the response after ovarian stimulation, is usually self-limited if no pregnancy occurs. The delayed form develops in ten days or more after conception, and in many cases require hospitalization.^{8,9}

Several studies indicate that the development of OHSS is mediated by the presence of human chorionic gonadotropin (hCG), exogenous or endogenous.⁵ The administration of hCG would lead to an increased vascular permeability, mediated by the receptors of vascular endothelial growth factor (VEGF) present in the theca-cells and granulosa.^{5,10,11} Prostaglandins, inhibin, mediators of the inflammatory system and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system are also factors involved in the etiology of OHSS.^{5,12}

Considering its importance, the objective is to determine the incidence of OHSS in a public service of assisted reproduction and review relevant publications on the topic with an emphasis on prevention.

Method

A retrospective descriptive study in which they were consulted the medical records of all patients regularly enrolled in the Assisted Reproduction Laboratory of Hospital Pérola Byington who had 15 or more oocytes aspirated during controlled ovarian stimulation cycle in the period 2010-2012. Data of the patients were recorded: age, infertility factor, type and number of units of FSH, type of agonist/antagonist employed, type of medication to trigger ovulation, number of oocytes aspirated, number of mature oocytes, fertilization rate; technique of fertilization, embryo transfer, days of hospitalization, ascites puncture; occurrence of pregnancy and mode of treatment.

For the literature review were consulted the databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) and Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and SCOPUS. The survey covered the period from 2010 to 2012 and used DeCS/MeSH with the syntax “[Ovarian Hyperstimulation Syndrome] AND [Fertilization In Vitro].” The search result considered original articles, systematic reviews, explanatory reviews that address OHSS in patients undergoing in vitro fertilization techniques.

Results

The incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was 1.9%. It was diagnosed in 15 patients, two of which showed the condition in more than one cycle, with a total of 17 cycles with OHSS from 857 cycles performed. The age ranged 23-41 years, mean 33.2 years. Between 9 and 32 oocytes were aspirated in 17 cases, averaging 21.6 oocytes aspirated and 11.5 mature oocytes (Table 1).

The hospitalization for treatment of OHSS was required in five cases, with an average of 6.4 days. Ascite puncture was performed in five cases (Table 2). There was no fatal outcome in the studied cases of OHSS.

We have identified 308 articles indexed to descriptors DeCS/MeSH in the four databases consulted. After analyzing the manuscripts, 20 publications were selected between clinical trials and systematic reviews (Table 3).

Discussion

The incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) of 1.9% found in this study proved to be convergent with what has been verified in other publications. The same occurred for the characterization of patients with OHSS and the assisted reproduction techniques employed.

The prophylaxis of OHSS is a multistep process, being critical for the primary prevention to recognize the risk factors and individualize controlled ovarian stimulation (COS).^{31,32} It is necessary to identify the population at risk before performing the ovarian stimulation, with the objective of minimizing the doses without any worse reproductive outcome. Finally, it is necessary to take the decision on the trigger ovulation shot and achievement of embryo transfer or not, taking into

account the risks posed to the patient and the psychological, social and economic impact of such decision.³²

There is a number of well established primary risk factors for developing OHSS, including low age, history of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and personal history of hyper-response in a previous cycle of in vitro fertilization (IVF).^{12,33,34} Several risk factors and biomarkers for OHSS are known and help to identify patients who require individualized COS. However, the sensitivity and specificity of these markers to predict hyperresponsiveness is variable.^{35,36}

The antral follicle count (AFC) is the number of follicles with 2 to 10 mm in diameter. It is a widely used biomarker to predict the response of a patient under COS and determine the risk of OHSS. It can be easily defined by transvaginal ultrasound, ideally in the early follicular phase. A small number of antral follicles is related to the age of the patient and may reflect the ovarian reserve and so predict its answer.³⁶⁻³⁸

The dosing of Anti-Müllerian Hormone (AMH) before the COS also proved to be a predictive factor for the development of OHSS.^{5,31} Two randomized prospective cohort studies have shown that basal AMH \geq 3.5 ng/mL can predict the hyper-response with high sensitivity (90.5%) and specificity (81.3%).^{37,39} Moreover, the dosing of AMH may be a better predictor than age, basal follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), and AFC.^{31,37,40} Serum measurements of E2 on the day of ovulation triggering greater than 4,500 pg/mL are considered predictors of risk for OHSS,^{5,36} although high levels of E2 alone prove to be poor predictors.^{3,35,36}

The presence of PCOS is considered by many authors as the main risk factor related to OHSS⁵. This is probably due to the increased recruitment of follicles in various stages of maturation, associated with the pathophysiology of PCOS. The PCOS patients who have hyperinsulinemia are more likely to develop syndrome than patients with regular insulin. It is believed that insulin acts as a stimulating factor for early-stage follicles, leading to more mature follicles, which respond more to the presence of luteinizing hormone (LH) and human chorionic gonadotropin (hCG).⁵

There is no doubt that the incidence of OHSS is related to the ovarian stimulation regime used.⁵ Therefore, several protocols have been proposed with the aim of minimizing the risk of developing this syndrome during COS. These strategies include the use of lower doses of FSH, coasting, reduction of the dosage of hCG in the final oocyte maturation, cancellation of the cycle before the hCG, cancellation of embryo transfer and cryopreservation of all viable embryos, and the use of GnRH agonist alternatively to hCG.³⁴

The use of higher doses of FSH increases the risk of hyperstimulation. Therefore, protocols with low-dose (150 IU of FSH), independent of the patient age, using step up or step down, occur with lower risk of OHSS.⁵ It is observed increased risk of OHSS in cycles of stimulation with urinary gonadotropins in relation to the recombinant.⁵ The use of GnRH agonist protocols, particularly long protocols, lead to increased incidence of OHSS, probably by stimulation of a large cohort of follicles, combined with the absence of a spontaneous process of luteinization.⁵

The coasting strategy has been used as a measure of prevention of OHSS and consists of suspending the administration of exogenous gonadotropins and postpone the

Table 1 - Assisted reproduction technique employed and oocyte production in cases of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), Hospital Pérola Byington, 2010-2012.

Case	Age	Factor	Type and Units of FSH	Agonist or Antagonist of GnRH	Triggering Ovulation	Aspired oocytes	Mature oocytes
1	41	TF+Male	Betafoltropina 2100 IU e hCG diluted 600 IU	Leuprolide Acetate 1,875 mg	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	16	8
2	38	PCOS	Folitrofina alfa 2200 IU e hCG diluted 600 IU	Leuprolide Acetate 1,875 mg	hCG urinary 5000 IU	19	8
3	39	PCOS	Menotropina 1650 IU	Cetrorelix Acetate 0,25 mg (4 days)	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	21	8
4	30	PCOS	Folitrofina alfa 1650 IU	Cetrorelix Acetate 0,25 mg (6 days)	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	22	15
5	37	Male	Betafoltropina 2700 IU	Not utilized	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	26	12
6	28	Donor	Folitrofina alfa 2400 IU	Ganirelix Acetate 0,25 mg (4 days)	hCG urinary 5000 IU	19	10
7	33	PCOS	Betafoltropina 700 IU and Menotropina 450 IU	Not utilized	hCG urinary 5000 IU	23	10
8	36	TF+Male	Folitrofina alfa 1575 IU and Betafoltropina 1200 IU	Leuprolide Acetate 1,875 mg	hCG urinary 5000 IU	31	8
9	37	Male	Betafoltropina 2200 IU	Leuprolide Acetate 1,875 mg	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	21	8
10	37	Male	Betafoltropina 1200 IU and Folitrofina alfa 1125 IU	Leuprolide Acetate 1,875 mg	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	19	8
11	30	TF	Betafoltropina 2200 IU	Leuprolide Acetate 1,875 mg	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	25	16
12	29	PCOS	Folitrofina alfa 750 IU and Betafoltropina 350 IU	Cetrorelix Acetate 0,25 mg (3 days)	Acetato de Leuprolide 3,75 mg	9	8
13	30	PCOS	Betafoltropina 1100 IU	Triptorelin Acetate 3,75 mg	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	32	12
14	39	UI	Menotropina 2700 IU	Leuprolide Acetate 1,875 mg	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	19	15
15	32	UI	Folitrofina alfa 1650 IU	Leuprolide Acetate 1,875 mg	hCG urinary 5000 IU	23	11
16	26	Fertility Preservation	Folitropina alfa IU+ lutropina alfa 1350 IU	Cetrorelix Acetate 0,25 mg (4 days)	Triptorelin Acetate 3,75 mg	27	24
17	23	Fertility Preservation	Menotropina 2475 IU	Ganirelix Acetate 0,25 mg (7 days)	Alfacoriogonado-tropina 250 mg	16	15

PCOS, polycystic ovary syndrome; UI, unexplained infertility; TF, tubal factor; hCG, human chorionic gonadotropin; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; IU, internacional unit; mg, milligram.

Table 2 – Results of assisted reproduction technique employed, days of hospitalization and treatment of cases of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), Hospital Pérola Byington, 2010 - 2012.

Case	RA technique	Fertilization rate (%)	Nr of embryos transferred	DH	puncture ascites	Gestação	Tratamento
1	IVF	60,0	2	6	No	Yes	albumin furosemide, heparin, bromocriptine, progesterone
2	OCP	62,5	Suspended	0	No	No	bromocriptine
3	IVF	100,0	2	0	No	Yes	symptomatic
4	ICSI	67,0	Suspended	3	No	No	hyperproteic dietary, hydration, albumin, furosemide, bromocriptine
5	ICSI + TESE	83,0	3	0	No	No	symptomatic
6	IVF + ICSI	100,0	2	0	No	Yes	symptomatic
7	ICSI	78,0	1	0	No	Yes	bromocriptine
8	ICSI	37,1	1	0	No	No	bromocriptine
9	ICSI	75,0	Suspended	0	No	No	symptomatic
10	ICSI	75,0	3	4	Yes	No	hyperproteic dietary, albumin, progesterone
11	IVF	88,0	2	12	Yes	Yes	hyperproteic dietary, albumin, progesterone
12	OCP	-	-	0	No	No	bromocriptine
13	ICSI	50,0	Suspended	0	No	No	bromocriptine
14	ICSI	60,0	3	0	No	No	hyperproteic dietary, bromocriptine, hidratation
15	OCP	-	-	0	No	No	symptomatic
16	OCP	-	-	7	No	No	hyperproteic dietary, hidratation, albumin, furosemide, Bromocriptine
17	OCP	-	-	0	No	No	symptomatic

IVF, in vitro fertilization; TESE, testicular sperm extraction; OCP, oocyte cryopreservation; ICSI, intracytoplasmic sperm inject; DH, days of hospitalization.

application of hCG until estradiol levels are below a value considered safe.²⁸ In a recent retrospective study that evaluated 2,948 patients, it was conducted coasting on 327 women who had three follicles ≥ 15 mm and E₂ ≥ 1635 pg/mL, getting OHSS incidence of 10.4%, equivalent to 1.15% of the total cycles IVF/ICSI of that center²⁸. It was observed in this subgroup of patients factors that predict moderate to severe OHSS, as the combination of the number of retrieved oocytes and the amount of E2 on the day of hCG, beside the presence of multiple gestations.²⁸

The trigger with hCG has been used as the gold standard in assisted reproduction techniques, to be clinically approved and highly effective. However, OHSS is still observed despite a lower dose than normally used of 10,000 IU of hCG. The triggering of final oocyte maturation with hCG is the main factor associated with the development of OHSS, and therefore alternatives such as the use of GnRH agonists or recombinant LH can be used to promote the maturation of oocytes and reduce the risk of hyperstimulation.⁵

Lin et al. (2011), have compared the triggering with 4,000 IU of urinary hCG versus 6,000 IU of hCG, finding an effect of the final oocyte maturation similar in both groups of patients with moderate to intense oocyte response. However, there was no difference in the occurrence of OHSS in both groups and patients who received higher doses of hCG showed higher pregnancy rate (65.3% vs. 35%, p = 0.004).²⁴

In an attempt to establish the minimum dose of hCG necessary to promote the final oocyte maturation, Chen et al. (2013) have developed a study in which six women at high risk of

developing OHSS received triggering with 2,000 IU of urinary hCG. There were no cases of OHSS with the dose applied, and only one patient had the embryo transfer cancelled and the embryos were frozen with subsequent transfer. In this study, we observed satisfactory reproductive outcomes with the dose used. The average number of oocytes collected was higher than 14, with fertilization rate greater than 77%. Although the sample was small, the results pointed to a tendency to use lower doses of hCG in patients hyper-responders.³⁰

Recent review assessed the association of the FSH dose to trigger with hCG, called "FSH co-trigger" as a strategy to prevent OHSS. The combination of a low dose of FSH to hCG triggering appears to reduce the incidence of OHSS, but the results are still preliminary and there are potential confounding factors.²⁷

It has been shown that the use of GnRH agonist to trigger ovulation, which is only possible with the protocols with antagonist, leads to a lower risk of OHSS and ensures proper oocyte maturation, requiring modification of the luteal phase support.^{41,42} This luteal support can be accomplished with hCG at low doses, in bolus on the day of the oocytes collection. It is also used intense luteal support with progesterone and estradiol IM or, alternatively, with recombinant LH.^{25,43}

Papanikolaou et al. (2011) compared the use of GnRH agonist with low doses of hCG to trigger ovulation in protocols with both agonist and antagonist. The dose of hCG considered low was 250 mcg of recombinant hCG or 3300-5000 UI of urinary hCG. The trigger with GnRH agonist (Triptorelin 0.2 mg, 0.5 mg buserelin and leuprolide 1 mg) is only possible

Table 3 – Summary of publications on the Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS).

Author	Year	Summary
Yousse et al. ¹³	2010	The use of dopamine agonist as a prophylactic treatment for patients at risk for OHSS reduces the incidence, but not its severity, without compromising the results of pregnancy.
Griesinger et al. ¹⁴	2010	Protocol with antagonist, agonist shooting and cryopreservation of all 2 Pronuclear zygotes is effective and reduces OHSS.
Venetis et al. ¹⁵	2010	Use of intravenous albumin has no effective action in preventing OHSS.
Busso et al. ¹⁶	2010	Use of dopamine agonist appears to prevent moderate and severe OHSS, with better effect in patients who did not achieve clinical pregnancy.
Papanikolau et al. ¹⁷	2011	Use of minidoses of hCG or GnRH agonist as shooting to trigger ovulation, conduct face the ET or glazing.
Hosseini et al. ¹⁸	2011	Effectiveness of cabergoline in preventing OHSS, reducing its incidence.
Tehraninejad et al. ¹⁹	2011	Prophylaxis with low dose of cabergoline was more effective than albumin in preventing OHSS in high risk patients.
Pundir et al. ²⁰	2011	Meta-analysis suggests that GnRH antagonist protocol reduces the risk of OHSS in patients with PCOS.
Radesic et al. ²¹	2011	Oocyte maturation strategy employing a single dose of GnRH and hCG
Sansone et al. ²²	2011	Several strategies for the prevention of OHSS reduce the incidence of high risk patients are not fully effective in preventing OHSS in all cases.
Bodri et al. ²³	2011	Use of GnRH agonist and antagonist in IVF cycles has similar rates of oocytes and current pregnancy.
Hasum et al. ⁵	2011	Absolute prevention of OHSS is not possible while the pathogenesis is not completely known.
Lin et al. ²⁴	2011	Low doses of hCG (4,000 IU and 6,000 IU) as a trigger for final maturation of the oocyte in IVF-ICSI cycles have similar rates of oocyte maturation.
Humaidan et al. ²⁵	2011	Low dose of hCG after the normalization trigger agonist reproductive outcome and minimizes the occurrence of OHSS in patients at high risk.
Fiedler et al. ²⁶	2011	Recognition of risk factors and prevention of OHSS and use of individualized protocols COS
Rosen et al. ²⁷	2011	FSH co-trigger (bolus of FSH associated with hCG) can prevent OHSS, but the results are preliminary.
Aljawaan et al. ²⁸	2012	Combination of number of oocytes and value of estradiol on the day of hCG provides moderate and severe OHSS in patients undergoing coexisting.
Pietrowski et al. ²⁹	2012	Implication of VEGF and VEGF in the OHSS
Chen et al. ³⁰	2013	Minimum dose of 2,000 IU of urinary hCG as a trigger in agonist long protocol as prevention of OHSS in hyper-responders.

OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome; PCOS, polycystic ovary syndrome; IU, international unit; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; ET, embryo transfer ; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; hCG, human chorionic gonadotropin; FIV, in vitro fertilization; COS, controlled ovarian stimulation; VGEF, vascular endothelial growth factor; FSH, follicle-stimulating hormone.

in a protocol with antagonist. It has been observed that the use of agonist to trigger ovulation minimizes the risk of OHSS, ensuring proper oocyte maturation. The use of hCG, although ensuring the function of the corpus luteum, may cause hyperstimulation, even at low doses.^{44,45}

Griesinger et al. (2010) have studied 51 patients at risk for OHSS, all subjected to stimulation with antagonist protocol and subsequent ovulation triggering with GnRH agonist in combination with cryopreservation of all pronuclear zygotes in phase 2. Only one patient (2%) developed severe OHSS and there was 5% of moderate OHSS, with cumulative live birth rate of 37.3%. This strategy proved to be effective and safe way to reduce the risk of OHSS, maintaining good reproductive outcomes.¹⁴

In recent meta-analysis that analyzed 1,024 oocytes donors undergoing ovarian stimulation with antagonist or agonist GnRH were observed rates of oocytes retrieved and clinical pregnancy similar in both groups. There was no difference in the incidence of OHSS between them, although the authors attribute to the limited sample size and the fact that the induction of oocyte maturation end with hCG has been made in most studies reviewed.²³

Another possibility for preventing OHSS and its severity reduction is the use of dopamine agonist.^{46,47} In a systematic

review and meta-analysis of randomized trials, the data suggested that cabergoline reduces the risk of moderate and severe OHSS, with no statistically significant difference in the rates of birth, clinical pregnancy or abortion, suggesting that endometrial angiogenesis would not be affected by the use of dopaminergic.^{46,47} It was observed that the dopamine agonist Cabergoline inactivates the receptor of the vascular endothelial growth factor (VEGF r2) preventing the increase of vascular permeability and justifying its use in the prevention of OHSS.⁴⁸

A placebo-controlled double-blind randomized multicenter trial has evaluated the use of quinagolide, dopamine agonist not derivative of ergotamine. It was compared using three oral doses of 50, 100 and 200 mg/day, beginning on the day of hCG for 17 to 21 days. It has been found that the incidence of moderate to severe early OHSS was significantly lower in the groups that received quinagolide compared with placebo, with a dose-dependent effect. The use of dopamine agonist did not affect reproductive outcome, with a protective effect of OHSS higher in patients who have not become pregnant.¹¹

Systematic reviews and meta-analyses have evaluated the oral use of cabergoline, at doses of 50, 100 and 200 mg, with another study comparing patients who used 20 g of intravenous albumin 20% and another group using 0.5 mg of cabergoline per day from the first day after oocyte retrieval for

7 to 14 days, reducing the risk of moderate to severe OHSS in high risk patients. It was concluded that the use of cabergoline was superior to the use of intravenous albumin to reduce the risk of OHSS, and that there was no difference in the occurrence of OHSS in patients who received albumin and those who did not receive.^{9,15,19}

Other research indicates that the use of acetylsalicylic acid at the dose of 100 mg/day in patients at risk of developing OHSS can be useful in the prevention, because it reduces platelet activation related to the concentration of circulating VEGF and thrombogenic risk that stems from the OHSS.^{49,50}

The current lack of a fast and efficient therapy that promptly resolves electrolyte imbalance of patients makes prevention of OHSS crucial. The cases of mild ovarian hyperstimulation does not require treatment and the moderates require outpatient clinic monitoring and laboratory tests, not forgetting the possibility of progression to the severe form. Severe cases require hospitalization, often in intensive care units.²²

Due to the pathophysiology of hemoconcentration resulting from OHSS, there is a hypercoagulability, increasing platelets, fibrinogen and coagulation factors V, VI, VII, and subsequent increased risk of thrombosis. In addition, there are elevated transaminases, hyperkalemia, hyperglycemia by increasing cortisol, inversion of the albumin/globulin and metabolic acidosis. Therapy should therefore emphasize the clinical support in an attempt to avoid the consequent dysfunction syndrome.²² In relation to the ascites, the intravenous administration of 50 g of albumin may decrease 800 ml of additional vascular fluid in 15 minutes, it is recommended a dose of 50 to 100 mg a day, considering the half life of albumin from 17 to 20 days.²²

Conclusion

The incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) found in the Service of Human Reproduction of Hospital Perola Byington proved to be within the range suggested by the literature. The characterization of patients with OHSS and assisted reproduction techniques employed did not differ from that described in other studies. The literature has evaluated methods of preventing OHSS. Although none of the approaches is so far fully effective, the majority demonstrates a decreasing incidence in high-risk patients.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Rizk B, Aboulghar MA. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In: Brinsden P, editor. *In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. New York, NY: Parthenon Publishing Group; 1999.
- Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2006;85(1):112-20.
- Alper MM, Smith LP, Sills ES. Ovarian hyperstimulation syndrome: current views on pathophysiology, risk factors, prevention, and management. *J Exp Clin Assist Reprod*. 2009;10, 6-3.
- Brinsden PR, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(10):767-72.
- Kasum M, Orešković S. New insights in prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Clin Croat*. 2011;50(2):281-8.
- Gómez R, Soares SR, Busso C, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med*. 2010;28(6):448-57.
- Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update*. 2003;9:77-96.
- Mathur RS, Akande VA, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(5):901-7.
- Kol S. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome: why predict if we can prevent! *Hum Reprod*. 2003;18(7):1557-8.
- Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update*. 1997;3(3):255-66.
- Busso C, García-Velasco J, Gómez R, Alvarez C, Simon C, Pellice A. Update on prediction and management of OHSS prevention. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(1):43-51.
- Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(2-3):121-8.
- Youssef MAFM, Wely MV, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, et al. Can Dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2010;16(5):459-66.
- Griesinger G, Schultz L, Bauer T, Broessner A, Frambach T, Kissler S. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a freeze all strategy: a prospective multicentric study. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2029-33.
- Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2010;95(1):188-96.
- Busso C, Fernández-Sánchez M, García-Velasco JA, Landeras J, Ballesteros A, Muñoz E, et al. The non-ergot derived dopamine agonist quinaglide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2010;25(4):995-1004.
- Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, Kalantaridou S, Kol S, Benadiva C, et al. New algorithm for OHSS prevention. *Reprod Biomed Online*. 2011;9(1):147-51.
- Hosseini MA, Aleyasin A, Mahdavi A, Nezami R, Safdarian L, Fallahi P. The effectiveness of cabergoline for the prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Iran J Med Sci*. 2011;36(3):207-12.
- Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipoor A, Aziminekoo E, Chehrazi M, Bahmanabadi A. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian

- hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(3):259–64.
20. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: Do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reprod Biomed Online.* 2012;24(1):6–22.
 21. Radesic B, Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescue minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3437–42.
 22. Sansone P, Aurilio C, Pace MC, Esposito R, Passavanti MB, Pota V, Pace L, Pezzullo MG, Bulletti C, Palagiano A. Intensive care treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:109–18.
 23. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95(1):164–9.
 24. Lin H, Wang W, Li Y, Chen X, Yang D, Zhang Q. Triggering final oocyte maturation with reduced doses of hCG in IVF/ICSI: a prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(1):143–7.
 25. Humaidan P. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger and low dose hCG. *Fertil Steril.* 2012;97(3):529–30.
 26. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2012;10(1):32–41.
 27. Rosen MP, Meldrum DR. Can FSH co-trigger prevent OHSS? *Fertil Steril.* 2012;97(3):534–5.
 28. Aljawiyan FY, Hunt L, Gordan U. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in coated patients in an IVF/ICSI program. *Journal of Hum Reproductive Sciences.* 2012;5(1):32–6.
 29. Pietrowski D, Szabo L, Sator M, Just A, Egarter C. Ovarian hyperstimulation syndrome is correlated with a reduction of soluble VEGF receptor protein level and a higher amount of VEGF-A. *Hum Reprod.* 2012;27(1):196–9.
 30. Chen X, Chen SL, He YX, Ye DS. Minimum dose of hCG to trigger final oocyte maturation and prevent OHSS in a long GnRh protocol. *J Huazhong Univ Sci Technol.* 2013;33(1):133–6.
 31. 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.
 32. Bosch E, Ezcurra D. Individualised controlled ovarian stimulation (iCOS): maximising success rates for assisted reproductive technology patients. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:82.
 33. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.* 1992;58(2):249–61.
 34. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod.* 2002;8(6):559–77.
 35. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010;94(2):389–400.
 36. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos NP, Tarlatzis B. Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med.* 2010;28(6):458–62.
 37. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23(1):160–7.
 38. Castro EC, Florêncio RS, Monteiro-Filho G, Amaral WN. Folículos antrais como marcadores da reserva ovariana. *Reprod clim.* 2011;26(1):7–11.
 39. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1586–93.
 40. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):46–54.
 41. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril.* 2008;89(1):84–91.
 42. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1174–7.
 43. Schuffner A, Peixoto AP. Hormônio luteinizante e reprodução assistida. *Reprod clim.* 2010;25(12):54–9.
 44. Schmidt D, Maier D, Nulsen J, Benadiva CA. Reducing the dose of hCG in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004;82(4):841–6.
 45. Kol S, Itskovitz-Eldor J, Sefer OHSS. Yes there is a strategy to prevent it! *Hum Reprod.* 2000;15(11):2266–7.
 46. Papaleo E, Dold N, De SL, Marelli G, Marsiglio E, Rofena S, Ferraria A. Cabergoline influences ovarian stimulation in hyperprolactinaemic patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(11):2263–6.
 47. Knoepfelmacher M, Danilovic DL, Rosa Nasser RH, Mendonça BB. Effectiveness of treating ovarian hyperstimulation syndrome with cabergoline in two patients with gonadotropin-producing pituitary adenomas. *Fertil Steril.* 2006;86(3):719e15–8.
 48. Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Mastre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):2931–7.
 49. Bódiz J, Tinneberg HR, Hanf V, Török A, Gross M. Prophylaxis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1992;7(8):1181–2.
 50. Siess W. Athero thrombogenic actions of lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1582(1-3):204–15.



ELSEVIER

Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo original

Características de homens e mulheres que buscam tratamento para infertilidade em serviço público de saúde[☆]

Silvia M. Obana Gradwohl^{a,b}, Maria José Duarte Osis^{a,c,*} e Maria Y. Makuch^{a,c}

^a Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Universidade São Francisco, Itatiba, SP, Brasil

^c Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas (CEMICAMP), Campinas, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 21 de junho de 2013

Aceito em 15 de julho de 2013

On-line em 15 de agosto de 2013

Palavras-chave:

Infertilidade

Epidemiologia descritiva

Serviços de saúde

Acesso a serviços de saúde

R E S U M O

Objetivo: caracterizar a população que busca tratamento para infertilidade em um serviço público de saúde.

Método: estudo descritivo com 101 homens e 101 mulheres que se consultavam pela primeira vez em ambulatório de reprodução humana de hospital universitário. Informações socioeconômicas e sobre a infertilidade foram coletadas por meio de entrevista única, com questionário estruturado.

Resultados: a maior parte das pessoas tinha entre 25 e 35 anos, no máximo nível médio de escolaridade completo, renda per capita familiar entre um e três salários mínimos, declarou ser casada havia mais de cinco anos e que apresentava o problema de infertilidade havia dois anos ou mais. Um pouco menos da metade afirmou nunca ter feito tratamento para infertilidade. Houve diferença significativa entre homens e mulheres quanto a idade, união anterior, trabalho remunerado, tratamento anterior para engravidar, quem tinha o problema para engravidar e ter filhos de uma união anterior.

Conclusões: as pessoas chegam ao serviço depois de um tempo relativamente longo de infertilidade. Especificamente as mulheres já chegam com idade que, muitas vezes, inviabiliza sua admissão para tratamento em vista das normas dos serviços. É preciso desenvolver estratégias para facilitar o acesso a esses serviços, para que sejam respeitados os direitos reprodutivos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Characteristics of men and women seeking infertility treatment in a public health service

A B S T R A C T

Objective: to characterize the population seeking infertility treatment at a public health service.

Keywords:

Infertility

* Trabalho desenvolvido no Programa de Pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

* Autor para correspondência.

E-mail: mjosis@cemicamp.org.br (M.J.D. Osis).

Descriptive epidemiology
Health services
Health services accessibility

Method: it was carried out a descriptive study with 101 men and 101 women who were consulting for the first time in a human reproduction outpatient clinic at an university hospital. A structured questionnaire was used to collect information on subjects' socioeconomic characteristics and infertility problem.

Results: the most of the subjects were 25-35 years old, have at most medium level of scholarship, familiar per capita income between one to three minimum salaries, they declared they were married for more than five years and that they had the infertility problem for two years or more. A little less than half said they had never had treatment for infertility. There was a significant difference between men and women regarding age, previous marriage, paid work, previous infertility treatment, who had the infertility problem, and have children from a previous union.

Conclusions: people come to the clinic after a long period of infertility. Specifically women are already at an age that often precludes admission for treatment in view of the standards of services. It is necessary to develop strategies to facilitate access to these services for reproductive rights.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.
All rights reserved.

Introdução

Atualmente, estima-se que aproximadamente 8% a 15% dos casais em idade reprodutiva no mundo encontrem dificuldade para a concepção de um filho.¹ No Brasil, estima-se que existam 51,2 milhões de mulheres em idade reprodutiva, o que proporcionalmente sinaliza que existem de 4 milhões a 7,68 milhões de mulheres inférteis.²

Homens e mulheres inférteis buscam tratamentos que podem envolver desde procedimentos simples até os mais complexos, como as intervenções cirúrgicas e as técnicas de reprodução assistida (TRAs). A garantia de acesso das pessoas a esses tratamentos, segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), é uma das metas a serem atingidas até 2015 por diversos países, entre eles o Brasil.³

A Constituição da República Federativa do Brasil (1988)⁴ reconhece que o planejamento familiar é direito de todo cidadão, assim como a assistência à concepção na rede do Sistema Único de Saúde (SUS), dentro de uma visão de atendimento global e integral à saúde (§ 7º do art. 226 da Constituição, Incisos 1º e 3º). O mesmo documento garante até o acesso dos brasileiros a “todos os métodos e técnicas de concepção e contracepção cientificamente aceitos e que não coloquem em risco a vida e a saúde das pessoas, garantida a liberdade de opção” (§ 7º do art. 226 da Constituição Federal, Incisos 1º e 3º).

Estudo brasileiro revelou, entretanto, que a realidade nacional encontra-se distante de atingir tais metas. Em nosso país, os casais inférteis que buscam o apoio do serviço público para seu problema enfrentam, inicialmente, longas filas de espera até ser admitidos nos programas de tratamento e quando finalmente são admitidos precisam arcar com os custos, geralmente inacessíveis para grande parte da população, dos medicamentos ou de uma taxa para cobertura dos custos operacionais e de suprimentos.⁵

Em vista disso, percebe-se que os esforços para o acesso dos casais brasileiros aos tratamentos de infertilidade são insuficientes, principalmente por causa da falta de compromisso político em relação a essa situação.⁵ Por outro lado, é insuficiente também o número de estudos voltados para dados

nacionais de prevalência da infertilidade,⁵ os quais, segundo Nygren (2008),⁶ são essenciais para configurar adequadamente os serviços de reprodução, pois conseguem identificar informações importantes para o planejamento de serviços de saúde que visam a atender as pessoas com dificuldades para obter uma gravidez. No mesmo sentido, ainda pouco se sabe sobre as características de homens e mulheres que procuram serviços de infertilidade, o que também é preciso conhecer para melhor adequar os serviços às necessidades da clientela.

O objetivo do presente estudo foi caracterizar a população que busca atendimento em um ambulatório de infertilidade de uma universidade pública, um dos poucos centros de referência de atendimento gratuito para infertilidade na região em que está localizado.

Método

Os dados usados para as análises apresentadas neste artigo foram extraídos do banco de dados de um estudo mais amplo feito com 101 homens e 101 mulheres que procuraram tratamento para infertilidade, de outubro de 2009 a março de 2010, no Ambulatório de Reprodução Humana do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Esse ambulatório é referência para a região metropolitana de Campinas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e oferece procedimentos especializados ambulatoriais, como biópsias do endométrio e tratamento de estímulo da ovulação.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP (Parecer 050/09) e todos(as) os(as) participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O convite para participar do estudo foi feito pela pesquisadora responsável na sala de espera do referido ambulatório. Os dados foram coletados por meio de entrevista única, que usou um questionário estruturado para a caracterização dos sujeitos, por meio de informações socioeconômicas e da infertilidade. Foram coletados dados sobre sexo, idade, escolaridade, estado marital, tempo de união conjugal, união anterior, renda *per capita* familiar, trabalho remunerado, local

onde exercia o trabalho remunerado, prática de religião, importância da religião para lidar com a infertilidade, ter filhos, tempo de infertilidade, ter feito tratamentos para engravidar, ter conhecimento do motivo da dificuldade para obter a gravidez, existência de plano de adoção, pessoas que sabiam da dificuldade para engravidar e qualidade do relacionamento conjugal.

Após a coleta de informações, os dados foram inseridos no Programa Epi-Info 3.61. O teste usado para a análise da significância dos resultados foi o qui-quadrado, considerando $p < 0,05$.

Resultados

Os resultados apresentados na tabela 1 indicam que a maior proporção de homens (67,3%) e mulheres (76,2%) que estavam buscando tratamento para infertilidade apresentava entre 25 e 35 anos e afirmou ser casada (71,8%). Pouco mais de um quarto da amostra (25,7%) afirmou já ter vivido outra união conjugal anterior à atual, 64,3% disseram que a união atual já durava mais de cinco anos e 86,1% relataram enfrentar o problema de infertilidade havia dois anos ou mais. Pouco mais de um quarto das mulheres (27,7%) e 16,8% dos homens afirmou já ter filhos de uma união anterior. Cerca de um quarto dos participantes (25,7%) tinha apenas o ensino fundamental, os demais haviam concluído o ensino médio ou o superior. Quase todos os participantes tinham trabalho remunerado (88,1%). Mais da metade (66,3%) das pessoas tinha renda *per capita* familiar entre um e três salários mínimos. A metade (50,5%) dos entrevistados afirmou ser católica e 29,7% disseram ser evangélicos. Quase todos os participantes (95,5%) afirmaram que a religião era importante para o enfrentamento da infertilidade. Um pouco menos da metade (42,1%) afirmou nunca ter feito tratamento para infertilidade. Em relação a quem tinha o problema para engravidar, quase metade das mulheres (48,5%) afirmou que eram elas próprias, enquanto apenas 14,9% dos homens disseram que eram eles. Quase todas as pessoas (84,1%) afirmaram considerar que seu relacionamento conjugal era ótimo. Somente 7,4% dos participantes afirmaram que ninguém, além do próprio casal, sabia do problema da infertilidade. Cerca de dois terços dos entrevistados (67,3%) afirmaram pensar em adoção, caso a gravidez não ocorresse.

Observou-se diferença significativa entre homens e mulheres quanto à idade: as mulheres eram mais novas (média = 30,5 anos; $DP = 4,06$) do que os homens (média = 32,7; $DP = 5,79$). Também houve diferença significativa quanto a já ter vivido união anterior, o que foi mais frequente entre as mulheres (33%) do que entre os homens (18,8%). Por outro lado, foi maior a porcentagem de homens (94,1%) que referiram ter trabalho remunerado se comparados com as mulheres (82,2%). Também foi estatisticamente significativa a diferença entre homens e mulheres que afirmaram já ter feito tratamento para engravidar. A proporção de mulheres (39,6%) era quase cinco vezes maior do que a de homens (7,9%). De forma semelhante, foi quase três vezes maior a proporção de mulheres (48,5%) que afirmaram ter o problema para engravidar em comparação com os homens (14,9%) que assim se posicionaram. Por fim, também foi significativa a diferença encontrada entre homens e mulheres que afirmaram ter filhos de uma união anterior:

27,7% de mulheres em comparação com 16,8% de homens (tabela 1).

Discussão

Este trabalho permitiu caracterizar as pessoas que buscavam tratamento para infertilidade em um serviço público de saúde de Campinas, interior de São Paulo, entre 2009/2010. Em geral, as características apontadas em nosso estudo não foram muito diferentes das observadas em outras pesquisas⁷⁻¹⁰ feitas em outros locais no Brasil. Dessa forma, acreditamos que evidenciar e discutir essas características pode ser útil para melhorar o atendimento disponível nos serviços públicos de saúde para as pessoas que buscam tratamento para infertilidade.

A média de idade das mulheres que participaram do estudo esteve em torno dos 30 anos, o que significa que já estavam iniciando uma fase da vida reprodutiva em que se considera haver redução da fertilidade.¹¹ Em relação a isso é preciso considerar que no Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, observa-se uma tendência de postergar a gravidez na trajetória de vida, por causa da mudança de hábitos e das expectativas pessoais e profissionais das mulheres.¹²

Isso é relevante na medida em que, algumas vezes, quando se detecta um fator feminino de infertilidade pode haver pouco tempo para fazer o tratamento adequado e obter a gravidez. Isso se dá, principalmente, se considerarmos que o tempo de espera para o acesso aos tratamentos pode levar até seis anos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e que os serviços públicos, em geral, parecem ter restrições ao acesso das mulheres acima de uma determinada idade às técnicas de reprodução assistida por considerarem que têm menores chances de engravidar.¹³

Também chama atenção o fato de que cerca de 40% de todas as pessoas entrevistadas referiram nunca ter feito nenhum tratamento para infertilidade, embora a maioria já experimentasse dificuldade para engravidar havia dois anos ou mais. Outros dois estudos^{8,9} também encontraram que os casais inférteis referiram de 3,7 a seis anos de espera de gravidez antes do tratamento. Isso também pode refletir as dificuldades de acesso ao atendimento especializado desses casos no âmbito dos serviços de saúde.

Estudo recente apontou que em todo o Brasil só foi identificado um serviço, na Região Sudeste, que provia o atendimento completo aos casos de infertilidade, incluindo TRAs se necessárias, sem custo para as pessoas. Nos demais serviços, quando se ofereciam TRAs, era necessário que os casais custassem o gasto com medicamentos, que estava em torno de 8,2 salários mínimos.^{5,13} Isso, por certo, é inacessível para a maior parte das pessoas que buscam os serviços públicos de saúde para tratamento da infertilidade. Por exemplo, pelo que se evidenciou em nosso estudo, a maioria (66,3%) das pessoas referiu renda familiar *per capita* entre um e três salários mínimos, considerada alta quando comparada à maioria da população brasileira,¹⁴ mas insuficiente para custear um tratamento tão caro.

Outro aspecto que deve ser considerado é que se observou que a maioria (88,1%) das pessoas participantes exercia trabalho remunerado. Isso pode, por um lado, facilitar o acesso ao

Tabela 1 – Características de homens e mulheres que buscavam tratamento para infertilidade no Ambulatório de Reprodução Humana/UNICAMP (2009/2010)

Variáveis	Mulheres		Homens		Total		p valor
	n	%	n	%	n	%	
<i>Idade (anos)</i>							0,002
Maior do que 18 a 24	11	10,9	3	3,0	14	6,9	
De 25 a 35	77	76,2	68	67,3	145	71,8	
35 ou mais	13	12,9	30	29,7	43	21,3	
<i>Estado marital</i>							0,276
Casado	69	68,3	76	75,2	145	71,8	
Vive junto	32	31,7	25	24,8	57	28,2	
<i>União anterior</i>							0,024
Sim	33	32,7	19	18,8	52	25,7	
Não	68	67,3	82	81,2	150	74,3	
<i>Tempo de união conjugal</i>							
Menor do que 24 meses	4	4,0	2	2,0	6	3,0	
De 24 a 59 meses	36	35,6	30	29,7	66	32,7	
60 meses ou mais	61	60,4	69	68,3	130	64,3	
<i>Tempo de infertilidade</i>							0,242
Menor do que 24 meses	12	11,9	16	15,8	28	13,9	
De 24 a 59 meses	58	57,4	41	40,6	99	49,0	
60 meses ou mais	31	30,7	44	43,6	75	37,1	
<i>Escolaridade</i>							0,427
Ensino fundamental	22	21,8	30	29,7	52	25,7	
Ensino médio	57	56,4	41	40,6	98	48,5	
Ensino superior	22	21,8	30	29,7	52	25,8	
<i>Trabalho remunerado</i>							0,008
Sim	83	82,2	95	94,1	178	88,1	
Não	18	17,8	6	5,9	24	11,9	
<i>Renda per capita</i>							0,262
< 1 SM	27	26,7	14	13,9	41	20,3	
Entre 1 e 3 SM	63	62,4	71	70,3	134	66,3	
> 3 SM	11	10,9	16	15,8	27	13,4	
<i>Religião praticada</i>							0,762
Católica	48	47,5	54	53,5	102	50,5	
Protestante	7	6,9	5	5,0	12	5,9	
Espírita	6	5,9	3	3,0	9	4,5	
Umbandista	0	0,0	2	2,0	2	1,0	
Evangélica	32	31,7	28	27,7	60	29,7	
Outra religião	5	5,0	2	2,0	7	3,5	
Nenhuma	3	3,0	7	6,9	10	5,0	
<i>Importância da religião para lidar com a infertilidade</i>							0,639
Importante	94	93,1	99	98,0	193	95,5	
Pouco importante	7	6,9	2	2,0	9	4,5	
<i>Tratamento para infertilidade</i>							0,017
Sim	40	39,6	8	7,9	48	23,8	
Parceiro (a) fez	4	4,0	24	23,8	28	13,9	
Ambos fizemos	13	12,9	28	27,7	41	20,3	
Não	44	43,6	41	40,6	85	42,1	
<i>Problema para engravidar</i>							0,008
Eu não sei	34	33,7	34	33,7	68	33,7	
Eu tenho	49	48,5	15	14,9	64	31,7	
Parceiro(a) tem	9	8,9	40	39,6	49	24,3	
Ambos temos	9	8,9	12	11,9	21	10,4	
<i>Qualidade do relacionamento conjugal</i>							0,675
Ótimo	85	84,2	86	85,1	171	84,7	
Regular	16	15,8	15	14,9	31	15,3	

- Tabela 1 (Continued)

Variáveis	Mulheres		Homens		Total		p valor
	n	%	n	%	n	%	
<i>Alguém sabe do problema para engravidar?</i>							
Sim	94	93,1	93	92,1	187	92,6	0,789
Não	7	6,9	8	7,9	15	7,4	
<i>Pensa em adoção, caso não ocorra gravidez</i>							
Sim	65	64,4	71	70,3	136	67,3	0,909
Não	36	35,6	30	29,7	66	32,7	
<i>Ter filhos</i>							
Sim	28	27,7	17	16,8	45	22,3	0,041
Não	73	72,3	84	83,2	157	77,7	

custeio do tratamento, mas também pode ser um complicador, visto que para fazer o tratamento as pessoas precisarão faltar ao trabalho e terão de justificar a ausência e, com isso, revelar a infertilidade, o que nem sempre é fácil de ser compartilhado. Por outro lado, a infertilidade nem sempre é reconhecida como doença.

Já ter vivido uma união anterior foi mais frequente entre as mulheres da amostra estudada do que entre os homens, bem como o fato de já ter filhos. Correa (2007),⁷ ao avaliar a clientela de pacientes atendidos pelo SUS em um ambulatório na região do ABC em São Paulo, também observou que era superior a proporção de mulheres (38,5%) que afirmaram já ter filhos, em comparação com os homens (18,5%).

Isso pode sinalizar que muitas mulheres buscam o tratamento para realizar um desejo do novo parceiro, que, muitas vezes, ainda não foi pai. Estudo brasileiro¹⁵ encontrou que mulheres nessa condição veem a paternidade como uma forma de presentear o novo parceiro, além de temerem perdê-lo, caso não consigam lhe dar um filho. Essa atitude das mulheres reflete as relações de gênero ainda predominantes na sociedade brasileira, bem como o fato de que foi mais frequente as mulheres assumirem a responsabilidade pela dificuldade de engravidar do que os homens.

Embora nosso estudo não permita identificar se o fator de infertilidade era masculino ou feminino, salienta-se que existe a tendência de as mulheres tomarem para si a responsabilidade da procriação e, consequentemente, também da infertilidade. Isso tem sido apontado em outros estudos^{16,17} que enfatizam a vinculação entre essa atitude das mulheres e os papéis de gênero que lhes são atribuídos em nossa sociedade. De forma semelhante, são as mulheres que primeiro buscam a investigação e o tratamento da infertilidade, porque é no corpo feminino que os resultados fracassados de gravidez são expressos.¹⁸ Isso se verificou também em nosso estudo, uma vez que foi maior o número de mulheres do que de homens que afirmou já ter feito tratamento anterior antes de chegar ao ambulatório universitário.

Nosso estudo também encontrou alta proporção de homens e mulheres que afirmaram a intenção de adotar, caso o tratamento falhasse. Entretanto, sabe-se que nem sempre isso perdura no decorrer do tratamento.¹⁹ Portanto, os serviços devem estar preparados para lidar com a reação das pessoas diante do fracasso das tentativas de gravidez, a despeito da suposta intenção de adoção expressa inicialmente.

Embora o presente estudo tenha a limitação de ter abordado a clientela de apenas um serviço público que oferece atendimento a casos de infertilidade, a concordância de nossos resultados com outros poucos estudos similares e a carência de serviços desse tipo no país⁵ permitem pensar que os resultados aqui discutidos são úteis para traçar um perfil das pessoas que buscam tratamento para infertilidade no contexto do SUS.

A propósito disso, chama atenção que as pessoas entrevistadas tinham um perfil socioeconômico mais elevado do que a maioria dos usuários do SUS.²⁰ Isso suscita questionamentos sobre o acesso ao tratamento da infertilidade das pessoas com piores condições socioeconômicas que, provavelmente, não conseguem chegar aos serviços especializados. É preciso desenvolver estratégias para facilitar o acesso a esses serviços, para que sejam respeitados os direitos reprodutivos e que, de fato, as políticas públicas de saúde no Brasil consigam atuar para superar a desigualdade socioeconômica e de gênero que está relacionada ao tratamento da infertilidade.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Mother or nothing: the agony of infertility. Bull World Health Organ. 2010;88:881-2, <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.10.01210>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais. Estudos e pesquisas de informação demográfica e socioeconômica. 2005;19:317.
- United Nations. The Millennium Development Goals. New York: United Nations; 2000.
- Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal; 1988.
- Makuch MY, Petta CA, Osis MJ, Bahamondes L. Low priority level for infertility services within the public health sector: a Brazilian case study. Hum Reprod. 2010;25(2):430-5.
- Nygren KG, Zegers-Hochschild F. Documentation of infertility prevalence, treatment access, and treatment outcomes in developing countries. ESHRE Monogr. 2008;5-7.
- Correa KRFC, Vizzotto MM, Cury AF. Avaliação da eficácia adaptativa de mulheres e homens inseridos num programa de fertilização in vitro. Estud Psicol. 2007;12:363-70.

8. Montagnini HML, Blay NF, Freitas V, Cedenho AP. Estados emocionais de casais submetidos à fertilização in vitro. *Estud Psicol.* 2009;4:475–81.
9. Gorayeb R, Borsari ACT, Gomes ACR, Romão APMS, Shuhama R. Caracterização clínica e psicosocial da clientela de um ambulatório de esterilidade. *Estud Psicol.* 2009;26: 287–96.
10. Cunha MCV, Albuquerque RM, Ludermir AB, Novaes M. Infertilidade: associação com transtornos mentais comuns e a importância do apoio social. *Rev Psiquiatr.* 2008;30:201–10.
11. Abreu LG, Santana LF, Navarro PAAS, Reis RM, Ferriani RA, Moura MD. A taxa de gestação em mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida é menor a partir dos 30 anos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28:32–7.
12. Silva JLCP, Surita FGC. Idade materna: resultados perinatais e via de parto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31:321–5.
13. Makuch MY, Simônia de Padua K, Petta CA, Duarte Osis MJ, Bahamondes L. Inequitable access to assisted reproductive technology for the low-income Brazilian population: a qualitative study. *Hum Reprod.* 2011;26:2054–60.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais. Uma análise das condições de vida da população brasileira. 2010.
15. Barbosa R. Relações de gênero, infertilidade e novas tecnologias reprodutivas. *Rev Estud Fem.* 2000;8:212–28.
16. Trindade ZA, Enume SRF. Triste e incompleta: uma visão feminina da mulher infértil. *Psicol USP.* 2002;13: 151–82.
17. Spotorno PM, Silva IM, Lopes RS. Expectativas e sentimentos de mulheres em situação de reprodução medicamente assistida. *Aletheia.* 2008;28:104–18.
18. Medeiros LS, Verdi MIM. Direito de acesso ao serviço de reprodução humana assistida: discussões bioéticas. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010;15:3129–38.
19. Filetto JN, Makuch MY. Long-term follow-up of women and men after unsuccessful IVF. *Reprod Biomed Online.* 2005;11:458–63.
20. Barata RB. Acesso e uso de serviços de saúde considerações sobre os resultados da pesquisa de condições de vida. *São Paulo Persp.* 2008;22:19–29.



ELSEVIER

Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Ação da melatonina no tecido cartilaginoso

Priscila Rodrigues Armijo^a, Rejane Daniele Reginato^b, Carla Cristina Maganhin^a, Luiz Fernando Portugal Fuchs^c, Ricardo Santos Simões^c, Edmund Chada Baracat^c e José Maria Soares Júnior^{a,*}

^a Departamento de Ginecologia, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Morfologia, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 10 de abril de 2013

Aceito em 29 de abril de 2013

On-line em 21 de julho de 2013

Palavras-chave:

Melatonina

Glândula pineal

Cartilagem

Estresse oxidativo

Osteoartrite

R E S U M O

Os autores fazem uma revisão que mostra a ação da melatonina sobre o tecido cartilaginoso. Referem sua estrutura química, seu local de síntese, seus receptores e sua ação. Relatam que os níveis baixos da melatonina na menopausa poderiam ser um importante fator no desenvolvimento e na manutenção da osteoporose, visto que em ratas a sua reposição leva a um aumento da densidade mineral óssea e da espessura da cartilagem articular. Sugerem uma possível ação benéfica da melatonina na proteção das lesões da cartilagem articular, o que poderia estar relacionado ao bloqueio do estresse oxidativo, uma vez que produtos desse estresse, com resíduos de tirosina, são observados no tecido cartilaginoso com doenças de degradação articular. Sugerem que a melatonina aumenta a síntese de matriz cartilaginosa. Esses fatos indicam que a melatonina pode ser benéfica para o tecido cartilaginoso, uma vez que há uma redução da secreção do hormônio da melatonina, com o avançar da idade, o qual está relacionado ao aumento da incidência de osteoartrite.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

The role of melatonin on cartilaginous tissue

A B S T R A C T

The authors write a review showing the action of melatonin on the cartilaginous tissue and relate its chemical structure, site of synthesis, and receptors. They report that low levels of melatonin in menopause may be an important factor in the pathogenesis of osteoporosis, since its replacement in rats leads to an increase in bone mineral density and the thickness of articular cartilage. It is also suggested a possible beneficial effect of melatonin in the prevention of articular cartilage lesions, which could be related to the blockade of oxidative stress, since products of this stress, in addition to tyrosine residues, are observed in the cartilage tissue degradation in joint diseases. Furthermore, it is related that melatonin

Keywords:

Melatonin

Pineal gland

Cartilage

Oxidative stress

Osteoarthritis

* Autor para correspondência.

E-mail: jsoares415@hotmail.com (J.M. Soares Júnior).

enhances cartilage matrix synthesis. These facts indicate that melatonin may be beneficial to the integrity of cartilaginous tissue, since there is a reduced secretion of melatonin with advancing age, which is related to increased incidence of osteoarthritis.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.
All rights reserved.

Introdução

A secreção de melatonina, principal hormônio secretado pela glândula pineal, desempenha papel fundamental no controle do ritmo circadiano,¹ na função reprodutiva,² na temperatura corporal,³ na atividade sexual,⁴ na imunomodulação^{5,6} e no envelhecimento.⁷ Algumas dessas ações estão diretamente relacionadas com o início e a manutenção do sono.¹ Além dessas funções já bem estabelecidas, alguns autores têm relacionado a melatonina a propriedades antioxidantes, ao crescimento fisiológico e ao processo inflamatório, assim como à maturação e remodelação dos tecidos de sustentação, uma vez que há um aumento da expressão nos níveis de mRNA de vários genes expressos nos osteoblastos, que incluem a fosfatase alcalina, a osteopontina e a osteocalcina.^{8,9}

Outro dado importante é que a menopausa está associada a uma redução substancial na secreção da melatonina¹⁰ e essa queda deve influenciar o metabolismo esquelético e levar à progressão da osteoporose e da lesão articular. Dessa forma, pode-se deduzir que os níveis plasmáticos de melatonina poderiam ser um fator importante no desenvolvimento, na manutenção e no estabelecimento de doenças osteoarticulares. Em consonância com esse pensamento, tem sido demonstrado que tratamentos com melatonina levam a um aumento da densidade mineral óssea em ratas ovariectomizadas.¹¹ Desse modo, a presente revisão tem por objetivo avaliar a ação da melatonina sobre o sistema esquelético, em especial do tecido cartilaginoso, pois o seu uso na pós-menopausa poderia prevenir lesões osteoarticulares, assim como auxiliar no processo de consolidação e remodelação de fraturas.

Histórico da melatonina

A melatonina foi descoberta, em 1958, pelo grupo de Aaron Lerner, na glândula pineal e posteriormente foi detectada também na retina (camada nuclear externa) e no apêndice vermiciforme humano.^{12,13} Posteriormente sua presença foi confirmada pela imuno-histoquímica em todos os segmentos do trato gastrointestinal (TGI), pâncreas e sistema hepatobilíar.¹⁴ Deve ainda ser lembrado que a produção rítmica desse hormônio ocorre apenas na retina e na pineal.¹⁵ No intestino, a melatonina é produzida nas células enteroendócrinas da mucosa do trato gastrintestinal.¹⁶ As concentrações de melatonina no TGI são 10-100× maiores do que no plasma e a quantidade total de melatonina no TGI é em torno de 400× maior do que a quantidade de melatonina na pineal. A composição da melatonina intestinal é semelhante à presente na pineal e sua ação depende do órgão e da localização onde se encontra.¹⁷

Estrutura da melatonina e dos receptores

A melatonina é derivada do aminoácido triptofano. Sua síntese decorre da transformação do triptofano em serotonina, por intermédio da hidroxilação, pela enzima triptofano hidroxilase (TH), e da descarboxilação, pela 5-hidroxitriptofano descarboxilase (5HTDP). Em seguida, a serotonina é convertida em N-acetyl-serotonina, pela N-acetiltransferase (NAT), a qual cataliza a transferência do grupo acetil para a serotonina a partir do acetil-CoA. A serotonina é convertida em melatonina pela enzima hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT). O fator limitante na pineal é a enzima TH. A enzima HIOMT é o fator limitante na produção de melatonina.^{15,18}

A retina é estimulada pelos raios luminosos que apresentam comprimento de onda de 400-700 nm, de tal modo que, ao estimular os cones e bastonetes, desencadeiam estímulos nervosos que são enviados para o córtex visual e, através de uma rota alternativa, passam pelos núcleos supraquiasmáticos e pela região hipotalâmica. Desse modo dá-se a regulação da hipófise e da pineal com relação aos neuro-hormônios, que estão relacionados ao ciclo claro-escuro. As concentrações de cortisol, serotonina, ácido γ-aminobutírico e dopamina aumentam com a exposição à luz, enquanto que os níveis de norepinefrina, acetilcolina e melatonina decrescem. O pico da melatonina é aproximadamente às 3 h.¹⁹

A atividade da pineal diminui com a idade, por causa do aumento da densidade e da porcentagem de calcificação da glândula, o que sugere que uma série de eventos biológicos ligados ao envelhecimento pode estar relacionada com a diminuição da produção da melatonina.^{20,21}

Receptores de melatonina

Nos mamíferos, os principais receptores da melatonina, MT1 e MT2, são membros da subfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCR) e estão presentes nos diversos órgãos do corpo. Esses dois receptores foram definidos como originais, com base na sua estrutura molecular e localização cromossômica (MT1 no 4q35.1 e MT2 no 11q21-22).^{13,22,23} Apresentam uma pequena sequência homóloga a outros receptores conhecidos e são caracterizados pela sua alta afinidade com a melatonina, além de estar acoplados negativamente à adenilato-ciclase.^{13,15,18} Tanto o MT1 quanto o MT2 têm uma estrutura cujo radical consiste de proteínas transmembranas helicoidais que ultrapassam a membrana celular sete vezes, cujo radical amino está presente no lado extracelular e o carboxil no lado intracelular. Os receptores MT1 e MT2 codificam proteínas de 350 e 362 aminoácidos, respectivamente.²³

O subtipo MT1 é encontrado na retina, nos rins, no cérebro e especialmente no sistema nervoso central (SNC), local

onde possivelmente atua como supressor da estimulação neuronal. Outros papéis são atribuídos a esse receptor e incluem um efeito regulador sobre a vasoconstricção periférica.^{24,25} Já o subtipo MT2 é encontrado na retina, local onde desempenha papel fundamental, pois, além de atuar de modo a induzir vasodilatação, relaciona-se às oscilações no ciclo circadiano e inibe a liberação da dopamina. Sugere-se, também, que o MT2 influencie na regulação da temperatura corporal.^{13,24,25} Deve ser mencionado que os dois receptores são complementares em suas ações e podem até, em determinadas situações, se substituir. A expressão de MT1 já foi demonstrada em várias espécies, enquanto que a presença de MT2 é baseada em linhas celulares imortalizadas ou em experimentos antagonistas.²⁴

Outro sítio de ligação é o MT3, o qual mostra pouca afinidade pela melatonina. Esse sítio foi identificado e purificado em hamsters e descrito como um homólogo da enzima quinona reductase 2 (QR2) humana. Entretanto, apresenta uma forma totalmente diferente do MT1 e MT2, de maneira que não pode ser chamado de receptor propriamente dito.^{13,22,24}

Há também publicações que mostram que a melatonina é um ligante específico dos receptores pertencentes à superfamília dos receptores órfãos do ácido retinoico (RZR/ROR) no cérebro e que são classificados como receptores nucleares, embora sua afinidade com a melatonina seja menor.^{24,26}

O RZR/ROR é expresso em vários tecidos, como fígado, músculo liso, sangue periférico e testículos. Sua expressão já foi documentada em células como leucócitos, esplenócitos, timóцитos e células de Jurkat.^{24,26} O ROR parece estar envolvido com a imunomodulação, enquanto que o RZR é expresso no SNC, o que inclui a glândula pineal, além de mediar enzimas antioxidantes.²⁴

Apesar de ter uma sequência homóloga aos receptores retinoides, o RZR liga-se a seus elementos de resposta por meio de um monômero. Propõe-se que RZR e ROR são receptores nucleares para melatonina, estão envolvidos na regulação de transcrição de modulação de melatonina nos tecidos periféricos e podem controlar as ações de tal hormônio por meio de eventos regulatórios.²⁶

Uma vez que se acredita que esses receptores sejam fosfoproteínas, é razoável a ideia de que um dos mecanismos da ativação desses receptores seja a fosforilação de proteínas quinases ativadas por um sinal de transdução dos receptores ligados à membrana. Entretanto, há estudos que indicam que em determinados sistemas celulares a melatonina é capaz de reprimir a ação de RZR, o que indica que o efeito da melatonina na regulação da transcrição é revertido para o efeito de fosforilação e pode ser ainda mais importante para o aperfeiçoamento do sistema.²⁶

Melatonina e tecido cartilaginoso

O tecido cartilaginoso é uma forma especializada de tecido conjuntivo, o qual se desenvolve a partir do mesenquima. As células mesenquimais diferenciam-se em condroblastos e esses produzem fibras de colágeno e substância fundamental. São reguladores endógenos do desenvolvimento da condrogênese: as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), o

Fator de Crescimento β , assim como a família TGF- β , e outras moléculas sinalizadoras.^{27,28}

Além de oferecer suporte para os tecidos moles, absorver choques, facilitar o deslizamento dos ossos nas articulações e revestir superfícies articulares, o tecido cartilaginoso é fundamental para a formação e o crescimento dos ossos longos.²⁹⁻³¹

O tecido cartilaginoso é formado por poucas células e grande quantidade de matriz extracelular. O condróctito, sua célula principal, é responsável pela síntese e degradação da matriz extracelular, bem como pela manutenção de macromoléculas, como o colágeno tipo II, os proteoglicanos (PG) e as proteínas não colagenosas, e preservação do seu equilíbrio.^{27,28}

Os glicosaminoglicanos (GAGs), excetuando-se o ácido hialurônico, unidos a uma proteína central, formam os proteoglicanos, que são estruturas tridimensionais altamente hidratadas por uma espessa camada de água de solvatação que envolve a molécula. Os GAGs são formados por cadeias de carboidratos complexas caracterizadas por um alto teor de amino açúcares (açúcares contendo nitrogênio) e ácidos urônicos (açúcares contendo grupo carboxílico). Os GAGs podem ser sulfatados-condroitim sulfato, heparan sulfato, dermatan sulfato e heparina-ou carboxilados-ácido hialurônico.³²⁻³⁵ Os três tipos de proteoglicanos expressos pelos condróctitos e encontrados nas cartilagens hialinas são o agrecam, o biglicam e o glipicam.³⁶

O condroitim sulfato pertence ao mesmo grupo do ácido hialurônico, do dermatan sulfato e do heparan sulfato. Tem uma cadeia longa, não ramificada, formada por repetições de estruturas residuais de ácido glucurônico e N-acetilgalactosamina usados na produção do PG.³⁷

Na cartilagem articular, o agrecam atua na ligação das fibras de colágeno e limita o teor de água. A grande quantidade de condroitim sulfato no agrecam dá maior resistência e elasticidade à cartilagem articular, principalmente durante tensões exacerbadas.³⁷

Além de ter a capacidade de reter a água no tecido, os GAGs têm múltiplas cargas negativas e atraem cátions, como Na⁺, que são osmoticamente ativos e fazem com que grande quantidade de água passe para o interior da matriz.^{32,37}

A alta viscosidade e as propriedades de baixa compressibilidade do proteoglycano o tornam ideal como um lubrificante comum. Ao mesmo tempo, sua rigidez fornece integridade estrutural às células e ainda oferece transporte entre as células, o que permite a migração celular. Assim, escassez da matriz cartilaginosa, como em culturas, induz à desordenação celular e diminuição na síntese do colágeno em relação à cartilagem em condições normais.³⁵

Na zona superficial da cartilagem articular é possível observar finas fibras de colágeno orientadas paralelamente à superfície articular, que fornecem uma qualidade biomecânica à cartilagem; na zona intermediária, as fibras são orientadas de maneira oblíqua quase aleatória e apresentam grande quantidade de proteoglicanos (PG). Já na zona profunda, as fibras de colágeno têm grande espessura, são bem unidas e orientadas verticalmente à superfície.^{34,38}

Os tipos de colágenos encontrados na cartilagem hialina são: tipo II-nas zonas de repouso e proliferativa do disco epifisiário; tipo X-na zona hipertrófica; e tipos IX e XI, que unem as fibras colágenas do tipo II entre si.^{36,39-41} Sabe-se também

que no início da condrogênese o colágeno do tipo I está presente, no entanto torna-se indetectável durante a ossificação endocondral. Já o colágeno tipo II é substituído por colágeno tipo I e tipo X na zona hipertrófica.

O colágeno tipo II forma estruturas tridimensionais com os PG com o objetivo de facilitar a resistência à compressão.⁴² Assim, uma alteração nas moléculas ou na disposição de seus feixes pode ser altamente prejudicial ao funcionamento do tecido. Os condrócitos adaptam o metabolismo de acordo com a demanda mecânica do tecido.³⁴

Melatonina e estresse oxidativo

As articulações humanas são compostas por vários tecidos, como o cartilaginoso, o ósseo, a membrana sinovial e os ligamentos, os quais interagem entre si para permitir que as articulações funcionem relativamente bem durante muitos anos. Todos esses tecidos são importantes para a articulação e quando um começa a deteriorar-se, inevitavelmente afeta os outros.⁴³

Sabe-se que o estresse oxidativo pode levar a uma alteração fenotípica do condrócito, o que faz com que esse perca a sua capacidade de resposta efetora. Sabe-se, também, que produtos dessa peroxidação, com os resíduos de tirosina, são observados no tecido cartilaginoso em doenças relacionadas à degradação articular.⁴⁴

Os condrócitos expressam NADPH oxidase e óxido nítrico (NO), cujos produtos são espécies reativas de oxigênio (ROS) e ânions superóxido (O_2^{-2}).⁴⁴ As espécies reativas de oxigênio regulam a atividade dos condrócitos, sua ativação celular e a proliferação e remodelação da matriz.⁴⁵

O NO é uma molécula instável por causa dos seus elétrons desparelhados. É formado por meio da conversão de L-arginina para citrulina, enquanto o oxigênio serve como receptor de elétrons. A remoção do terminal guanidino-nitrogênio é catalizada pela enzima oxidonitrossintase (NOS). A NOS existe em três isoformas: NOS1 (nNOS), NOS2 (iNOS) e NOS3 (eNOS). O NOS2 é o responsável pela formação de NO na cartilagem articular. Os efeitos destrutivos do NO estão ligados a sua combinação com o ânion superóxido (O_2^{---}). Os radicais de elétrons desparelhados no NO e O_2^{---} podem formar o peroxidonitrito ($ONOO^{---}$), um de seus produtos mais perigosos.⁴⁶

A produção de ROS induz dano em lipídios, proteínas e ácidos nucleicos em mitocôndrias. Degrada o tecido por meio da clivagem do colágeno e do aggrecam e ativa também metaloproteinases da matriz (MMP). Foi mostrado que a ROS, com inflamação crônica, promove estresse oxidativo em condrócitos e apresenta um impacto funcional em doenças de degradação da cartilagem articular.^{44,45}

A degradação do colágeno normalmente se dá pelas collagenases. Em adição, moléculas que medeiam a degradação da matriz, como as MMP-1, MMP-3, MMP-13 e ADAMTSs (metaloproteases plasmáticas clivadoras do fator de von Willebrand), são também up-reguladas durante um processo de degeneração da matriz cartilaginosa. Um aumento da carga mecânica, obesidade e esforço repetitivo, por exemplo, podem influenciar na alteração dessas proteínas.⁴²

O último passo da degradação do colágeno é mediado pela prolidase, uma exopeptidase citosólica. Essa enzima tem um importante papel na reciclagem da prolina dos imidopeptídeos derivados da degradação do colágeno e de outras proteínas contendo-prolina da "renovação" do colágeno e do crescimento celular. A ativação dessa enzima está relacionada com a reciclagem da prolina. Radicais livres impedem a formação de fibrilas de colágeno. Há uma diminuição significante na atividade da prolidase em pacientes com degradação do tecido, o que pode ser interpretado como uma evidência da diminuição da "remodelação" do colágeno.⁴⁷

Estudos sugerem que GAGs sulfatados, como o condroitim sulfato, induzem significativamente a produção de PG, por meio de um modelo estudado *in vivo* de osteoartrite desenvolvida espontaneamente em ratos e *in vitro* com condrócitos humanos, o que demonstra que, na cartilagem articular, o condroitim sulfato reduziu a apoptose desses condrócitos. Ele é capaz, também, de diminuir a ativação de MMP, além de atuar como um dos fatores que promovem o equilíbrio entre catabolismo e anabolismo da matriz extracelular. Outros estudos também relataram que a combinação de sulfato de glucosamina e condroitim sulfato foi mais eficaz na redução de fatores pró-inflamatórios.⁴⁸

As superoxidodismutases (SOD) têm como papel principal a regulação das funções do ROS. Tem três isoformas: SOD1 ou Cu/Zn-SOD presente no citosol; SOD2 ou Mn-SOD presente na mitocôndria; e SOD3 presente na superfície celular.⁴⁴ Durante o processo de degradação cartilaginosa, a SOD2 é down-regulada e a SOD3 diminui seus níveis séricos. A depleção da SOD2 nos condrócitos pode levar ao aumento de H_2O_2 , o que resulta na instabilidade telomérica e na down-regulação da função dos condrócitos, assim como no dano de macromoléculas, tais como o ácido hialurônico e o colágeno.⁴⁴

A melatonina surge como um mediador fundamental, uma vez que provoca up-regulação dos genes da SOD1, SOD2, catalase e da glutationa peroxidase (GPx). Aumenta ainda a expressão de marcadores condrogênicos, como o do colágeno II, do Sox 9 e do aggrecam. Assim, leva à diminuição da expressão do colágeno X, o que mostra que a melatonina aumenta a diferenciação condrogênica, embora retarde a osteogênica. Do que foi exposto sugere-se que a melatonina aumenta a síntese de matriz cartilaginosa.^{49,50}

Conflito de interesse

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(1):13-9.
- Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod.* 2009;81:445-56.
- Fenn AM, Fonken LK, Nelson RJ. Sustained melatonin treatment blocks body mass, pelage, reproductive, and fever responses to short day lengths in female Siberian hamsters. *J Pineal Res.* 2011;51(2):180-6.

4. Drago F, Busa L. Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats. *Brain Res.* 2000;878(1–2):98–104.
5. Ahmad R, Halder C. Melatonin and androgen receptor expression interplay modulates cell-mediated immunity in tropical rodent *Funambulus pennanti*: an in-vivo and in-vitro study. *Scand J Immunol.* 2010;71(6):420–30.
6. Pedrosa AM, Weinlich R, Mognol GP, Robbs BK, Viola JP, Campa A, et al. Melatonin protects CD4+ T cells from activation-induced cell death by blocking NFAT-mediated CD95 ligand upregulation. *J Immunol.* 2010;184(7):3487–94.
7. Sandyk R. Possible role of pineal melatonin in the mechanisms of aging. *Int J Neurosci.* 1990;52(1–2):85–92.
8. Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem.* 1999;274(31):22041–7.
9. Cutando A, Aneiros-Fernández J, Aneiros-Cachaza J, Arias-Santiago S. Melatonin and cancer: current knowledge and its application to oral cavity tumours. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(8):593–7.
10. Carranza-Lira S, López FG. Melatonin and climacteric. *Med Sci Monit.* 2000;6(6):1209–12.
11. Uslu S, Uysal A, Oktem G, Yurtseven M, Tanyalçin T, Başdemir G. Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats. *Anal Quant Cytol Histol.* 2007;29(5):317–25.
12. López-Muñoz F, Marín F, Álamo C. El devenir histórico de la glándula pineal: II. De sede del alma a órgano neuroendocrino. *Rev Neurol.* 2010;50(2):117–25.
13. Spadoni G, Bedini A, Rivara S, Mor M. Melatonin receptor agonists: new options for insomnia and depression treatment. *CNS. Neurosci Ther.* 2011;17(6):733–41.
14. Jaworek J. Ghrelin and melatonin in the regulation of pancreatic exocrine secretion and maintaining of integrity. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl. 5:83–96.
15. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(3–4):177–95.
16. Bertrand PP, Bertrand RL, Camello PJ, Pozo MJ. Simultaneous measurement of serotonin and melatonin from the intestine of old mice: the effects of daily melatonin supplementation. *J Pineal Res.* 2010;49(1):23–34.
17. Bubenik NT. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmcol.* 2008;59 Suppl 2:33–51, 33–51.
18. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Sugino N, et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril.* 2009;92(1):328–43.
19. Cutolo M, Maestroni GJ, Otsa K, Aakre O, Villaggio B, Capellino S, et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):212–6.
20. Turgut M, Başaloğlu HK, Yenisey C, Ozsunar Y. Surgical pinealectomy accelerates intervertebral disc degeneration process in chicken. *Eur Spine J.* 2006;15(5):605–12.
21. Reiter JR, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol.* 2007;54(1):1–9.
22. Carocci A, Catalano A, Lovece A, Lentini G, Duranti A, Lucini V, et al. Design, synthesis, and pharmacological effects of structurally simple ligands for MT(1) and MT(2) melatonin receptors. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(17):6496–511.
23. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):343–80.
24. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness, and more: occurrence, control mechanisms, actions, and bioactive metabolites. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(13):2001–18.
25. Luchetti F, Canonico B, Betti M, Arcangeletti M, Pilolli F, Piroddi M, et al. Melatonin signaling and cell protection function. *Faseb J.* 2010;24(10):3603–24.
26. Wiesenberg I, Missbach M, Kahlen JP, Schräder M, Carlberg C. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alpha by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP 52608 as a synthetic ligand. *Nucleic Acids Res.* 1995;23(3):327–33.
27. Qing C, Wei-ding C, Wei-min F. Co-culture of chondrocytes and bone marrow mesenchymal stem cells in vitro enhances the expression of cartilaginous extracellular matrix components. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(4):303–10.
28. Mobasher A. Role of chondrocyte death and hypocellularity in ageing human articular cartilage and the pathogenesis of osteoarthritis. *Med Hypotheses.* 2002;58(3):193–7.
29. Hughes RJ, Houlihan-Burne DG. Clinical and MRI considerations in sports-related knee joint cartilage injury and cartilage repair. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011;15(1):69–88.
30. Hui B. Sun Mechanical loading, cartilage degradation, and arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Nov;1211:37–50.
31. Wu Q, Zhu M, Rosier RN, Zuscik MJ, O'Keefe RJ, Chen D. Beta-catenin, cartilage, and osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:344–50.
32. Miller KL, Clegg DO. Glucosamine and chondroitin sulfate. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(1):103–18.
33. Bolton MC, Dudhia J, Bayliss MT. Age-related changes in the synthesis of link protein and aggrecan in human articular cartilage: implications for aggregate stability. *Biochem J.* 1999;337 Pt 1:77–82.
34. Hardmeier R, Redl H, Marlovits S. Effects of mechanical loading on collagen propeptides processing in cartilage repair. *J Tissue Eng Regen Med.* 2010;4(1):1–11.
35. Ab-Rahim S, Selvaratnam L, Kamarul T. The effect of TGF-beta1 and beta-estradiol on glycosaminoglycan and type II collagen distribution in articular chondrocyte cultures. *Cell Biol Int.* 2008;32(7):841–77.
36. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature.* 2003 May 15;423(6937):332–6. Review.
37. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier JP. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18 Suppl 1:S7–11.
38. Khoshgoftaar M, van Donkelaar CC, Ito K. Mechanical stimulation to stimulate formation of a physiological collagen architecture in tissue-engineered cartilage: a numerical study. *Comput Methods Biomed Engin.* 2011;14(2):135–44.
39. Strauss EJ, Fonseca LE, Shah MR, Yorum T. Management of focal cartilage defects in the knee—Is ACI the answer? *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(1):63–72.
40. Dreier R. Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: the developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):216.
41. Sharawy M, Ali AM, Choi W. Experimental induction of anterior disk displacement of the rabbit craniomandibular joint: an immunoelectron microscopic study of collagen and proteoglycan occurring in the condylar cartilage. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(3):176–84.
42. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol.* 2009;90(5):463–79.

43. Burr DB. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S20–30.
44. Scott JL, Gabrielides C, Davidson RK, Swingler TE, Clark IM, Wallis GA, et al. Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1502–10.
45. Grishko VI, Ho R, Wilson GL, Pearsall 4th AW. Diminished mitochondrial DNA integrity and repair capacity in OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(1):107–13.
46. Chen AF, Davies CM, Lin MD, Fermor B. Oxidative DNA damage in osteoarthritic porcine articular cartilage. *J Cell Physiol.* 2008;217(3):828–33.
47. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27(4):339–44.
48. Yue J, Yang M, Yi S, Dong B, Li W, Yang Z, et al. Chondroitin sulfate and/or glucosamine hydrochloride for Kashin-Beck disease: a cluster-randomized, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(7):622–9.
49. Pei M, He F, Wei L, Rawson A. Melatonin enhances cartilage matrix synthesis by porcine articular chondrocytes. *Pineal J Res.* 2009;46(2):181–7.
50. Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ, Paus R. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol.* 2008;17(9):713–30.



ELSEVIER

Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Pós-menopausa e sistema imune

Márcio Antonio Faria^a, Ricardo Santos Simões^{b,c}, Miriam Aparecida dos Santos^a, José Maria Soares Junior^d e Adriana Aparecida Ferraz Carbonel^{a,*}

^a Departamento de Morfologia e Genética, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Universitário, Universidade de São Paulo (HU/USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMU/USP), São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Ginecologia, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de março de 2013

Aceito em 24 de março de 2013

On-line em 12 de agosto de 2013

Palavras-chave:

Sistema imunológico

Senescência

Terapia de reposição hormonal

Pós-menopausa

R E S U M O

Estudos mostram haver uma diminuição da quantidade de linfócitos T e B, assim como dos efeitos citotóxicos das células natural killer (NK), em decorrência da diminuição acentuada na concentração dos estrogênios circulantes, o que ocorre no período menopausal e pós-menopausal. Assim, existe uma relação direta entre senescência e deficiência do sistema imunológico, que tem como consequência o aumento de doenças neoplásicas, infectiosas, crônico-degenerativas, assim como de inflamações crônicas. Assim, para prevenir ou amenizar a imunosenescência, com consequente prevenção de diversas doenças dessa parcela da população, estudos mostram que existe uma normalização da resposta imunológica após a reposição hormonal, o que se torna um fator importante no controle dessas doenças. Dessa maneira, a reposição hormonal torna-se importante não somente para minimizar os efeitos da pós-menopausa, mas também no combate e na prevenção de doenças de caráter imunológico, como as doenças autoimunes e as neoplásicas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Post-menopause and immune system

A B S T R A C T

Studies show that there is a decreased amount of T and B lymphocytes, as well as the cytotoxic effects of natural killer cells (NK), due to the sharp decrease in the concentration of circulating estrogens, which occurs in the menopausal and post-menopausal period. Thus, there is a direct relationship between senescence and immune system deficiency, resulting in the increase of tumors, infectious, degenerative chronic diseases, as well as the chronic inflammation. So to prevent or lessen the immunosenescence, resulting in prevention of various diseases in this part of the population, studies show that there is a normalization of the immune response after hormonal replacement therapy, becoming an important factor

Keywords:

Immune system

Aging

Hormone replacement therapy

Postmenopause

* Autor para correspondência.

E-mail: adricarbonellfisio@hotmail.com (A.A.F. Carbonel).

in controlling these diseases. Thus, hormone replacement therapy becomes important not only to minimize the alterations that occurs in the post-menopausal period, but also in fighting and preventing immune diseases, such as tumors.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.
All rights reserved.

Introdução

Por causa do aumento na expectativa de vida da população mundial, as mulheres têm passado mais de um terço de sua vida no período de transição menopausal e na pós-menopausa.¹ O aumento da expectativa de vida estimava 70,4 anos em 2000 e 81,3 anos em 2050.² Assim, a maior parte da vida de muitas mulheres será no estado de hipoestrogenismo.³

Esse estado hormonal previsto pode causar diversos distúrbios fisiológicos nas mulheres. As defesas imunes naturais do organismo ficam reduzidas em certa proporção por causa da fragilidade da pele e da diminuição na eliminação de anticorpos pelas mucosas.⁴

A imunossenescência envolve mudanças relacionadas à idade e à reestruturação da resposta inata e adaptativa e das funções imunes. Esse estado talvez reflita as alterações celulares e humorais em todo o processo de gerar resposta específica a抗ígenos. As modificações da resposta imune humoral com a idade incluem: (1) comprometimento da resposta ao reconhecimento de抗ígenos não próprios; (2) aumento na produção de autoanticorpos e complexos imunoirculantes; (3) diminuição na produção da interleucina 4 (IL-4); (4) aumento na secreção de interferon-γ (IFN-γ); e (5) diminuição na síntese de imunoglobulinas.⁵

A resposta imunocelular também declina com a idade e resulta em (1) reação retardada aos抗ígenos de memória⁶ e (2) declínio na função dos linfócitos B.⁷

A disfunção do sistema imune associada à idade pode refletir maior incidência de doenças infecciosas e crônicas. Sabe-se que os esteroides sexuais também modulam as respostas imunes e os estrogênios parecem estimular esse sistema, enquanto os androgênios e os progestagênios parecem apresentar uma resposta inibitória. Na verdade, os estrogênios têm efeitos tanto estimuladores (em doses baixas) como supressores (em altas doses) sobre a função imunológica. Receptores de estrogênio foram encontrados em certas subpopulações de linfócitos e, nessas células, podem alterar a função, reduzir a produção de fatores imunorreguladores, limitar a expressão de抗ígenos e diminuir a capacidade dos linfócitos de reagir com outras células.⁸

Assim, os baixos níveis de estrogênio parecem diminuir a resposta imune e predispor a doenças e infecções.^{9,10}

Esta revisão tem como objetivo resumir os principais estudos sobre a interrelação entre a menopausa e o sistema imune.

O sistema imune e endócrino

O sistema imunológico tem como função básica a defesa do organismo contra infecções. Além disso, controla a homeostasia interna e apresenta mecanismos para sua própria

proteção.⁴ Essas funções são exercidas pelos órgãos linfoides primários, que desenvolvem células especializadas em promover essas respostas imunológicas na presença de抗ígenos não próprios. O sistema imune também é responsável pela memória de primeiro contato e facilita a sua ação numa segunda exposição ao mesmo agente.

O sistema imune compreende a imunidade inata e adaptativa humoral. A imunidade inata é representada por barreiras físicas, enzimas, complementos e citocinas como seu componente humorai e neutrófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos e linfócitos T killer (NKT) como seu componente celular. A resposta adaptativa humoral compreende anticorpos provenientes dos linfócitos B e a celular é representada pelos linfócitos T.¹¹

A interação entre sistema imune e endócrino é baseada na observação de que as células de ambos os sistemas têm receptores para citocinas, neuropeptídeos e neurotransmissores, além de se encontrarem produtos imunoneuroendócrinos em ambos os sistemas, mediadores endócrinos que modulam o sistema imune e mediadores de estrutura imune que afetam o sistema endócrino.¹²

Os hormônios esteroides podem afetar o sistema imune por sua influência na expressão gênica nas células que tenham receptores para esses hormônios.¹³

Sabe-se também que células do sistema imunológico podem se ligar a esteroides e diversos hormônios, por exemplo, o do crescimento, o estradiol e a testosterona, por meio de receptores específicos. O eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal pode interagir na função do sistema imune por meio da ação de glucocorticoides que deprimem a maturação, diferenciação e proliferação de células imunológicas, assim como o eixo hipotálamo-pituitária-tireoide pode ser inibido pela interleucina 1 (IL-1), pelo fator de necrose tumoral (TNF) e pela interleucina 6 (IL-6).¹⁴

O hormônio adrenocorticotrópico, os glicocorticoides e os androgênios geralmente deprimem a resposta imune *in vitro*. Por outro lado, as interleucinas podem estimular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.¹²

O hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) parece agir no desenvolvimento e na modelação do sistema imune.¹⁵ Verificou-se também que receptores específicos para GnRH são normalmente expressos em monócitos e linfócitos T e B.¹⁶

O hormônio tireotrópico aumenta a produção de anticorpos e o hormônio do crescimento induz a proliferação dos linfócitos T e a ação dos macrófagos pela produção de anions superóxidos. A prolactina (PRL) estimula o sistema imunológico, mas em altas doses inibe sua função, o que leva a se acreditar que o papel da PRL no sistema imunológico pode ser concentração-dependente. Tanto os linfócitos T como os linfócitos B têm receptores para PRL e produzem substância semelhante à PRL, com possível envolvimento na imunomodulação.¹⁷

Em experimentos tanto em animais de laboratório como em seres humanos, o estradiol e a testosterona diminuem a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral α 2 (TNF- α 2).¹⁴

Envelhecimento e sistema imune

Pode-se associar o declínio das funções imunológicas (imunossenescência) ao aumento da prevalência e da gravidade das doenças infecciosas e da menor eficácia das vacinações em idosos. Esse processo caracteriza-se pela diminuição na função mediada pelas células imunes, assim como pela reduzida resposta humorai.¹⁸

A imunossenescência afeta vários tipos celulares da medula óssea e do timo e também os linfócitos maduros do sangue periférico e dos órgãos linfáticos secundários. É comum o processo de envelhecimento afetar ambas as partes do sistema imunológico, ou seja, a parte inata (monócitos, células NKT e células dendríticas) e a parte adaptativa (linfócitos B e T). Dentre essas duas partes, a inata parece ser a que melhor resiste às alterações da idade, enquanto que a adaptativa apresenta maiores ocorrências de alterações.¹⁹ A imunossenescência provoca ainda aumento da fragilidade da pele e diminuição dos anticorpos produzidos pelas mucusas. Outra característica da pós-menopausa é ocorrência de inflamação basal, que pode resultar num aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, IL-6, TNF-alfa e radicais livres.²⁰

Outras moléculas, como IL-2 e interferon gama (INF-gama), relacionadas à ativação e proliferação dos linfócitos T, também diminuem sua atividade e contribuem para uma maior ocorrência de casos de neoplasias e doenças infecciosas.²¹

O aumento do processo inflamatório colabora para o surgimento do estresse oxidativo e desencadeia um aumento na quantidade de radicais livres que têm potencial mutagênico frente ao DNA, o que causa alterações celulares graves.²²

Envelhecimento do sistema imune adaptativo

A involução do timo inicia-se na infância e processa-se definitivamente por ocasião da imunossenescência, normalmente entre 40 e 50 anos.²³ Como consequência dessa involução, o número de linfócitos T imaturos que saem do timo diminui drasticamente.²⁴ Os linfócitos T imaturos de idosos apresentam defeitos funcionais, como telômeros mais curtos, menor quantidade de receptores celulares, menor produção de IL-2 e menor potencial de produção de células efetoras.^{25,26}

A involução do timo também leva a uma diminuição das células T reguladoras. Esse declínio tem sido relatado a partir dos 50 anos, o que pode contribuir para fenômenos como aumento de processos inflamatórios e autoimunidade.²⁷

Linfócitos B

As células B sofrem diversas alterações durante o processo de envelhecimento e, consequentemente, a função imuno-humorai também. Enquanto o número de células B periféricas não diminui com a idade, o número de células B imaturas,

caracterizadas pela ausência do receptor do fator de necrose tumoral (CD27), é drasticamente reduzido em indivíduos senis. Por outro lado, as células B de memória acumulam-se no idoso, levando à expansão clonal de certas especificidades de células B.²⁸ Durante o envelhecimento, apesar de o nível sérico de imunoglobulinas ser normal, ocorre uma mudança nos isótipos de anticorpos de IgG para IgM, o que causa a produção de anticorpos de baixa afinidade.²⁹

Sabe-se que existe necessidade da interação do linfócito B com outras células para sua ativação e produção de anticorpos. Em idosos, essas células apresentam 70% menos ativação pelas células dendríticas foliculares se comparadas com as de indivíduos jovens.³⁰

Envelhecimento do sistema imune inato

O envelhecimento do sistema imune inato caracteriza-se pela diminuição das barreiras de proteção da pele, do pulmão e do trato gastrointestinal, o que facilita a penetração de microorganismos e a instalação de doenças.^{31,32}

Além das células fagocitárias, existem outros compostos importantes na função do sistema imunológico inato, como, por exemplo, radicais livres, citocinas, quimiocinas e hormônios. Sabe-se que elevadas taxas de interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) foram descritas em idosos e associadas a marcadores de incapacidade funcional, fragilidade do organismo e mortalidade.^{33,34} Esses fatores contribuem para uma constante estimulação do sistema imunológico, o que causa um estado denominado inflamação subclínica, ou inflamação crônica, fator que desencadeia o desenvolvimento e a progressão de doenças relacionadas à idade, como, por exemplo, neurodegeneração, osteoporose e aterosclerose.³⁵⁻³⁷

As citocinas pró-inflamatórias também deprimem a osteoblastogênese, enquanto que a relação entre linfócitos T e as células do estroma da medula óssea regulam a atividade osteoclastogênica.³⁸ A IL-1 também se mostrou ativa nos processos de reabsorção óssea por meio da ativação direta ou indireta de osteoclastos.³⁹ A interleucina 7 (IL-7) é outra citocina que parece estar associada ao aumento da IL-6 e ao metabolismo ósseo.⁴⁰

Pós-menopausa e sistema imune

Os efeitos dos estrogênios são mediados tanto pelos receptores alfa como beta.⁴¹ Evidências sugerem que os estrogênios afetam o sistema imunológico e os processos associados à inflamação.⁴²

Quanto ao papel dos estrogênios nas doenças inflamatórias, comprovou-se que esses hormônios apresentam efeitos estimuladores independentemente de suas concentrações, desde que as células B sejam dominantes no processo. Em doenças inflamatórias crônicas, caso as células dominantes sejam monócitos, macrófagos, células dendríticas, células T, fibroblastos ou neutrófilos, os estrogênios apresentam uma dupla ação: em doses baixas são estimulantes e em doses altas inibem o desenvolvimento da doença. Células B, células

T e macrófagos são decisivos no desenvolvimento das doenças autoimunes.⁴³

Os receptores estrogênicos alfa e beta foram encontrados em uma grande variedade de células imunológicas, timócitos, monócitos e linfócitos T e B.⁴⁴⁻⁴⁶ Assim, estudos sugerem que o estradiol desempenha importante papel na regulação da função imunológica.⁴⁷ A adição de estradiol em culturas de células de linfócitos humanos aumenta a secreção de imunoglobulinas.^{48,49}

Foi verificado que as respostas imunológicas, tanto celular como humorais, foram maiores nas usuárias da terapia de reposição hormonal. Em contrapartida, tem sido sugerido que elevados níveis de estrogênios tornam as mulheres suscetíveis a doenças autoimunes.⁵⁰

Nas mulheres pós-menopausadas, as alterações do sistema imunológico têm sido atribuídas, além da idade, à privação de estrogênios.⁵¹ Verificou-se haver aumento dos marcadores pró-inflamatórios no soro (IL-1, IL-6, TNF-alfa), uma maior resposta das células do corpo a essas citocinas e uma diminuição nas populações de linfócitos CD4 T e B e na atividade citotóxica das células NK.¹⁴ As citocinas também estão envolvidas nos processos de perda dos folículos ovarianos. Se os processos imunológicos procedem de maneira contínua em vez de ciclicamente, pode ocorrer a falência ovariana.⁵² As mulheres que apresentam falência ovariana precoce mostram diminuição das células NK e aumento de linfócitos B.⁵³ Demonstrou-se também que altas concentrações séricas do hormônio folículo-estimulante (FSH) estão associadas à diminuição da densidade óssea anos antes do início do período da menopausa e ao declínio do estradiol. A hipótese é que o FSH promove a diferenciação de células mieloides em precursores de osteoclastos.⁵⁴

Efeitos da terapia hormonal pós-menopausal no sistema imune

A terapia hormonal mostra-se eficaz no controle de vários sintomas da pós-menopausa, tais como vasomotores, atrofia genital e perda óssea. Porém, essa terapia ainda precisa ser investigada com mais profundidade, até seus efeitos no sistema imunológico, pois estudos mostram que ocorrem várias alterações nos processos imunológicos, tanto com o início da terapia hormonal quanto com sua suspensão.^{55,56} Estudos mostraram que existe uma normalização da resposta imunológica após a reposição hormonal, o que se torna um fator importante no controle das doenças autoimunes e neoplásicas.^{14,57}

Existem evidências também de que as isoflavonas da soja modulam as populações das células B e parecem proteger o DNA contra danos em mulheres que recebem esse tratamento na pós-menopausa.⁵⁸

Conclusão

A correta concentração dos hormônios femininos é determinante para a manutenção e o bom funcionamento de vários sistemas, inclusive o sistema imunológico. Com o advento do envelhecimento e a consequente menopausa, ocorrem inúmeras alterações nesses sistemas e, de modo marcante, no

sistema imunológico. Essas alterações hormonais decorrentes da menopausa incluem deficiência dos estrogênios e um aumento significativo do LH e FSH.

Diversos estudos mostram que, em decorrência da menopausa, surgem alterações em vários processos metabólicos, além de alterações no metabolismo dos lipídeos, nos sintomas vasculares e vasomotores e perda óssea acentuada, entre outros.

O sistema imunológico é influenciado pelos hormônios específicos de cada gênero e pode-se observar a ação potenciadora dos estrogênios sobre a imunidade humorai e a ação imunodepressor natural dos andrógenos e da progesterona. Ele responde com profundas alterações frente ao envelhecimento e apresenta alterações significativas nos subgrupos de linfócitos, na secreção e na ação das citocinas, entre outras funções.

Em decorrência da menopausa, e também com o avançar da idade, torna-se importante a diminuição na concentração dos estrogênios e nota-se, por essa ocasião, um aumento na concentração de IL-1, IL-6 e TF-alfa, além de resposta cada vez mais prejudicada das células a essas citocinas. Observa-se também uma diminuição da quantidade de linfócitos CD4 T e B e também do efeito citotóxico das células NK. A consequência direta do enfraquecimento do sistema imunológico é o surgimento de diversas doenças relacionadas a agentes microbianos, além de uma incidência aumentada de doenças crônico-degenerativas e padrões de inflamação crônica. Quanto à reabsorção óssea na pós-menopausa, sugere-se que as IL-6 agem no mecanismo de ativação dos osteoclastos.

A reposição hormonal mostrou que influencia as respostas do sistema imunológico. Dessa forma, esse procedimento torna-se importante não somente para minimizar os efeitos da pós-menopausa, mas também na avaliação quanto ao desenvolvimento de doenças de caráter imunológico, como doenças autoimunes e neoplásicas. Além da reposição hormonal clássica, a reposição com fitoestrogênios também se mostra importante, porém ainda necessita de mais estudos.

Dessa forma, estabelecida a relação entre menopausa e sistema imunológico, torna-se importante uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos e de suas deficiências relacionadas a gênero e idade, a fim de se retardar ou amenizar a imunossenescênciia, com consequente prevenção de diversas doenças dessa parcela da população.

Conflito de interesse

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Speroff L, Fritz MA. Postmenopausal hormone therapy. In: Speroff L, Fritz MA, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 750.
2. Bossemeyer R. Aspectos gerais do climatério. In: Fernandes CE, Melo NR, Wheba S, editors. Climatério feminino. São Paulo: Lemos; 1999. p. 17-33.
3. Galhardo CL, Soares Jr JM, Simões RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH,

- flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33:85-9.
4. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and ageing: changes in the immune system-A review. *Maturitas.* 2010;67:316-20.
 5. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science.* 1996;273:70-4.
 6. Straub RH, Cutolo M, Zietz B, Scholmerich J. The process of aging 3 changes the interplay of the immune, endocrine and nervous systems. *Mech Ageing Dev.* 2001;122:1591-611.
 7. Kishimoto S, Tomino S, Mitsuya H, Nishimura H. Age-related decrease in frequencies of B-cell precursors and specific helper T cells involved in the IgG anti-tetanus toxoid antibody production in humans. *Clin Immunol Immunopathol.* 1982;25:1-10.
 8. Krabbe KS, Pedersen M, Brunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004;39:687-99.
 9. Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev.* 1996;17:369-84.
 10. Medeiros SF, Oliveira VN, Yamamoto MMW. Epidemiologia clínica do climatério. *Reprod Clim.* 2003;18:79-86.
 11. Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;38:13-22.
 12. Basedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17:64-102.
 13. Goldsby AR, Kindt JT, Osborne AB. Kuby immunology. 4th ed. 2000, p. 508-9.
 14. Medeiros SF, Alexandre M, Nince APB. Efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o sistema imune. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29:593-601.
 15. Ho HN, Wu MY, Chen HF, Chao KH, Yang YS, Huang SC, et al. In vivo CD3+ CD25+ lymphocyte subpopulation is down-regulated without increased serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) by gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a). *Am J Reprod Immunol.* 1995;33:134-9.
 16. Silveira LF, Stewart PM, Thomas M, Clark DA, Bouloux PM, MacColl GS. Novel homozygous splice acceptor site GnRH receptor (GnRHR) mutation: human GnRHR 'knockout'. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2973-7.
 17. Russell DH. New aspects of prolactin and immunity: a lymphocyte-derived prolactin-like product and nuclear protein kinase C activation. *Trends Pharmacol Sci.* 1989;10:40-4.
 18. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009;22:1041-50.
 19. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine.* 2000;18:1717-20.
 20. Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL. The role of epigenetics in aging and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;39:42-50.
 21. Tonet AC, Nóbrega OT. Immunosenescence: the association between leukocytes, cytokines and chronic diseases. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2008;11:259-73.
 22. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoodi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related disease and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2009;3:73-80.
 23. George AJ, Ritter MA. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol Today.* 1996;17:267-72.
 24. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000;95:2860-8.
 25. Pfister G, Weiskopf D, Lazuardi L, Kovaio RD, Cioca DP, Keller M, et al. Naive T cells in the elderly: are they still there. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:152-7.
 26. Haynes L, Eaton SM, Burns EM, Randall TD, Swain SL. CD4 T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:15053-8.
 27. Tsaknaris I, Spencer I, Culbertson N, Hicks K, Latocha D, Chou YK, et al. Functional assay for human CD4+ CD25+ Treg cells reveals an age-dependent loss of suppressive activity. *J Neurosci Res.* 2003;74:296-308.
 28. Weksler ME, Szabo P. The effect of age on the B-cell repertoire. *J Clin Immunol.* 2000;20:240-9.
 29. Johnson SA, Ageing Cambier JC. Autoimmunity and arthritis: senescence of the B cell compartment-implications for humoral immunity. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:131-9.
 30. Aydar Y, Balogh P, Tew JG, Szakal AK. Age-related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand mediated repair of co-stimulation. *Eur J Immunol.* 2002;32:2817-26.
 31. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:457-62.
 32. Nomellini V, Gomez CR, Kovacs EJ. Aging and impairment of innate immunity. *Contrib Microbiol.* 2008;15:188-205.
 33. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med.* 2000;51:245-70.
 34. O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K. Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol.* 1998;113:213-9.
 35. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-54.
 36. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-74.
 37. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing.* 2005;2:14.
 38. Terauchi M. Role of the immune system in the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. *Nihon Rinsho.* 2011;69:1215-9.
 39. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1043-51.
 40. Yasui T, Uemura H, Yamada M, Matsuzaki T, Tsuchiya N, Noguchi M, et al. Associations of interleukin-6 with interleukin-1beta, interleukin-8 and macrophage inflammatory protein-1beta in midlife women. *Cytokine.* 2008;41:302-6.
 41. White R, Parker MG. Molecular mechanisms of steroid hormone action. *Endocr Relat Cancer.* 1998;5:1-14.
 42. Nilsson BO. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm Res.* 2007;56:269-73.
 43. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28:521-74.
 44. Kohen F, Abel L, Sharp A, Amir-Zaltsman Y, Somjen D, Luria S, et al. Estrogen-receptor expression and function in thymocytes in relation to gender and age. *Dev Immunol.* 1998;5:277-85.
 45. Suenaga R, Evans MJ, Mitamura K, Rider V, Abdou NI. Peripheral blood T cells and monocytes and B-cell lines derived from patients with lupus express estrogen receptor transcripts similar to those of normal cells. *J Rheumatol.* 1998;25:1305-12.
 46. Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, Kurkowska-Jastrzebska I. Gender differences in neurological

- disease: role of estrogens and cytokines. *Endocrine.* 2006;29:243–56.
47. Cutolo M, Sulli A, Barone A, Seriolo B, Accardo S. Sex hormones, proto-oncogene expression and apoptosis: their effects on rheumatoid synovial tissue. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:87–94.
48. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103 2 Pt 1:282–8.
49. Porter VR, Greendale GA, Schocken M, Zhu X, Effros RB. Immune effects of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Exp Gerontol.* 2001;36: 311–26.
50. Jansson L, Holmdahl R. Estrogen-mediated immunosuppression in auto-immune diseases. *Inflamm Res.* 1998;47:290–301.
51. Giglio T, Imro MA, Filaci G, Scudeletti M, Puppo F, De Cecco L, et al. Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function. *Life Sci.* 1994;54:1305–12.
52. Coulam CB, Stern JJ. Immunology of ovarian failure. *Am J Reprod Immunol.* 1991;25:169–74.
53. Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Ohmoto Y, Takeji T, Yasui T, et al. Postmenopausal changes in serum cytokine levels and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:309–14.
54. Cannon JG, Kraj B, Sloan G. Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes. *Cytokine.* 2011;53:141–4.
55. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1340–4.
56. Blum M, Zacharovich D, Pery J, Kitai E. Lowering effect of estrogen replacement treatment on immunoglobulins in menopausal women. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1990;85:207–9.
57. Stopinska-Gluszack U, Waligóra J, Grzela T, Gluszak M, Józwiak J, Radomski PI, et al. Effect of estrogen/progesterone hormone replacement therapy on natural killer cell cytotoxicity and immunoregulatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Reprod Immunol.* 2006;69:65–75.
58. Ryan-Borchers TA, Park JS, Chew BP, McGuire MK, Fournier LR, Beerman KA. Soy isoflavones modulate immune function in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1118–25.



ELSEVIER

Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

O uso do diagnóstico genético pré-implantacional em pacientes com aborto de repetição: revisão do uso da técnica de array-CGH[☆]

Felipe de Melo Prajante^{a,*} e Newton Eduardo Busso^{a,b}

^a Projeto Alfa - Infertilidade Conjugal e Reprodução Assistida, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de maio de 2013

Aceito em 27 de maio de 2013

On-line em 6 de agosto de 2013

Palavras-chave:

Técnicas reprodutivas

Diagnóstico pré-implantação

Fertilização in vitro

Aborto habitual

Hibridização genômica comparativa

R E S U M O

Tendo em vista a grande frequência de alterações cromossômicas, seja nos casais com quadros de abortamento de repetição ou nos fetos abortados, uma possibilidade para o tratamento para esses pacientes seria o uso de tratamentos de reprodução assistida, associados ao diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) com a técnica de hibridização genética comparativa por array (array-CGH), para a transferência apenas de embriões geneticamente normais. O objetivo desta revisão é avaliar se é possível melhorar o prognóstico gestacional, com redução do número de perdas e o do tempo para conseguir uma gestação saudável, desses casais com aborto de repetição ao usarem o PGD por array-CGH. Foram executadas duas revisões bibliográficas dos últimos 10 anos, a primeira relacionando o uso do PGD nos casos de aborto de repetição e a outra com o uso do array-CGH e PGD. A literatura, apesar de discordante quanto à real eficácia do PGD nos casos de aborto de repetição, tende a se mostrar favorável ao uso dessa técnica, da mesma forma que o método de fluorescence in situ hybridization (Fish) é inferior a array-CGH para o PGD. Dessa forma, apesar de ser uma técnica promissora para casais com AR, o PGD com array-CGH necessita de mais estudos que comprovem sua real eficácia.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

The use of preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent abortion: a review of the technique of array-CGH

A B S T R A C T

Given the high frequency of chromosomal abnormalities, either in couples with recurrent miscarriage or in aborted fetuses, a possibility for treatment for these patients is the use of assisted reproduction treatment, associated with preimplantation genetic diagnosis (PGD) with technique by array comparative genomic hybridization (array-CGH), to transfer only

Keywords:
Reproductive techniques
Preimplantation diagnosis
Fertilization in vitro

[☆] Trabalho feito no Projeto Alfa, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência: Rua Marcelino Champagnat, 300, Zona 02, Maringá, PR, 83511-110, Brasil.
E-mail: felipeprajante@gmail.com (F.d.M. Prajante).

Habitual abortion
Comparative genomic hybridization

genetically normal embryos. The aim of this review is to assess the feasibility of improving the prognosis of pregnancy, reducing the number of losses and the time to achieve a healthy pregnancy, for couples with recurrent abortion when using PGD with array-CGH. Two literature reviews were performed for the last 10 years, the first relating the use of PGD and recurrent miscarriage, and the other using the array-CGH and PGD. The literature, although discordant about the real efficacy of PGD in cases of recurrent abortion, tends to show favorable to use this technique, just as the method of array-CGH shows to be better than Fish (fluorescence *in-situ* hybridization) for PGD. Thus, despite of being a promising technique for couples with RA, the use of PGD with array-CGH needs more study to prove its actual effectiveness.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.
All rights reserved.

Introdução

O termo aborto espontâneo, apesar de apresentar diversas definições na literatura, significa, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o término da gestação antes de 20 semanas ou cujo feto apresente menos do que 500g.¹ Essa complicação gestacional, além de ocorrer em 15% a 20% de todas as gestações clinicamente reconhecidas, está associada à considerável morbidade física e psicológica.² Diferentemente do aborto espontâneo, o quadro de aborto de repetição (AR) é definido como a perda de duas ou mais gestações clínicas.¹ Estima-se que menos de 5% das mulheres irão apresentar dois abortamentos consecutivos e apenas 1% apresentará três ou mais.³

Classicamente, os fatores associados à ocorrência do AR incluem causas genéticas, fatores anatômicos, como a síndrome de Asherman, leiomiomas uterinos, pólipos endometriais, incompetência istmo-cervical e defeitos de desenvolvimento uterino (útero bicornio, útero septado e útero didelfo), e fatores endócrinos, como a síndrome dos ovários policísticos, autoimunes e a síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAAF).^{4,5} Apesar de avaliação completa, em aproximadamente 40% dos casais com história de AR não é identificada a causa, sendo classificados como aborto de repetição idiopático.^{3,6,7}

O óbito embrionário pode ser decorrente de duas causas principais, malformações estruturais e aberrações cromossômicas. Dos abortos espontâneos, 50% a 60% são consequências de aberrações cromossômicas.⁸ Tanto Stern et al. (1996) quanto Ogasawara et al. (2000) mostram que 50% a 60% dos fetos abortados são cromossomicamente anormais em mulheres com dois ou mais abortamentos, com número médio de abortamentos de 3,8 e 3,5, respectivamente.^{9,10} Carp et al. (2001) revelam incidência de 29% em mulheres com três ou mais abortamentos, média de 4,7.¹¹ Ferro et al. (2003) usaram a histeroembrioscopia para biopsiar o córion fetal para feitura de estudo genético e encontraram anormalidades cromossômicas em 37 (67,3%) das 55 biópsias feitas em mulheres com dois ou mais abortamentos.¹²

Ogasawara et al. (2000) mostraram em pequena amostra de 10 pacientes portadoras de síndrome antifosfolípide que 40% das perdas embrionárias apresentavam aberrações cromossômicas.¹⁰ Posteriormente, Carp et al. (2003) encontraram quatro casos de alterações cromossômicas em 16 embriões de pacientes com trombofilias hereditárias.¹³

Estima-se que um em cada 625 indivíduos seja carreador de translocações cromossômicas balanceadas. Em casais com AR, essa incidência é de aproximadamente 4% a 5% e inclui, principalmente, translocações recíprocas e translocações robertsonianas.¹⁴ Carreadores de translocações balanceadas apresentam risco de aumento de infertilidade e abortamento, além de nascidos vivos com anomalias congênitas e retardo mental decorrente da segregação desbalanceada.¹⁵

Tendo em vista diversas publicações que mostram a grande frequência de alterações cromossômicas, seja nos casais com quadros de abortamento de repetição ou nos fetos abortados, uma possibilidade para o tratamento seria o uso de reprodução assistida associada ao diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), o que permite a seleção e transferência apenas dos embriões geneticamente normais.^{16,17}

Os métodos de avaliação genética pré-implantacional vêm passando por diversas mudanças nos últimos anos. Inicialmente, a pesquisa de translocações cromossômicas era feita por meio da fluorescence *in-situ* hybridization (Fish), a qual envolve o uso de sondas de pintura para cromossomos metafásicos de corpos polares. Suas principais deficiências são a análise limitada do número de cromossomos e os elevados custo e tempo necessário para a confecção da sonda específica. Ele permite a diferenciação de embriões normais dos embriões com translocações balanceadas ou desbalanceadas.¹⁵ O método de Fish é tecnicamente difícil na fixação dos blastômeros. Diversos inconvenientes, como a falha na hibridização, sobreposição dos sinais e sua separação, podem afetar a acurácia na interpretação do teste. Os valores preditivos positivo e negativo para esse método são de 83% e 81%, respectivamente.^{18,20} Resultados falsos podem levar à eliminação de embriões normais ou balanceados ou, ainda, à transferência de embriões anormais.¹⁵

Apesar de a Fish permitir a identificação de aneuploidias, essas serão restritas a alguns cromossomos específicos. Na tentativa de corrigir as deficiências e dificuldades técnicas desse método, além de possibilitar a avaliação dos 23 pares de cromossomos, surgiu a hibridização genômica comparativa por array (array-CGH).^{15,19,20} Fiorentino et al. (2011) relataram em 28 ciclos de PGD para translocações cromossômicas com o uso de embriões em estágio de clivagem elevada taxa de sucesso diagnóstico (93%). Os embriões foram adequados para transferência em 60% dos ciclos iniciados e taxa de gestação de 70% foi alcançada.¹⁵

Na análise de ambas as técnicas de avaliação genética, o array-CGH deve substituir o método de Fish para PGD, pois oferece alta acurácia diagnóstica, de 95 a 99%, e permite taxas de gestação de 20% a 60%, a depender da indicação do tratamento e da idade da paciente.¹⁵

Diante de tais fatos, a presente revisão avalia se é possível melhorar o prognóstico gestacional, com redução do número de perdas e do tempo para conseguir uma gestação saudável, de casais com quadro de abortamento de repetição ao serem submetidos às técnicas de fertilização *in vitro* e diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) pelo array-CGH.

Método

Em revisão sistemática dos últimos 10 anos por meio das bases de dados PubMed e The Cochrane Library, com o uso das palavras-chave *miscarriage, recurrent abortion, array-CGH e preimplantation genetic diagnosis (PGD)*, foram feitas duas revisões separadamente. A primeira relacionou o uso do PGD aos casos de aborto de repetição e a segunda usou o array-CGH e o PGD. Para a seleção dos artigos, a definição de aborto de repetição usada foi a perda de duas ou mais gestações clínicas antes de 20 semanas gestacionais ou cujo feto apresente menos do que 500 g.

Resultados

Durante o levantamento bibliográfico dos últimos 10 anos foram encontrados 41 artigos que relacionam aborto de repetição e o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) e nenhum usava a técnica de array-CGH. Dos 41 artigos, apenas 15 relacionavam diretamente o uso do PGD como possível tratamento para casais com diagnóstico de aborto de repetição.

Apesar de o uso do PGD para pacientes com quadro de abortamento de repetição ainda ser um tema discutível, dos 15 trabalhos analisados, apenas dois mostraram que o uso dessa técnica não aumenta a taxas de nascidos vivos para esse grupo de casais.

Franssen et al. (2011), em revisão sistemática pelas bases de dados Medline, Embase e Cochrane até abril de 2009, buscaram as taxas de nascidos vivos e abortamento após gestação natural e fertilização *in vitro* (FIV) associados ao PGD de casais com história de aborto de repetição que apresentassem uma anomalia cromossômica estrutural. Foram encontrados 164 casais submetidos ao PGD por anomalias cromossômicas estruturais, dos quais 126 apresentavam dois ou mais abortamentos prévios. Os resultados mostraram que durante os casos de gestação natural a taxa de nascidos vivos variou de 33% a 60% (média de 55,5%) e de abortamento de 21% a 40% (média de 34%). Já no grupo submetido ao PGD, a taxa de nascidos vivos por casal foi de zero a 100% (média de 31%) após a análise dos cromossomos paternos, enquanto que a taxa de abortamento foi de zero a 50%, após a mesma análise. Dessa forma, os dados revisados são insuficientes para a indicação do uso do PGD com o objetivo de aumentar as taxas de nascimento em casais com abortamento de repetição que sejam carreadores de alguma anomalia cromossômica estrutural.²¹

Por outro lado, Fisher et al. (2010), em revisão sistemática de dados, analisaram 192 pacientes com história de AR

submetidos ao PGD por translocações recíprocas ou robertsonianas. Os resultados obtidos evidenciaram a redução de 88,5% para 13% nas taxas de abortamento para os casais após o PGD. A taxa de gestação foi de 87% e a concepção ocorreu após a média de 1,4 ciclo ou em menos de quatro meses. Assim sendo, indivíduos com translocações que apresentem abortos de repetição são beneficiados pelo uso do PGD, por redução significativa nas taxas de abortamento, melhoria nas taxas de sucesso de gravidez e redução no tempo necessário para engravidar.²² Keymolen et al. (2009) analisaram retrospectivamente 111 ciclos de PGD por translocações robertsonianas em um período de 10 anos. Por meio da comparação entre a história natural de pessoas portadoras de translocações robertsonianas e os resultados obtidos pelo PGD nesse grupo, essa técnica mostra-se como boa opção reprodutiva, principalmente quando existe algum outro problema de fertilidade associado, como nos casos de abortamento de repetição, pois aumenta as taxas de nascidos vivos e encorta o tempo necessário para alcançarem uma gestação saudável. Entretanto, portadores de translocações que não apresentem aborto de repetição, infertilidade ou idade avançada devem ser questionados sobre a possibilidade de gestação espontânea antes de ser encaminhados a tratamentos de reprodução assistida.²³

Munné et al. (2005), em estudo clínico controlado, avaliaram as taxas de abortamento espontâneo de casais com história de aborto de repetição submetidos ao PGD e transferência apenas de embriões euploidies. Segundo os dados, antes do PGD, pacientes com AR tinham perdido 87% (262/301) de suas gestações, com uma expectativa de perda de 36,5%. Após o PGD, foram perdidas apenas 16,7% das gestações e a maior redução foi observada no grupo de mulheres com idade maior ou igual a 35 anos (redução de 44,5% para 12% após o PGD). Dessa forma, o uso do diagnóstico genético pré-implantacional apresenta um efeito benéfico no prognóstico reprodutivo de casais com aborto de repetição, especialmente com mulheres com idade \geq 35 anos, e reduz as taxas de abortamento a níveis populacionais basais.²⁴

Relacionado ao tema proposto por esta revisão, foram levantados ainda 11 artigos que mostravam o uso da técnica da array-CGH para o PGD e comparavam sua eficácia com a técnica de Fish. Cinco desses foram excluídos por se tratarem de screening genético pré-implantacional e não estarem compatíveis com o tema abordado. Na avaliação das seis publicações restantes, em todas elas foi confirmado que a hibridização genômica comparativa por array é superior à técnica de Fish e apresenta uma maior acurácia na identificação de anomalias.

A hibridização fluorescente *in situ* (Fish) como diagnóstico genético pré-implantacional de anomalias cromossômicas estruturais apresenta limitações, que incluem o teste de carreadores, resultados inconclusivos, fixação inadequada e avaliação limitada a apenas um pequeno número de cromossomos e de aneuploidias.²⁵⁻²⁸

Fiorentino et al. (2011) analisaram 24 casais portadores de 18 tipos de translocações cromossômicas balanceadas em 28 ciclos consecutivos de PGD. O número total de 187/200 (93,5%) embriões foi diagnosticado corretamente pela técnica de array-CGH e desses 16% (30/187) foram normais ou balanceados para todos os cromossomos, 17,7% (32/187) desbalanceados por translocação e normais para aneuploidia, 39,6% (74/187) apresentavam aneuploidia e eram

desbalanceados e 27,3% (51/187) eram normais ou balanceados, porém mostravam aneuploidia de cromossomos não envolvidos em translocações. Todos os diagnósticos obtidos foram confirmados por PCR-based. Dessa forma, os dados demonstram que o array-CGH é capaz de detectar cromossomos desbalanceados, assim como aneuploidias dos 24 cromossomos nos embriões avaliados, e supera as limitações da técnica de Fish, além de oferecer melhor desempenho, sensibilidade e confiabilidade.²⁹

O uso da *comparative genomic hybridization* (CGH) na prática clínica como método de PGD, apesar de superar a principal limitação da técnica de Fish, ainda apresentava como principal restrição o longo tempo necessário, de até 72 horas, para a hibridização. Com o objetivo de transpor esse empecilho, Hu et al. (2004), com o uso da técnica de *microarray-CGH* para a detecção de aneuploidia em uma única célula, fizeram em intervalo de tempo de apenas 30 horas o PGD, que apresentou acurácia superior à técnica de Fish, 97% contra 91% a 96% na avaliação dos 22 cromossomos autossômicos, o que tornou, dessa forma, o método mais viável para o uso clínico.²⁵

Colls et al. (2012), em revisão de 926 casos de PGD por translocações recíprocas avaliadas pela técnica de Fish, selecionaram 47 casos (402 embriões) para serem submetidos à técnica de array-CGH. A taxa de erro evidenciada no estudo foi de apenas 1,9% (1/54 embriões) para a técnica da hibridização genômica comparativa por array-CGH. Além disso, 38 embriões anormais que não foram detectados pela Fish, ao ser submetidos à array-CGH, mostraram-se anormais. Em conclusão, o estudo valida que o uso de array-CGH no PGD para translocações apresenta baixas taxas de erro e reforça que esse método pode identificar todos os embriões com translocações recíprocas desbalanceadas ou translocações robertsonianas, além de permitir a avaliação simultânea de todos os cromossomos para aneuploidia e não requerer teste genético prévio do casal, sendo dessa forma mais efetivo do que a técnica de Fish.³⁰

Discussão

A ocorrência de sucessivos abortos em casais que tentam engravidar causa uma grande tristeza, insegurança e dúvida em relação à próxima gestação. Com o objetivo de oferecer melhores condições reprodutivas para esses casais, diversos estudos vêm sendo feitos.

Antes de se estabelecer um possível tratamento, devemos avaliar as principais causas do quadro de aborto de repetição. Dentre os vários fatores causais, as anomalias cromossômicas fetais são responsáveis por metade dos abortamentos precoces (abaixo de 12 semanas de gestação) e um terço dos abortos de segundo trimestre.^{31,32} Com base nesses dados, o uso de técnicas de reprodução assistida com avaliação genética pré-implantacional (PGD) pode desempenhar um importante papel na redução da recorrência do abortamento e na redução do tempo para alcançar uma gestação saudável por esses casais.

Atualmente, na maioria dos centros de reprodução assistida que fazem o PGD, o método diagnóstico usado é a hibridização fluorescente *in situ* (Fish). Porém, sabe-se que essa técnica apresenta diversas limitações em sua feitura e

análise de resultados, além de possibilitar apenas a avaliação de um número restrito de cromossomos. Com o advento da hibridização genética comparativa por array (array-CGH), os 24 cromossomos, assim como possíveis translocações e aneuploidias, passaram a ser avaliados simultaneamente, com altas taxas de sensibilidade e confiabilidade.²⁹

Apesar de a array-CGH mostrar-se superior à Fish em vários estudos comparativos, não existem publicações, até o presente momento, que relacionem o seu uso no PGD a pacientes com quadro de abortamento de repetição e que comprovem que essa superioridade técnica é refletida em menores taxas de abortamento e melhor prognóstico reprodutivo para esses casais.

Mesmo que o uso do PGD, como possível tratamento para casos de aborto de repetição (AR), ainda seja amplamente discutível na literatura por não existirem trabalhos prospectivos randomizados, a maioria dos artigos referentes ao tema mostra que vários benefícios podem ser obtidos com o uso desse método. Munné et al. (2005) mostraram um efeito benéfico no prognóstico reprodutivo de casais com aborto de repetição que foram tratados com o uso do PGD, especialmente em mulheres com idade ≥ 35 anos, o que reduziu as taxas de abortamento a níveis populacionais basais.²⁴ Da mesma forma, Fisher et al. (2010), ao avaliar casais portadores de translocações com aborto de repetição, evidenciaram redução significativa nas taxas de abortamento, melhoria nas taxas de sucesso de gravidez e redução no tempo necessário para engravidar.²²

Com base nos dados coletados que mostram tanto um possível benefício do uso do PGD para casais com AR como a grande superioridade da técnica da array-CGH em relação ao método de Fish, em teoria, a associação desses dois métodos seria capaz de melhorar o manejo e, consequentemente, o futuro reprodutivo para esse grupo de pacientes.⁶

Porém, antes de se estabelecer o uso do PGD com array-CGH como tratamento para casais com AR, vários aspectos devem ser avaliados. O primeiro deles é seu elevado custo e seus riscos associados à técnica, pois todos os casais deverão ser submetidos a procedimentos de reprodução assistida de alta complexidade, que necessitam do uso de medicações injetáveis, e correm o risco de desenvolvimento de síndrome de hiperestimulação ovariana e de exposição a procedimento invasivo, como uma punção ovariana. Além disso, para que essa metodologia de tratamento seja instituída, são necessários estudos prospectivos e randomizados que realmente comprovem sua eficácia. Até que isso ocorra, a decisão de usar ou não a técnica deve ser discutida em conjunto com cada casal, com a apresentação de todos os pontos positivos e negativos, para que ele possa escolher, com o médico assistente, a melhor terapêutica para o caso.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for

- Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Human Reprod.* 2009;24:2683–7, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep343>.
2. Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD005943.
 3. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Alabama: Birmingham: American Society for Reproductive Medicine; 2012.
 4. Palomba S, Falbo A, Orio F, Russo T, Tolino A, Zullo F. Metformin hydrochloride and recurrent miscarriage in a woman with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85, 1511e3–5.
 5. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril.* 1996;66: 24–9.
 6. Rajcan-Separovic E, Diego-Alvarez D, Robinson WP, Tyson C, Qiao Y, Harvard C, et al. Identification of copy number variants in miscarriages from couples with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2010;25:2913–22, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq202>. Epub 2010 Sep 16.
 7. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:13245.
 8. Daniely M, Aviram-Goldring A, Barkai G, Goldman B. Detection of chromosomal aberration in fetuses arising from recurrent spontaneous abortion by comparative genomic hybridization. *Hum Reprod.* 1998;13:805–9.
 9. Stern JJ, Dorfman AD, Gutierrez-Najar MD. Frequency of abnormal karyotype among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 1996;65:250–63.
 10. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril.* 2000;73:300–4.
 11. Carp H, Toder V, Aviram A, Danieli M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2001;75:678–82.
 12. Ferro J, Martinez MC, Lara C, Pellicer A, Remohi J, Serra V. Improved accuracy of hysteroembryoscopic biopsies for karyotyping early missed abortions. *Fertil Steril.* 2003;80:1260–4.
 13. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Hemost.* 2003;1:433–8.
 14. Franssen MT, Musters AM, van der Veen F, Repping S, Leschot NJ, Bossuyt PM, et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17:467–75, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr011>.
 15. Chang LJ, Chen SU, Tsai YY, Hung CC, Fang MY, Su YN, et al. An update of preimplantation genetic diagnosis in gene diseases, chromosomal translocation, and aneuploidy screening. *Clin Exp Reprod Med.* 2011;38:126–34, <http://dx.doi.org/10.5653/cerm.2011.38.3.126>.
 16. Carp HJ, Dirnfeld M, Dor J, Grudzinskas JG. ART in recurrent miscarriage: preimplantation genetic diagnosis/screening or surrogacy? *Hum Reprod.* 2004;19:1502–5.
 17. Rubio C, Simón C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohí J, et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod.* 2003;18: 182–8.
 18. DeUgarte CM, Li M, Surrey M, Danzer H, Hill D, DeCherney AH. Accuracy of FISH analysis in predicting chromosomal status in patients undergoing preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril.* 2008;90:1049–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1337>.
 19. Rius M, Obradors A, Daina G, Ramos L, Pujol A, Martínez-Passarell O, et al. Detection of unbalanced chromosome segregations in preimplantation genetic diagnosis of translocations by short comparative genomic hybridization. *Fertil Steril.* 2011;96:134–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.052>.
 20. Fiorentino F, Spizzichino L, Bono S, Biricik A, Kokkali G, Rienzi L, et al. PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. *Hum Reprod.* 2011;26:1925–35, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der082>.
 21. Franssen MTM, Musters AM, van der Veen F, Repping S, Leschot NJ, Bossuyt PMM, et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17:467–75, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr011>.
 22. Fischer J, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril.* 2010;94:283–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.060>.
 23. Keymolen K, Staessen C, Verpoest W, Michiels A, Bonduelle M, Haentjens P, et al. A proposal for reproductive counselling in carriers of Robertsonian translocations: 10 years of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 2009;24:2365–71, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep201>.
 24. Munné S, Chen S, Fischer J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2005;84:331–5.
 25. Hu DG, Webb G, Hussey N. Aneuploidy detection in single cells using DNA array-based comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod.* 2004;10:283–9.
 26. Griffin DK, Wilton LJ, Handyside AH, Atkinson GH, Winston RM, Delhanty JD, et al. Diagnosis of sex in preimplantation embryos by fluorescent in situ hybridisation. *BMJ.* 1993;306:1382.
 27. Munné S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadawy S, Gianaroli L, et al. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod.* 1999;14:2191–9.
 28. Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, Evsikov S, Wolf G, White M, et al. Prevention of age-related aneuploidies by polar body testing of oocytes. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:165–9, <http://dx.doi.org/10.1023/A:1020304621338>.
 29. Fiorentino F, Spizzichino L, Bono S, Biricik A, Kokkali G, Rienzi L, et al. PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. *Hum Reprod.* 2011;26:1925–35, <http://dx.doi.org/10.0193/humrep/der082>.
 30. Colls P, et al. Validation of array comparative genome hybridization for diagnosis of translocations in preimplantation human embryos. *Reprod Biomed Online.* 2012;24:621–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.02.006>.
 31. van den Berg MM, van Maarele MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage: review. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:1951–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadiis.2012.07.001>.
 32. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obste Gynaecol.* 2000;14:855–65.



Relato de caso

Sucesso no tratamento conservador da gravidez ectópica em cicatriz de cesárea

Daniela Angerame Yela* e Nathalia Marchiani

Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 29 de março de 2013

Aceito em 29 de abril de 2013

On-line em 13 de agosto de 2013

Palavras-chave:

Gravidez ectópica

Cicatriz de cesárea

Embolização da artéria uterina

R E S U M O

A implantação da gravidez na cicatriz de cesárea é considerada uma forma rara de gestação ectópica com uma alta morbidade e mortalidade. Esse tipo de gestação ectópica pode causar complicações graves que pode resultar em histerectomia e comprometimento do futuro reprodutivo da mulher. Reportamos um caso de um tratamento conservador com sucesso.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Keywords:

Ectopic pregnancy

Cesarean scar

Uterine artery embolization

Successful conservative management of ectopic pregnancy in cesarean scar

A B S T R A C T

Implantation of a pregnancy within a cesarean delivery scar is considered to be the rarest form of ectopic pregnancy, with a high morbidity and mortality. Pregnancy in a cesarean delivery scar may cause catastrophic complications which may result in hysterectomy and compromise the reproductive future of a woman. We report a case that was treated conservatively with success.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

Introdução

A implantação de uma gravidez na cicatriz de cesárea é considerada a apresentação mais rara de uma gravidez ectópica e

de elevada morbimortalidade.¹ O primeiro caso foi descrito em 1978 por Larsen e Solomon e sua incidência vem aumentando por causa do aumento de parto cesárea e da melhor acurácia do ultrassom para diagnóstico.² A gravidez na cicatriz de cesárea pode causar complicações catastróficas, como ruptura

* Autor para correspondência.

E-mail: yeladanield@hotmail.com (D.A. Yela).

uterina, que causa uma grave hemorragia com risco de vida e leva à histerectomia, que compromete o futuro reprodutivo da mulher.³

Relatamos um caso que foi tratado conservadoramente com sucesso.

Relato do caso

Gestante de 28 anos, secundigesta, com uma cesárea anterior, com queixa de atraso menstrual de três meses e sangramento vaginal havia 11 dias. Foi encaminhada ao Centro de Atenção Integral da Mulher (CAISM/UNICAMP) em 18 de maio de 2011 com ecografia de sua cidade, de 7 de maio de 2011, que mostrava gestação de sete semanas e um dia, com batimentos cardíacos fetais (BCF) presentes, com implantação do saco gestacional em região istmo-cervical infiltrando miométrio até a serosa. A gestante encontrava-se hemodinamicamente estável, com sangramento discreto via vaginal e colo impérvio ao toque vaginal. Exames laboratoriais normais (hemograma, coagulograma, função renal e hepática), com hemoglobina de 12,1 g/dL e β hcg 89722 Mui/mL. A ecografia de 18 de maio evidenciava gestação de oito semanas e cinco dias (CCN 10,5 mm), com volume uterino de 308,5 cm³, saco gestacional de 24 × 17 × 22 mm, embrião vivo implantado em topografia de histerorrrafia estendendo-se até a serosa dessa região e presença de hematoma em região fúndica do útero de 58 × 24 × 37 mm ($V = 65$ mL) (figs. 1-3).

Em 19 de maio foi submetida à aplicação de 79 mg de metotrexate intraovular. Após o procedimento não se evidenciavam mais batimentos cardíacos fetais.

Evolui com sangramento e queda dos níveis de hemoglobina (10,6 g/dL) e então foram aplicados 91,5 mg de metotrexate intramuscular. Feita nova ecografia, que mostrava embrião (CCN 9 mm) com BFC ausente, com saco



Figura 1 – Saco gestacional e decidua implantados na topografia de histerorrrafia que mostra grande vascularização dessa área.

gestacional de 32 × 19 × 32 mm implantado em região de histerorrrafia e hematoma de 95 × 34 × 80 mm ($V = 137$ mL).

Durante seu acompanhamento a paciente mantinha-se estável, sem sangramento via vaginal e com regressão do hematoma e do saco gestacional à ecografia e queda dos níveis de β hcg (43369 mUI/mL) e teve alta após oito dias de internação, com orientação de retorno em uma semana para controle.

A paciente retorna em uma semana com queda do β hcg (17908 Mui/mL), mas com aumento do saco gestacional (37 × 13 × 25 mm). Como a paciente encontrava-se estável e com desejo de preservar sua fertilidade, optamos por acompanhamento clínico.

Após uma semana, a paciente retorna com queixa de sangramento via vaginal intenso havia três dias. Ao exame

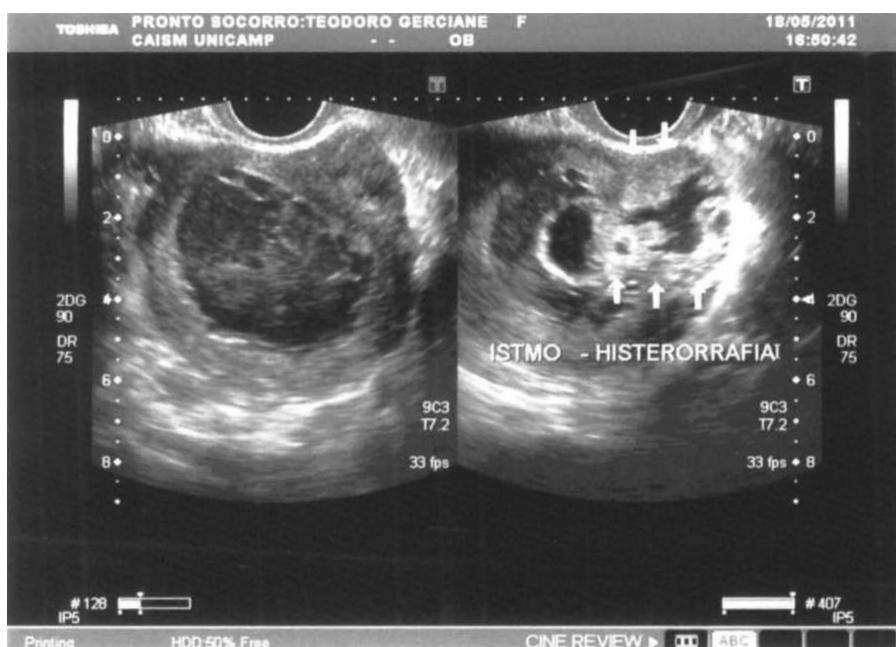


Figura 2 – Implantação da gestação na histerorrrafia.



Figura 3 – Hematoma em região fúndica do útero.

apresentava-se descorada, com sinais vitais estáveis e com colo impérvio ao toque. Apresentava queda dos níveis de hemoglobina (8,6 g/dL) e imagem ecográfica mantida. A paciente foi internada com manutenção do sangramento e da queda dos níveis de hemoglobina (7,9 g/dL) e então foi submetida à curetagem uterina, com saída de moderada quantidade de restos e introdução de sonda Folley número 20, com insuflação de 35 mL de soro no balão no interior do útero para tamponar o sangramento. Por causa da queda da hemoglobina (6,9 g/dL), a paciente foi submetida à transfusão de três bolsas sanguíneas. Após o procedimento, apresentava hemoglobina de 8,5 g/dL. A sonda Folley foi retirada após 24 horas, com diminuição do sangramento, mas queda dos níveis de hemoglobina (7,6 g/dL). A ecografia evidenciava um conteúdo complexo com grande vascularização em topografia de istmo de 77 × 57 × 77 mm compatível com coágulos e restos ovulares (fig. 4).

Por causa do desejo de preservar seu útero, a paciente foi submetida a embolização das artérias uterinas, com boa evolução e diminuição do sangramento e melhoria nos níveis de hemoglobina (8,6 g/dL). A ecografia pós-embolização mostrava o mesmo conteúdo em região de istmo com diminuição da vascularização e então a paciente foi submetida à curetagem uterina guiada por ultrassom. Foi necessária transfusão de uma bolsa de sangue durante o procedimento. A paciente recebeu alta no dia seguinte em bom estado geral, com discreto sangramento e com hemoglobina de 9 g/dL e β hcg de 1026 mUI/mL. Após dois dias da alta, a ecografia mostrava imagem ecogênica em região anterior do útero de 14 × 17 × 26 mm sem fluxo ao doppler e β hcg de 196 mUI/mL. A ecografia de 10 dias após mostrava sinais de processo cicatricial em topografia istmo uterino com β hcg de 4,3 mUI/mL. Após oito meses de evolução a ecografia mostrava-se normal, com útero de 68,5 cm³ de volume.

Discussão

A gravidez ectópica em cicatriz de cesárea é rara. De 1978 a 2006 só havia 155 casos descritos na literatura e muitos eram do mesmo centro.⁴

Desde o advento da ultrassonografia transvaginal, esse tipo de gravidez ectópica, que costumava ser tratada com histerectomia na maioria dos casos por ruptura uterina e intenso sangramento, pode ser diagnosticada precocemente e tratada de maneira conservadora, com preservação da fertilidade.⁵

Em uma revisão de literatura, a administração sistêmica de metotrexate é uma opção para pacientes estáveis hemodinamicamente e a administração local de metotrexate ou cloreto de potássio guiado por ultrassom é outra opção. Após esses



Figura 4 – Conteúdo complexo (coágulos e restos uterinos) em istmo.

procedimentos, deve-se fazer a aspiração cirúrgica do conteúdo guiada por ultrassom.⁶ Um estudo alemão publicou, de 1996 a 2007, 55 casos de ectópica em cicatriz de cesárea tratadas com metrotexate local e sistêmico e 34 tiveram sucesso com o tratamento clínico.⁷

Outra opção de tratamento conservador é a retirada do conteúdo intrauterino por histeroscopia. Foram descritos poucos casos na literatura em gestações ectópicas iniciais.⁸

Atualmente a embolização da artéria uterina vem sendo a opção para o tratamento conservador da gravidez ectópica em cicatriz de cesárea. Os estudos mostram um índice de sucesso grande quando associada à administração de metotrexate.⁸ Os estudos mostram associação de embolização com curetagem, embolização com metotrexate ou metotrexate com curetagem.^{9,10} Neste caso descrevemos a associação de três modalidades de tratamento (metotrexate, embolização e curetagem) com boa resposta.

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Fylstra DL, Pound-Chang T, Cooper A, Miler KM. Ectopic pregnancy within a cesarean delivery scar: a case report. Am J Obstet Gynecol. 2002;187:302-4.
2. Bignardi T, Condous G. Transrectal ultrasound-guided surgical evacuation of cesarean scar ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35:481-5.
3. Herman A, Weinraub Z, Avrech O, Maymon R, Ron-El R. Bukovsky Follow up and outcome of isthmic pregnancy located in a previous caesarean section scar. Br J Obstet Gynaecol. 1995;102:839-41.
4. Rotas MA, Haberman S, Levgur M. Cesarean scar ectopic pregnancy: etiology, diagnosis, and management. Obstet Gynecol. 2006;107:1373-81.
5. Golin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. Fertil Steril. 1997;67:398-400.
6. Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, Schneider D, Herman A. Ectopic pregnancies in a caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. Hum Reprod Update. 2004;10:515-23.
7. Vaate AJMB, Broekmann HAM, Slikke JW, Wouters MGAJ, Schats R, Huirne JAF. Therapeutic options of caesarean scar pregnancy: case series and literature review. J Clinical Ultrasound. 2010;38:75-84.
8. Litwicka K, Greco E. Caesarean scar pregnancy: a review of management options. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011;23:415-21.
9. Wu X, Zhang X, Zhu J, Di W. Caesarean scar pregnancy: comparative efficacy and safety of treatment by uterine artery chemoembolization and systemic methotrexate injection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;161:75-9.
10. Yang XY, Yu H, Li KM, Chu YX, Zheng A. Uterine artery embolisation combined with local methotrexate for treatment of caesarean scar pregnancy. BJOG. 2010;117: 990-6.